

Syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8 isolée : une forme fréquemment associée à des caractéristiques myéloprolifératives ?

Louis Drevon

▶ **To cite this version:**

Louis Drevon. Syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8 isolée : une forme fréquemment associée à des caractéristiques myéloprolifératives ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02498358

HAL Id: dumas-02498358

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02498358

Submitted on 19 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

USPC
Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019 N° 27

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8 isolée : une forme fréquemment associée à des caractéristiques myéloprolifératives ?

Présentée et soutenue publiquement

le 15 mars 2019

Par

Louis DREVON

Né le 3 octobre 1988 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Pierre Fenaux, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Stéphane Giraudier, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Lionel Adès, PU-PH

M. Le Professeur François Delhommeau, PU-PH

CC BY NC ND

USPC Université Sorbonne Paris Cité

REMERCIEMENTS

A Pierre Fenaux, Lionel Adès, François Delhommeau et Stéphane Giraudier, d'avoir accepté d'être membres du jury de cette thèse.

A toutes celles et tous ceux qui ont contribué à ce travail, et tout particulièrement à Pierre Fenaux, qui a eu la patience de m'encadrer ; à Alice Marceau, Aline Renneville, Emmanuelle Clappier et leurs équipes, pour le temps passé à l'analyse mutationnelle ; à Lionel Adès, pour son aide précieuse dans les analyses des données ; et également à Odile Maarek, Wendy Cuccuini, Virginie Eclache, Thomas Cluzeau, Valentine Richez, Inès Berkaoui, Sophie Dimicoli-Salazar, Audrey Bidet, Jean-Philippe Vial, Sophie Park, Christina Vieira Dos Santos, Eléonore Kaphan, Céline Berthon, Aspasia Stamatoullas, François Delhommeau, Nassera Abermil, Thorsten Braun, Rosa Sapena, Daniel Lusina et Sophie Raynaud.

A toutes celles et tous ceux, nombreux·ses, que j'ai croisés, à l'hôpital ou au laboratoire, et qui ont su partager leur passion de l'hématologie et de la médecine : ils et elles sont pour moi une source intarissable de motivation, dans laquelle il est parfois nécessaire et toujours bienfaisant de se replonger.

A mes parents, mon frère, et mes ami·e·s, évidemment, pour leur indispensable présence.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 4
Syndromes myélodysplasiques 4
Définition 4
Historique 4
Epidémiologie 5
Pathogénie 5
Diagnostic 9
Classification 10
Pronostic 10
Traitement 11
Syndromes myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives et néoplasies myéloprolifératives 12
Syndromes myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives 12
Néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL$^-$ 13
Trisomie 8 et SMD 13
Historique 13
Fréquence 13
Pathogénie 14
Association à des maladies auto-immunes 16
Pronostic 16
Objectif 17
PATIENTS ET METHODES 18
Population étudiée 18
Analyse moléculaire et bio-informatique 18
Analyse statistique 19
RESULTATS 20
Caractéristiques des patients au moment du diagnostic 20
Fréquence des caractéristiques MP 20
Comparaison entre les formes MP et non MP 20
Paramètres cliniques, hématologiques et nombre de métaphases avec +8 20
Analyse mutationnelle 22
Réponse au traitement et survie 22
Comparaisons entre les formes MP et les SMD/NMP-U avec +8 26
DISCUSSION 27
CONCLUSION 30
BIBLIOGRAPHIE 31
ANNEXES 37

INTRODUCTION

Syndromes myélodysplasiques

Définition

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène d'hémopathies myéloïdes clonales, caractérisées par une hématopoïèse inefficace avec des cytopénies périphériques malgré une augmentation de la cellularité médullaire, une dysplasie des lignées myéloïdes, des anomalies génétiques récurrentes, et un risque accru de développer une leucémie aiguë myéloïde (LAM) (Adès et al., 2014 ; Arber et al., 2016 ; Swerldlow et al., 2017).

Historique

Au début des années 1950, le terme « syndrome myélodysplasique » n'est pas encore utilisé. Sont alors décrits des états « pré-leucémiques », caractérisés principalement par des cytopénies périphériques, une hypercellularité médullaire des lignées granuleuses et érythroblastiques, fréquemment accompagnée d'un arrêt de la maturation granuleuse, et une progression en LAM (Block et al., 1953). La présence d'une dysplasie portant sur les précurseurs érythroblastiques a ensuite été rapportée, dans des formes de « leucémie aigüe latente », mais qui concernait plutôt des patients ayant déjà un excès de blastes médullaire (Rheingold et al., 1963). La notion de « myélodysplasie » fait son apparition dans les années 1960 pour caractériser cet état pré-leucémique, avec ou sans excès de blastes (Rowley et al., 1966).

Une description assez précise de cette entité est faite au début des années 1970, où les « myélodysplasies » sont définies en tant que sous-groupe des maladies myéloprolifératives, et ayant les caractéristiques suivantes : présence d'au moins une cytopénie sanguine ; moelle hypercellulaire avec anomalies morphologiques des lignées érythroïdes et granuleuses ; début insidieux avec une survenue en général après l'âge de 50 ans ; et une probabilité élevée d'évolution en leucémie aiguë (Fisher et al., 1973 ; Saarni and Linman, 1973).

C'est en 1976 que la première classification French-American-British (FAB) individualise différentes catégories au sein des « syndromes dysmyélopoïétiques », comprenant les anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) et la leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC) (Bennett et al., 1976). Le terme « syndrome myélodysplasique » est entériné en 1982 par une nouvelle classification FAB, plus précise, définissant les anémies réfractaires, les anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronnes, les AREB, les LMMC et les AREB en transformation (AREB-t) (Bennett et al., 1982).

Plus récemment, les classifications de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) successives de 2001, 2008 et 2016 ont fait évoluer la définition et les différentes entités au sein de ces SMD (Vardiman et al., 2002 ; Vardiman et al., 2009 ; Arber et al., 2016).

Epidémiologie

L'incidence annuelle des SMD est de 5,3 à 13,1 cas pour 100 000 personnes pour l'ensemble de la population (aux Etats-Unis) et augmente avec l'âge, pour atteindre environ 75 cas pour 100 000 personnes au sein de la population âgée de plus de 65 ans (Cogle, 2015). L'âge médian de survenue des SMD est de 72-75 ans, et leur incidence est plus élevée chez les hommes (Sekeres, 2011).

Plusieurs facteurs associés à un risque accru de survenue d'un SMD ont été identifiés : exposition au benzène, aux produits chimiques agricoles et aux solvants, consommation de cigarettes, antécédent familial de néoplasie hématologique (Strom et al., 2005). La présence chez un patient de certaines hémopathies congénitales (Fanconi, dyskératose congénitale...) ou d'une aplasie médullaire prédisposent également au développement ultérieur d'un SMD (Bagby and Meyers, 2007).

Pathogénie

Le caractère clonal des SMD a pu être démontré par l'analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction du chromosome X (Tefferi et al., 1990), ainsi que par la présence éventuelle d'anomalies cytogénétiques récurrentes.

La cellule d'origine des SMD est une cellule souche hématopoïétique (CSH) Lin^- $CD34^+$ $CD38^-$ $CD90^+$ $CD45RA^+$, capables de reconstituer une myélopoïèse clonale, et notamment des cellules progénitrices myéloïdes clonales, issues des CSH de SMD. Des altérations caractéristiques des SMD sont à la fois retrouvées au stade des cellules souches (Lin^- $CD34^+$ $CD38^-$) et des cellules progénitrices (Lin^- $CD34^+$ $CD38^+$) hématopoïétiques (HSPC) (Woll et al., 2014).

Il a été récemment mis en évidence plusieurs marqueurs permettant de distinguer ces HSPC leucémiques des HSPC saines : expression forte de l'interleukin-1 receptor accessory protein (IL1RAP), de CD99, de CD123 ou de T-cell immunoglobulin mucin-3 (TIM3) (Shastri et al., 2017). Par ailleurs, ces cellules souches anormales sont porteuses d'autres anomalies, décrites ci-après : des mutations somatiques, des anomalies chromosomiques, et une dérégulation des voies de l'immunité.

Les SMD sont liés à la survenue, dans une CSH et son environnement, d'évènements ou de dérégulations à potentiel oncogénique, qui peuvent être de plusieurs types (Sperling et al., 2017) :

(1) Des mutations somatiques

La grande majorité des patients atteints de SMD (près de 90% des cas) ont au moins une mutation somatique (Haferlach et al., 2014).

Les mutations connues concernent plusieurs familles de gènes :

- des facteurs d'épissage : et notamment des composants du splicéosome 3' (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2). Cette famille de mutations est la plus fréquemment retrouvée, et perturbe l'épissage alternatif normal du pré-ARNm.

- des régulateurs épigénétiques : impliqués dans la méthylation de l'ADN (DNMT3A, TET2, IDH1 et 2) et dans les modifications des histones (ASXL1, EZH2, BCOR). Ces mutations sont également fréquentes, et ont pour conséquence de modifier la

conformation chromatinienne, participant à la pathogénie des SMD, bien que les mécanismes en jeu ne soient pas tous élucidés.

- des membres du complexe cohésine (STAG2, SMC3, SMC1A), qui permettent à l'état normal de maintenir la cohésion des chromatides sœurs, et donc d'éviter l'effondrement de la fourche de réplication et de faciliter la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.

- des facteurs de transcription (RUNX1, TP53, ETV6, GATA2).

- des protéines de signalisation intra-cellulaire (NRAS, KRAS, JAK2).

La plupart de ces mutations sont inactivatrices, mais quelques-unes provoquent un « gain de fonction » (par exemple IDH 1/2 et ASXL1). L'acquisition séquentielle d'un certain nombre de ces mutations dans les CSH favorise la genèse d'un SMD, en modifiant le fonctionnement cellulaire normal via la perturbation des nombreuses voies sus-citées (Sperling et al., 2017). Certaines de ces mutations peuvent être précoces (mutations « drivers »), comme les mutations de composants du splicéosome (SF3B1, SRSF2), ou les mutations de gènes impliqués dans la méthylation de l'ADN (DNMT3A, TET2) (Mossner et al., 2016). Ces mutations précoces, notamment de DNMT3A, TET2 ou encore ASXL1, peuvent même survenir à un « stade pré-leucémique » d'hématopoïèse clonale de signification indéterminée (CHIP) (Steensma et al., 2015). D'autres mutations ont au contraire tendance à survenir plus tardivement dans l'évolution de la maladie, notamment celles impliquant des facteurs de transcription (RUNX1, GATA2), et à favoriser la progression du SMD vers une LAM (Papaemmanuil et al., 2013).

(2) Des anomalies chromosomiques

La présence d'au moins une anomalie chromosomique est retrouvée au diagnostic d'un SMD de novo chez environ 50% des patients (Swerdlow et al., 2017).

Elles sont nombreuses, les plus fréquentes étant la délétion 5q (del(5q)), la monosomie du 7 (-7) ou la del(7q) et la trisomie 8 (+8) (Haase et al., 2007).

Ces anomalies cytogénétiques ont des conséquences diverses sur le fonctionnement cellulaire : les délétions de tout ou partie d'un chromosome peuvent conduire à l'haplo-insuffisance de certains gènes clés, mais les mécanismes des gains chromosomiques dans la genèse d'un SMD sont moins clairs. La del(5q) provoque par exemple l'haplo-insuffisance concomittante de plusieurs gènes (particulièrement de RPS14, de miR-145 ou d'EGR1), ce qui mène à la constitution d'un SMD (Kumar et al., 2011 ; Stoddart et al., 2014). Les délétions impliquant le chromosome 7 conduisent également à une haplo-insuffisance de gènes impliqués dans des maladies hématologiques, comme MLL3 (Chen et al., 2014). La del(17p) induit la perte d'un allèle du gène TP53, codant pour la protéine p53 : en cas de mutation de l'autre allèle de TP53, la del(17p) a donc pour conséquence une déficience complète en p53 fonctionnelle (Fenaux et al., 1991). Les mécanismes suspectés dans la trisomie 8 sont abordés ci-après.

Certaines anomalies chromosomiques, comme la del(5q), semblent initiatrices, et surviennent très précocement, parfois avant les évènements mutationnels (Nilsson et al., 2002 ; Woll et al., 2014 ; Mossner et al., 2016). Cependant, la plupart des autres anomalies cytogénétiques semblent plutôt secondaires à un événement mutationnel (Mossner et al., 2016), et peuvent par conséquent apparaître au cours de l'évolution de la maladie, comme la -7, la del(7q), la del(17p) ou encore la trisomie 8 (Bernasconi et al., 2010 ; Bochtler et al., 2015), bien que les données cytogénétiques concernant l'architecture clonale soient moins robustes que les données mutationnelles.

(3) Rôle de la dérégulation immunitaire

L'importance du système immunitaire dans la genèse des SMD a été évoqué par plusieurs études ayant mis en évidence une augmentation du risque de SMD en cas de maladie auto-immune pré-existante ou d'inflammation chronique, ainsi que des anomalies des taux de cytokines sériques dans les SMD (Gañán-Gómez et al., 2015).

Le TNFα joue un rôle dans l'apoptose des cellules médullaires de SMD, à la fois en augmentant l'expression du récepteur Fas, et en agissant sur les TNF receptor (TNFR) 1 (plutôt pro-apoptotique) et TNFR2 (anti-apoptotique) (Maciejewski et al., 1995 ; Sawanobori et al., 2003). Le TNFα ainsi que d'autres cytokines comme le TGFβ et l'IFNγ sont également impliquée dans l'activation de la voie p38 MAPK, augmentant l'apoptose des cellules hématopoïétiques (Navas et al., 2006).

Il a par ailleurs été montré qu'une grande partie des Toll-like receptor (TLR) étaient surexprimés dans les cellules de SMD, et notamment : TLR4, TLR2 (associé à TLR1 ou TLR6) et TLR9. Certaines molécules des voies de signalisation d'aval des TLR sont également surexprimées, comme IL-1 receptor associated kinase (IRAK1) ou TRAF6. L'activation augmentée des voies des TLR conduit à une activation majorée de la voie p38 MAPK et des facteurs de transcription NFκB (Wei et al., 2013 ; Rhyasen et al., 2013). Le rôle précis de ces voies de signalisation n'est pas connu, mais il a été suggéré qu'elles soient impliquées dans la dérégulation de la croissance et de la différenciation des HSPC dans les SMD.

Par ailleurs, les HSPC de SMD produisent un excès de la molécule inflammatoire S100A9, ligand de CD33, ayant pour conséquence une stimulation des cellules myéloïdes suppressives (MDSC), qui seraient impliquées dans les déficits de différenciation myéloïde et érythroïde (Chen et al., 2013).

Il semble qu'il y ait des différences dans la dérégulation immunitaire entre les SMD de bas risque et ceux de haut risque (Gañán-Gómez et al., 2015) :

- en cas de SMD de bas risque : augmentation de l'immunité cellulaire avec une augmentation des lymphocytes T $CD8^+$ et Th17, ainsi qu'une diminution des Treg, pouvant mener à une

réponse auto-immune contre les cellules hématopoïétiques, d'où une augmentation de l'apoptose intra-médullaire ;

- en cas de SMD de haut risque : au contraire, diminution de l'immunité cellulaire avec une diminution des taux de lymphocytes T $CD8^+$ et Th17, ainsi qu'une augmentation des Treg, probablement à l'origine d'une tolérance immune vis-à-vis du clone prolifératif.

(4) Rôle du micro-environnement

Il existe des échanges bidirectionnels entre la cellule souche hématopoïétique clonale et le micro-environnement médullaire.

Il a par exemple été démontré, chez la souris, que la modification de l'expression de certains gènes dans des ostéoblastes (délétion de Dicer1, activation de la β-caténine) pouvait conduire à une modification des CSH, induisant la survenue de SMD ou de LAM (Raaijmakers et al., 2010 ; Kode et al., 2014). De manière similaire, il a été observé que la présence de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) dérivées d'un patient atteint de SMD étaient nécessaires à la propagation de CSH initiatrices de SMD dans un modèle de xénogreffe. A l'inverse, au contact de CSH de SMD, des CSM saines pouvaient être reprogrammées, et adopter une signature moléculaire proche des CSM de SMD (Medyouf et al., 2014).

Ces anomalies de la CSH et de son environnement ont plusieurs conséquences :

(1) Expansion du compartiment des cellules souches et progénitrices

Cette expansion est plus marquée pour les CSH long terme ($Lin^- CD34^+ CD38^- CD90^-$) en cas de SMD de haut risque, alors qu'elle est prédominante dans le compartiment des cellules progénitrices communes myéloïdes pour les SMD de bas risque (Will et al., 2012).

(2) Apoptose accrue

Il a été démontré une augmentation de l'activation de la p38 MAPK dans les cellules médullaires de SMD, corrélée à un taux d'apoptose important des progéniteurs hématopoïétiques, en particulier dans les SMD de bas risque (Navas et al., 2006). Il existe également une surexpression de Fas sur les cellules médullaires de SMD (Bouscary et al., 1997), ainsi qu'une augmentation du taux de Fas-ligand dans l'environnement médullaire de SMD, ici encore particulièrement dans les SMD de bas risque (Gupta et al., 1999), entraînant une apoptose accrue via l'activation des caspases 8 puis 3. Une augmentation du rapport protéines pro-apoptotiques (Bad/Bax)/protéines anti-apoptotiques (Bcl-2/Bcl-X) a été observée dans les cellules médullaires $CD34^+$ de SMD de bas risque, alors que le rapport s'inverse dans les SMD de haut risque, en comparaison à des moelles saines. Comme déjà indiqué précédemment, le TNFα est augmenté dans les SMD, et participe aussi à l'apoptose (Gañán-Gómez et al., 2015). Cette augmentation de l'apoptose est particulièrement marquée dans les SMD de faible risque et lors de la maturation terminale, et explique en partie le contraste moelle riche/sang pauvre.

(3) Dysplasie cellulaire

Cette dysplasie des lignées myéloïdes doit être présente pour définir un SMD (en dehors de l'association à un certain nombre d'anomalies cytogénétiques bien définies).

De nombreuses anomalies cytologiques des lignées myéloïdes sont décrites : dysérythropoïèse (anomalies nucléaires, sidéroblastes en couronne, vacuoles cytoplasmiques...), dysgranulopoïèse (anomalies de taille, hypo- ou hypersegmentation nucléaire, hypo- ou agranularité...), dysmégacaryopoïèse (micromégacaryocytes, noyaux hypolobés...).

Quelques anomalies cytogénétiques ou mutations somatiques sont associées à des caractéristiques dysplasiques particulières, et notamment :

- del(5q) et mégacaryocytes aux noyaux hypo- ou monolobés, avec anémie macrocytaire (Boultwood et al., 1994) ;

- del(17p) et polynucléaires neutrophiles avec anomalies de type pseudo-Pelger-Huët et petites vacuoles cytoplasmiques (Lai et al., 1995) ;

- mutation de SF3B1 et présence de sidéroblastes en couronne (Malcovati et al., 2015) ;

- mutations de ASXL1, RUNX1, TP53 ou SRSF2 et dysgranulopoïèse marquée (Della Porta et al., 2015).

(4) Dysfonction cellulaire

Il existe un déficit fonctionnel des cellules matures dans les SMD : déficit de microbicidie des polynucléaires neutrophiles (Martin et al., 1983), et déficit d'agrégation plaquettaire (Girtovitis et al., 2007).

Il a été aussi démontré une diminution de réponse aux facteurs de croissance, et notamment des progéniteurs érythroblastiques à l'EPO (Merchav et al., 1990).

(5) Evolution clonale

Les HSPC de SMD accumulent des mutations au cours de l'évolution de la maladie, donnant naissance à plusieurs clones. L'acquisition de certaines mutations favorise la transformation d'un SMD en LAM, et notamment les mutations de certains facteurs de transcription (RUNX1, GATA2, CEBPA) et de protéines de voies de signalisation (FLT3, NRAS, KRAS) (Lindsley et al., 2015).

L'acquisition de nouvelles anomalies chromosomiques est également associée à l'évolution clonale et à un risque accru de progression en LAM (Schanz et al., 2018) (Neukirchen et al., 2017).

Diagnostic

Selon la classification de l'OMS 2016, le diagnostic d'un SMD repose sur la présence de l'ensemble de ces critères (Swerdlow et al., 2017) :

- au moins une cytopénie sanguine, définie en général par les taux suivants : Hb < 10 g/dL, plaquettes < 100.10^9/L, polynucléaires neutrophiles < $1,8.10^9$/L (mais sont acceptés un taux d'Hb < 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme, ou un taux plaquettes < 150.10^9/L) ;

- dysplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes ;

- taux de blastes sanguins ou médullaires < 20%.

Cependant, un diagnostic de SMD peut en également être en cas de cytopénies persistantes malgré l'absence de dysplasie, si est mise en évidence une anomalie cytogénétique caractéristique de SMD (la trisomie 8, la del(20q) et la -Y n'étant pas considérées comme des anomalies caractéristiques).

Il faut également veiller à exclure certains facteurs exogènes susceptibles de mimer un SMD, et notamment des carences nutritionnelles (vitamine B9, B12, cuivre), certains médicaments et toxiques, certaines infections et maladies auto-immunes.

Classification

Les SMD sont un groupe hétérogène de maladies. La classification OMS 2016 distingue de nombreux sous-types, en fonction du nombre de cytopénies, du nombre de lignées myéloïdes dysplasiques, de la présence de sidéroblastes en couronne, et du pourcentage de blastes sanguins et médullaires, et de la présence d'une anomalie cytogénétique, la del(5q). Les sous-types sont les suivants (voir *Annexe 1*) : SMD-SLD (SMD avec dysplasie unilignée), SMD-MLD (SMD avec dysplasie multilignée), SMD-RS (SMD avec présence de sidéroblastes en couronne), SMD avec del(5q) isolée, SMD-EB (SMD avec excès de blastes), SMD-U (SMD inclassable).

Pronostic

Dans la mesure où les SMD forment un groupe hétérogène avec plusieurs entités, le pronostic des patients y est assez disparate. De nombreux facteurs ont un impact pronostique, et notamment le pourcentage de blastes médullaires, le nombre et la profondeur des cytopénies, le caryotype, les mutations somatiques, l'âge, le sous-type de SMD selon l'OMS, les besoins transfusionnels, et le nombre de lignées dysplasiques.

Des scores composites ont été créés, définissant des groupes de risque différents, portant sur le risque d'évolution en LAM et la survie.

L'International Working Group for Prognosis in MDS (IWG-PM) a déterminé le score le plus utilisé dans les SMD, à la fois en pratique clinique et dans les études : l'International Pronostic Scoring System (IPSS) en 1997, et sa révision (R-IPSS) en 2012. L'IPSS est calculé à partir du pourcentage de blastes médullaires, du caryotype, et du nombre de cytopénies. Le R-IPSS est déterminé à l'aide du pourcentage de blastes médullaires, du caryotype (cinq catégories de risque selon le score Comprehensive Cytogenetic Scoring System (CCSS)), du taux d'hémoglobine, du taux de plaquettes et du taux de polynucléaires neutrophiles (scores précis en *Annexe 3*). La survie médiane selon les groupes de risque du R-IPSS est très hétérogène, variant de 0,8 ans pour le groupe « risque très élevé » à 8,8 ans pour le groupe « risque faible » (Greenberg et al., 1997 ; Greenberg et al., 2012).

Le WHO Classification-based Prognostic Scoring System (WPSS) est un autre score composite, plus rarement utilisé, qui, pour classer les patients, prend en compte le caryotype, la classification OMS 2001 et les besoins transfusionnels (Malcovati et al., 2007).

Le caryotype ayant un impact fort sur le pronostic, une étude internationale a permis en 2012 de déterminer un score, le CCSS, qui définit cinq catégories pronostiques selon l'analyse cytogénétique, et révèle des différences de survie médiane importantes, de 6 mois pour le groupe « très mauvais » à 61 mois pour le groupe « très bon » (Schanz et al., 2012) (score précis en *Annexe 3*).

Les mutations somatiques ont également un impact sur le pronostic des patients atteints de SMD, mais ne sont pas encore intégrées dans ces scores. Plusieurs études ont mis en évidence les effets délétères sur la survie du nombre de mutations (et notamment des mutations « drivers ») et de leur type (la majorité d'entre elles ayant un impact péjoratif, et notamment TP53, ETV6, EZH2, ASXL1, RUNX1). A l'inverse, la mutation de SF3B1 a été décrite comme ayant un effet positif sur le pronostic (Bejar et al., 2011 ; Papaemmanuil et al., 2013 ; Haferlach et al., 2014). Certaines mutations permettent également de prédire la réponse au traitement : en cas de mutation de TET2 ou de DNMT3A, une réponse plus favorable aux agents hypométhylants (Traina et al., 2014) ; et au contraire, en cas de mutation de TP53, une réponse diminuée au lénalidomide dans les SMD avec del(5q) (Mallo et al., 2013), et une survie plus courte après allogreffe de CSH (Bejar et al., 2014).

Traitement

Il existe plusieurs possibilités thérapeutiques pour les syndromes myélodysplasiques (Greenberg et al., 2017 ; Platzbecker, 2019) : soins de support (transfusions en culots globulaires et concentrés plaquettaires, antibiothérapie en cas d'infection, chélation du fer), facteurs de croissance (agents stimulant l'érythropoïèse (ESA), avec ou sans granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)), agents hypométhylants (HMA) comme l'azacitidine et la décitabine, lénalidomide, drogues immunosuppressives (sérum anti-lymphocytaire (SAL), avec ou sans ciclosporine), chimiothérapie intensive (en général avant une allogreffe de CSH), et allogreffe de CSH.

La stratégie de traitement de première ligne dépend principalement du groupe pronostique du patient, déterminé habituellement selon le score R-IPSS, et distingue : les patients avec SMD de bas risque (R-IPSS $\leq$ 3,5 : très faible, faible ou intermédiaire), chez qui les priorités sont la lutte contre les conséquences des cytopénies (saignements, infections sévères et besoins transfusionnels) ainsi que l'amélioration de la qualité de vie ; et les patients avec SMD de haut risque (R-IPSS > 3,5 : intermédiaire, élevé ou très élevé), chez qui les objectifs sont principalement de limiter le risque de progression de la maladie et d'améliorer la survie.

Schématiquement, les patients avec SMD de bas risque seront traités selon la nature des cytopénies :

(1) En cas d'anémie symptomatique

(a) avec del(5q), isolée ou avec une autre anomalie cytogénétique : lénalidomide ;

(b) sans del(5q) :

- si EPO sérique ≤ 500 UI/L : ESA éventuellement associé à du G-CSF ;

- si EPO sérique > 500 UI/L : SAL souvent en association à de la ciclosporine en cas de bonne réponse prévisible aux immunosuppresseurs ; HMA, lénalidomide ou essai thérapeutique en cas de mauvaise réponse prévisible aux immunosuppresseurs.

(2) En cas de neutropénie ou de thrombopénie symptomatiques, ou en cas d'augmentation de la blastose médullaire : HMA, éventuellement drogues immunosuppressives chez certains patients, ou essai thérapeutique.

Les patients avec SMD de haut risque seront traités selon leur éligibilité à une allogreffe de CSH :

(1) Eligible : allogreffe de CSH, précédée ou non d'un traitement par HMA ou chimiothérapie intensive ;

(2) Non éligible : HMA ou essai thérapeutique.

Quel que soit le traitement utilisé, les soins de support sont à toujours mettre en œuvre.

Les réponses à ces traitements sont souvent temporaires : ni les HMA utilisés dans les SMD de haut risque, ni le lénalidomide utilisé dans les SMD avec del(5q), ne permettent d'éradiquer complètement les HSPC de SMD. Seule l'allogreffe de CSH a un potentiel d'élimination définitive de ces HSPC leucémiques, mais au prix d'une morbidité importante. Des thérapeutiques dirigées contre les HSPC sont donc à l'étude, ciblant notamment les voies hyper-exprimées dans les HSPC leucémiques, afin d'obtenir l'éradication de ces cellules à l'origine des rechutes (Shastri et al., 2017). De nombreux autres nouveaux traitements potentiellement actifs dans les SMD sont actuellement évalués dans des essais cliniques, pour tenter d'améliorer le pronostic de ces patients (Platzbecker, 2019).

Syndromes myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives et néoplasies myéloprolifératives

Il existe par ailleurs d'autres hémopathies myéloïdes chroniques, partageant des similitudes avec les SMD, mais caractérisés par la présence d'une composante myéloproliférative.

Syndromes myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives

Les syndrome myélodysplasiques/néoplasies myéloprolifératives (SMD/NMP) sont des hémopathies clonales myéloïdes, avec la présence de caractéristiques cliniques, biologiques et morphologiques à la fois myélodysplasiques et myéloprolifératives au diagnostic (Arber et al., 2016).

Il regroupe plusieurs entités selon la classification OMS 2016 (voir *Annexe 2*) : leucémie myélo-monocytaire chronique (LMMC), leucémie myéloïde chronique atypique BCR-ABL négatif (LMCa BCR-ABL$^-$), leucémie myélo-monocytaire juvénile (LMMJ), SMD/NMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose, SMD/NMP inclassable.

Ces SMD/NMP partagent de nombreuses caractéristiques avec les SMD, et plus particulièrement la LMMC, qui en est l'entité la plus fréquente : la LMMC survient en général chez des sujets âgés ; elle

comporte des anomalies cytogénétiques similaires aux SMD, mais moins fréquemment présentes ; y sont aussi presque constamment retrouvées des mutations somatiques modifiant des gènes fréquemment mutés dans les SMD (surtout ceux impliqués dans la régulation épigénétique et l'épissage), mais aussi souvent ceux codant les protéines de signalisation intra-cellulaire, plus rares dans les SMD ; la thérapeutique utilisée dans la LMMC est proche de celle des SMD (ESA, HMA, allogreffe de CSH), mais nécessite parfois la mise en place d'un traitement cytoréducteur notamment par hydroxyurée ; elle peut évoluer en LAM ; enfin, cette entité a ses propres scores pronostiques (Patnaik et al., 2014a ; Solary and Itzykson, 2017).

Néoplasies myéloprolifératives BCR-ABL$^-$

Les néoplasies myéloprolifératives (NMP) sont des hémopathies clonales myéloïdes, caractérisées, en phase chronique, par une production excessive de cellules hématopoïétiques différenciées (Nangalia and Green, 2017).

Les NMP BCR-ABL$^-$ (donc à l'exclusion de la LMC BCR-ABL positive) comprennent trois entités principales : la polyglobulie de Vaquez (PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP) (Arber et al., 2016).

Ces maladies partagent donc également plusieurs caractéristiques avec les SMD, mais en sont plus éloignées que ne le sont les SMD/NMP : la dysplasie cellulaire peut être présente mais concerne presque uniquement la lignée mégacaryocytaire ; les anomalies cytogénétiques y sont un peu plus rares ; les mutations de JAK2, CALR et MPL (impliquées dans la signalisation) sont retrouvées dans la très grande majorité des cas et sont considérées comme « drivers », alors que les autres mutations (notamment facteurs d'épissage et régulateurs épigénétiques) sont plus rares ; leur traitement est différent de celui des SMD ; elles peuvent également se transformer en LAM (Spivak, 2017 ; Swerdlow et al., 2017).

Trisomie 8 et SMD

Historique

La présence d'une aneuploïdie dans les hémopathies myéloïdes a été décrite dès 1959 (initialement dans les LAM), certains de ces cas étant des hyperploïdies, majoritairement à 47 chromosomes (Baikie et al., 1959 ; Baikie et al., 1961). La plupart de ces hyperploïdies à 47 chromosomes étaient liées à une trisomie d'un chromosome du groupe C, dans les LAM mais aussi les SMD (Rowley et al., 1966). Avec la mise en évidence des bandes chromosomiques au début des années 1970, il a été possible de caractériser plus précisément cette trisomie du groupe C, qui s'est révélée être majoritairement une trisomie du chromosome 8 (Chapelle et al., 1972 ; Jonasson et al., 1974).

Fréquence

La présence d'une trisomie 8, isolée ou non, est une des anomalies cytogénétiques les plus fréquentes dans les SMD (avec la del(5q) et les anomalies du chromosome 7 : -7 et del(7q)), retrouvée dans 17% des SMD avec anomalie cytogénétique, et dans 10% de l'ensemble des SMD. Une trisomie 8 isolée

est retrouvée dans 8 à 11% des SMD de novo avec anomalie cytogénétique, et dans 5% de l'ensemble des SMD (Greenberg et al., 1997 ; Sole et al., 2005 ; Mitelman et al., 2018).

La présence d'une trisomie 8 n'est cependant pas spécifique des SMD. Elle est également présente dans d'autres hémopathies myéloïdes, notamment :

- dans les SMD/NMP : bien décrite dans les LMMC, où elle est non isolée dans 23 à 27% des LMMC avec anomalie cytogénétique et isolée dans 14% des LMMC avec anomalie cytogénétique et 4% de l'ensemble des LMMC (Such et al., 2011 ; Tang et al., 2014 ; Wassie et al., 2014), elle est fait aussi partie des anomalie cytogénétiques considérées comme fréquentes dans la LMC atypique, retrouvée dans environ 7% des cas (Breccia et al., 2006) ;

- dans les LAM : non isolée dans 16 à 19% des LAM avec anomalies cytogénétiques, et isolée dans 6 à 8% des LAM avec anomalie cytogénétique et dans 5% de l'ensemble des LAM (Paulsson et al., 2001 ; Wolman et al., 2002) ;

- et dans certaines NMP : en particulier dans la MFP (isolée dans 4% des MF avec anomalies cytogénétiques, 2% de l'ensemble des MF) (Wassie et al., 2015), et dans une moindre mesure dans la PV (non isolée dans 20% des PV avec anomalies cytogénétiques et dans 3% de l'ensemble des PV) (Gangat et al., 2008 ; Barraco et al, 2017).

La trisomie 8 isolée est aussi retrouvée dans d'autres tumeurs non myéloïdes voire non hématologiques, et a notamment été décrite dans les leucémie aigues lymphoblastiques (principalement T) (Pettenati et al., 1994), ainsi que dans certaines tumeurs solides comme les fibromatoses agressives ou tumeurs desmoïdes (De Wever et al., 2000). Associée ou non à d'autre anomalies cytogénétiques, elle est aussi décrite dans le cancer colo-rectal (Bardi et al., 1993), les cancers de la sphère ORL (Bérgamo et al., 2005), le cancer du sein (Molist et al., 2005), et d'autres tumeurs plus rares (Paulsson and Johansson, 2007).

Pathogénie

A la différence des SMD avec del(5q), où l'anomalie cytogénétique survient dès le stade de cellules souches hématopoïétiques $CD34^+$ $CD38^-$ (Nilsson et al., 2000), la trisomie 8 semble être un événement secondaire : chez des patients avec SMD et trisomie 8, isolée ou non, il a été montré que cette anomalie cytogénétique n'était présente que dans une partie des HSPC $CD34^+$ $CD38^-$ et $CD34^+$ $CD38^+$ (entre 0 et 80%, contre 88 à 99% de ces cellules pour la del(5q)), mais que les cellules souches disomiques pour le chromosome 8 étaient malgré tout pathologiques (diminution de la réponse aux cytokines, impossibilité de reconstitution à long terme, absence de possibilité de xénogreffe chez la souris...). Par ailleurs, chez des patients atteints de SMD avec del(5q) et trisomie 8, il a été observé qu'il existait des clones avec del(5q) et trisomie 8, des clones avec del(5q) isolée, mais qu'il n'existait pas de clone avec trisomie 8 isolée (Nilsson et al., 2002).

La survenue de trisomie 8 isolée n'est pas associée à un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie : cette anomalie est au contraire retrouvée plus fréquemment dans les SMD de novo que

dans les SMD secondaires à une thérapie (respectivement 8% vs. 2%) (Paulsson et al., 2001). En revanche, elle est favorisée par l'exposition au benzène, à la fois in vitro sur des cellules $CD34^+$ (Smith et al., 2000), et in vivo sur les lymphocytes d'individus exposés (Kim et al., 2004). Le rôle du tabac est plus controversé.

De façon intéressante, la trisomie 8 est associée aux mutations inactivatrices de gènes de la famille du complexe cohésine (comme STAG2 ou RAD21), impliqué dans le maintien de la cohésion des chromatides sœurs : la trisomie 8 est en effet significativement plus fréquente dans les SMD avec ces mutations que dans les SMD non mutés pour des gènes du complexe de la cohésine, à l'inverse d'autres anomalies chromosomiques comme la del(5q), la -7 et la del(7q), qui sont au contraire moins fréquentes dans les SMD mutés (Thota et al., 2014). Cette association n'a néanmoins pas d'explication claire.

En revanche, il n'a pas été identifié de mutation systématiquement associée à la trisomie 8, comme peut l'être la mutation de GATA1 dans les cas de myélopoïèse anormale transitoire et de leucémie myéloïde associées au syndrome de Down (ou trisomie 21 constitutionnelle) (Roberts and Izraeli, 2014).

A la différence des SMD avec certaines délétions chromosomiques, qui sont connues pour provoquer une haplo-insuffisance de plusieurs gènes clés dans la pathogénie des SMD (del(5q), -7 ou del(7q), del(20q), del(17p)), ceux modifiés par une trisomie 8 sont peu connus (Sperling et al., 2017). Il a été retrouvé un effet de dosage génique dans les LAM avec trisomie 8 isolée, avec une hyper-expression (entre 1,2 et 1,3 fois plus) de gènes localisés sur le chromosome 8 (mais certains conservant une expression normale), sans néanmoins de mise en évidence d'ensemble cohérent de gènes surexprimés. A noter qu'a été également retrouvée une hypo-expression de gènes impliqués dans l'apoptose (Virtaneva et al., 2001) (Schoch et al., 2006). En revanche, cet effet de dosage génique n'a pas été retrouvé dans les SMD avec trisomie 8 isolée, où ont été mises en évidence une hyper-expression de gènes associés aux réponses inflammatoires et immunitaires, ainsi qu'une fois encore une hypo-expression de gènes impliqués dans l'inhibition de l'apoptose, mais sans que ces gènes ne soient localisés sur le chromosome 8 (Chen et al., 2004). Quelques études ont par ailleurs analysé l'implication potentielle de gènes mutés, qui seraient localisés sur le chromosome 8, et qu'une trisomie 8 aurait conduit à être dupliqués, mais aucune n'a mis en évidence un tel phénomène (Paulsson and Johansson, 2007) ; d'autre part, presque aucun des 50 gènes dont les mutations sont recherchées en routine dans les SMD n'est localisé sur le chromosome 8 (hormis RAD21).

Les SMD avec trisomie 8 sont caractérisés par une apoptose plus importante que dans les formes avec d'autres anomalies chromosomiques (principalement -7 et del(5q)), pouvant être expliquée par une expression plus importante de Fas à la surface des cellules médullaires de SMD avec trisomie 8, conduisant à une activation majorée des voies de l'apoptose (Sloand et al., 2002). Cette augmentation de l'apoptose est aussi en partie liée à la sensibilité des cellules médullaires de SMD avec trisomie 8 aux lymphocytes T autologues, qui pourrait être liée à une surexpression de WT1 (Sloand et al., 2005 ;

Sloand et al., 2011). Ces formes avec trisomie 8 semblent par ailleurs avoir une plus grande sensibilité aux thérapies immunosuppressives (Sloand et al., 2008).

Un syndrome génétique constitutionnel rare est en accord avec le potentiel oncogénique de la trisomie 8 : il s'agit de la trisomie 8 constitutionnelle en mosaïque (CT8M), représentant environ 1/25 000 à 40 000 naissances (Nielsen and Wohlert, 1991). Cette anomalie semble survenir lors de l'embryogenèse précoce, par non-disjonction mitotique post-zygotique, et non lors de la méïose (Seghezzi et al., 1996). La CT8M se caractérise souvent par un syndrome associant retard mental modéré, dysmorphie faciale, malformations ostéo-articulaires, urogénitales et cardiovasculaires, mais peut aussi être retrouvée chez des individus au phénotype clinique normal (Paulsson and Johansson, 2007). Il est très probable que la CT8M puisse prédisposer à des néoplasies, en particulier à des hémopathies myéloïdes : plusieurs cas de SMD et de LAM avec trisomie 8 ont en effet été décrits chez de patients atteints de CT8M (Seghezzi et al., 1996), ce qui pourrait conduire à estimer à 5% environ la fréquence d'hémopathie myéloïde dans les CT8M (Welborn, 2004). Certains auteurs ont également suggéré que près de 15-20% (2 à 3 cas sur 14) des SMD et LAM avec trisomie 8 pourraient être dus à une CT8M passée inaperçue (Maserati et al., 2002), mais ces résultats sont débattus, principalement en raison du faible nombre de patients et des techniques utilisées : l'incidence de CT8M chez ces patients est sans doute bien plus faible (1 cas sur 32 retrouvé dans une autre étude) (Saumell et al., 2015).

Association à des maladies auto-immunes

Il a été décrit une association entre SMD avec trisomie 8 (particulièrement lorsqu'elle est isolée) et maladie de Behcet : la trisomie 8 est en effet retrouvée dans 60 à 80% des cas de SMD avec maladie de Behcet. Dans ces cas, la maladie de Behcet est principalement gastro-intestinale, et survenant avant le SMD dans la majorité des cas (Lee et al., 2016 ; Shen et al., 2018). Il a été suggéré que cette forme particulière de « maladie de Behcet avec ulcérations digestives » puisse être considérée comme une entité à part, empruntant des caractéristiques à la maladie de Behcet et à la maladie de Crohn (Wesner et al., 2018). Il est intéressant de noter que la CT8M serait également associée à la maladie de Behcet (Becker et al., 2009). Le lien physiopathologique entre ces deux maladies n'est pas déterminé, même si l'hyper-expression de certains gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et immunitaires en cas de SMD avec +8 isolée pourrait jouer un rôle (Chen et al., 2004). En revanche, il n'y a pas d'augmentation de l'incidence de trisomie 8 en cas de SMD associé à une maladie auto-immune (MAI), en comparaison aux SMD sans MAI (Komrokji et al., 2016).

Pronostic

De nombreux patients atteints de SMD avec trisomie 8 isolée ont été inclus dans les séries ayant permis de déterminer les scores pronostiques des SMD (Greenberg et al., 1997 ; Greenberg et al., 2012 ; Schanz et al., 2012), où cette anomalie a été déterminée comme étant de pronostic « intermédiaire », avec une survie médiane entre 26 et 32 mois. Cependant, deux de ces études incluaient des patients avec LMMC et AREB-t (entre 20 et 30% de blastes).

Dans le sous-groupe de patients avec SMD et trisomie 8 isolée, une médiane de survie entre 22 et 25 mois a été retrouvée par deux études incluant également des patients avec LMMC et AREB-t (Sole et al., 2005 ; Haase et al., 2007), et une médiane d'environ 34 mois a été rapportée par une autre ne prenant en compte que les SMD (Saumell et al., 2012).

Les données concernant le risque de transformation en LAM d'un SMD avec trisomie 8 isolée sont plus rares et moins comparables : le délai pour que 25% des patients du groupe cytogénétique « intermédiaire » progresse en LAM était compris entre 19 et 30 mois (Greenberg et al., 1997 ; Greenberg et al., 2012 ; Schanz et al., 2012), et le risque de progression en LAM était de 18% à 2 ans dans une autre étude (Saumell et al., 2012).

Objectif

De nombreux aspects des SMD avec trisomie 8 isolée ont été abordés dans plusieurs études antérieures, portant principalement sur leur pathogénie, sur leur association à d'autres maladies notamment auto-immunes, ou sur leur pronostic. Cependant, leurs caractéristiques hématologiques et les résultats des traitements spécifiques utilisés n'ont pas été décrits en détail. L'objectif de cette étude est donc d'analyser ces données dans les SMD avec trisomie 8 isolée.

PATIENTS ET METHODES

Population étudiée

Nous avons réalisé une analyse rétrospective des patients atteints de SMD avec trisomie 8 isolée, diagnostiqués entre 2001 et 2016 dans 8 centres français du Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM), et inclus dans le registre des SMD du GFM.

Les diagnostics ont été revus et reclassés selon la classification de 2016 de l'OMS (Arber et al., 2016). Les patients ont été inclus dans l'étude s'ils répondaient aux critères suivants : (1) diagnostic de SMD, après révision selon la classification de l'OMS 2016 ; (2) présence de trisomie 8 isolée ; (3) exclusion des diagnostics de LAM, de NMP bien caractérisée (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive) et de SMD/NMP.

Nous avons défini la présence de caractéristiques myéloprolifératives (MP) comme la présence répétée (en l'absence d'infection), au diagnostic ou au cours de l'évolution, de l'un des critères suivants : (1) taux de leucocytes sanguins > 10.10^9/L ; (2) cellules granuleuses immatures circulantes (myélémie) > 2 % ; et/ou (3) splénomégalie palpable.

Plusieurs données ont été recueillies chez les patients : les paramètres cliniques et hématologiques, le pourcentage de métaphases avec trisomie 8, les scores pronostiques IPSS (Greenberg et al., 1997) et IPSS révisé (Greenberg et al., 2012), la présence et le type de mutations somatiques, ainsi que la réponse aux traitements et la survie.

Analyse moléculaire et bio-informatique

Les diagnostics ayant été établis sur une période de 15 ans, l'analyse moléculaire a généralement été effectuée rétrospectivement sur des échantillons d'archives. Ces analyses ont été réalisées par les laboratoires d'Hématologie biologique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille et de l'Hôpital Saint-Louis.

Les cellules mononucléées de moelle osseuse ont été isolées sur gradient Ficoll, avant extraction ADN à l'aide du mini kit ADN QIAamp (Qiagen, Hilden, Allemagne). Les mutations ont été recherchées par une technique de séquençage de nouvelle génération (NGS) à l'aide du Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 (384 réactions ; Thermo FisherScientific, Carlsbad, CA) sur un panel sélectionné de 22 à 54 gènes (ASXL1, ATM, ATRX, BCOR, BCORL1, BRAF, BRCC3, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, CTCF, CUX1, DIS3, DNMT3A, DNMT3B, DOT1L, EP300, ETV6, EZH2, FLT3-TKD, GATA2, GNAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KMT2A/MLL, KMT2D/MLL, KRAS, LAMB4, MPL, NF1, NIPBL, NPM1, NRAS, PHF6, PRPF8, PTPN11, RAD21, RIT1, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG1, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1 et ZRSR2).

Les données brutes ont été générées par le logiciel Torrent Browser (version 5.0.4) en utilisant le « Variant Caller » inclus, avec un plug-in supplémentaire (Thermo Fisher Scientific). Les fichiers

.bam et.vcf ont été utilisés pour l'analyse. Les fichiers .vcf ont été annotés avec le logiciel Ion reporter (Thermo Fisher Scientific) et traités pour une seconde analyse des fichiers indexés avec le logiciel Sequence Pilot (version 4.2.1) (JSI Medical Systems, Ettenheim, Allemagne). Pour chaque variant, la profondeur à la position du variant (nombre de reads mutés et de reads non mutés) a été prise en compte pour calculer la fréquence allélique des variants. Les variants non-sens et insertions/délétions frameshift (entraînant un décalage du cadre de lecture) ont tous été considérés comme des mutations pertinentes. Les variants faux-sens ont été retenus en l'absence de description dans les bases de données publiques de polymorphismes (SNP : single nucleotide polymorphism), et les effets fonctionnels sur la protéine ont été prédits par un ensemble de 6 outils de prédiction.

Analyse statistique

La survie globale (OS) et la survie sans événement (EFS, définie comme la progression vers une LAM ou le décès) ont été déterminées à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Le test du Chi-2, le test t de Student et le test du log-rank ont été appliqués pour calculer la significativité des différences entre les groupes, avec un seuil de significativité défini par une valeur de $p < 0,05$. L'analyse statistique a été effectuée en utilisant GraphPad Prism v7.00 pour Windows (GraphPad Software, La Jolla, Californie, USA), et R version 3.4.1 pour Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

RESULTATS

Caractéristiques des patients au moment du diagnostic

138 patients avec trisomie 8 isolée étaient éligibles. Leurs caractéristiques initiales sont présentées dans le *tableau 1*. L'âge médian était de 75 ans et le ratio homme/femme était de 1,7. Après révision selon les critères de l'OMS 2016, 44,9% des patients ont été classés comme SMD-EB-1 ou -2, 39,8% comme SMD-SLD ou SMD-MLD, 10,9% comme SMD-RS, et 4,3% comme SMD-U. Les scores IPSS et R-IPSS sont présentés dans le *tableau 1*.

Par ailleurs, 18 patients présentant des caractéristiques de SMD avec +8 isolée, mais avec une un taux sanguin de leucocytes > 13.10^9/L et/ou de plaquettes > 450.10^9/L, donc par définition reclassés selon les critères de l'OMS comme SMD/NMP (17 comme SMD/NMP-U et 1 comme SMD/NMP avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose), ont été exclus.

Fréquence des caractéristiques MP

Cinquante-quatre patients (39,1 %) présentaient des caractéristiques MP, dont 28 (20,3 %) au moment du diagnostic et 26 (18,8 %) au cours du suivi, avec un intervalle médian de 13 mois entre le diagnostic et l'apparition des caractéristiques MP. Les patients ont été classés dans la catégorie MP en raison d'un taux de leucocytes > 10.10^9/L (mais inférieur à 13.10^9/L) dans 15 cas (10,9 % du nombre total de patients), d'une myélémie dans 40 cas (29,0 %) et d'une splénomégalie palpable dans 18 cas (13,0 %). Parmi les 54 patients classés comme MP, 37 avaient un seul critère MP, 15 en avaient deux et 2 en avaient trois.

Comparaison entre les formes MP et non MP

Paramètres cliniques, hématologiques et nombre de métaphases avec +8

En plus des différences attendues concernant le taux de leucocytes, le taux de myélémie et la présence d'une splénomégalie palpable, il a été observé une prédominance masculine significativement plus importante dans le groupe MP (ratio M/F 2,9 vs 1,2 dans le groupe non MP, p = 0,002). Il n'a pas été constaté d'autre différence significative entre les groupes MP et non MP concernant les autres paramètres cliniques et hématologiques de base (*tableau 1*).

Par ailleurs, il a été constaté que le groupe MP présentait un pourcentage plus élevé de métaphases avec trisomie 8 au diagnostic, en comparaison au groupe non MP (58,9 vs 47,0% dans le groupe non MP, p = 0,043). Cinq patients non MP au moment du diagnostic ont eu un nouveau caryotype au moment du développement de caractéristiques MP : deux d'entre eux présentaient déjà plus de 80 % de métaphases avec trisomie 8, tandis que les 3 autres patients ont augmenté de façon significative leur proportion de métaphases avec trisomie 8.

Dans le groupe MP, les caractéristiques cliniques et hématologiques de base des patients avec 2 ou 3 critères MP ne différaient pas significativement de celles des patients avec un critère MP, bien qu'un pourcentage modérément plus élevé de métaphases avec trisomie 8 ait été observé dans le premier groupe (65,9 vs 55,9 %, p = 0,32).

	Tous les patients (n=138)	Patients MP (au diagnostic ou au cours de l'évolution) (n=54)	Patients non MP (n=84)	p-value (MP vs. non MP)	Patients SMD/NMP-U (n = 17, exclus)	p-value (SMD/NMP -U vs. MP)
Âge médian (années)	75	75	74	0.98	74	0.75
Sex-ratio M/F	1.7	2.9	1.2	0.02	0.4	0.0008
Taux médian d'Hb (g/dL)	9.5	9.4	9.5	0.21	10.2	0.08
Taux médian de leucocytes (x10^9/L)	3.5	3.9	3.3	0.004	26.8	0.0002
Taux médian de plaquettes (x10^9/L)	111	102	116	0.16	115	0.89
Classification OMS 2016, N (%)						
SMD-SLD	14 (10.1)	4 (7.4)	10 (11.9)	0.39	-	-
SMD-MLD	41 (29.7)	23 (42.6)	18 (21.4)	0.008	-	-
SMD-RS	15 (10.9)	1 (1.9)	14 (16.7)	0.006	-	-
SMD-EB-1	33 (23.9)	12 (22.2)	21 (25.0)	0.71	-	-
SMD-EB-2	29 (21.0)	13 (24.1)	16 (19.0)	0.49	-	-
SMD-U	6 (4.3)	1 (1.9)	5 (6.0)	0.40	-	-
IPSS, N (%)	133	50	83		N/A	
Bas	0	0	0	N/A	-	-
Int-1	82 (61.7)	28 (56.0)	54 (65.1)	0.29	-	-
Int-2	37 (27.8)	18 (36.0)	19 (22.9)	0.10	-	-
Elevé	14 (10.5)	4 (8.0)	10 (12.0)	0.46	-	-
R-IPSS, N (%)	134	51	83		N/A	
Bas	37 (27.6)	16 (31.4)	21 (25.3)	0.44	-	-
Intermédiaire	37 (27.6)	8 (15.7)	29 (34.9)	0.016	-	-
Elevé	45 (33.6)	20 (39.2)	25 (30.1)	0.28	-	-
Très élevé	15 (11.2)	7 (13.7)	8 (9.6)	0.47	-	-
% moyen de métaphases avec +8	51.4	58.9	47.0	0.043	69.4	0.30

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients avec SMD et trisomie 8 isolée (et SMD/NMP-U avec trisomie 8 isolée)

SMD : syndrome myélodyplasique ; SMD/NMP-U : syndrome myéloprolifératif/néoplasie myéloproliferative inclassable ; MP : myéloprolifératif ; Hb : hémoglobine ; OMS : Organisation Mondiale de la Santé ; SMD-SLD : SMD avec dysplasie unilignée ; SMD-MLD : SMD avec dysplasie multilignée ; SMD-RS : SMD avec sidéroblastes en couronne ; SMD-EB : SMD avec excès de blastes ; SMD-U : SMD inclassable ; IPSS: International Prognostic Scoring System ; R-IPSS: Revised International Prognostic Scoring System ; N/A: non applicable

Analyse mutationnelle

L'analyse mutationnelle par NGS a été effectuée chez 77 patients (*tableau 2*). Les patients avec caractéristiques MP lors de l'analyse NGS présentaient significativement plus de mutations EZH2 (33,3 vs 12,0% chez les non MP, p = 0,047), ASXL1 (66,7 vs 42,3%, p = 0,048) et STAG2 (77,8 vs 21,7%, p = 0,006).

	Patients MP	**Patients non MP**	**p-value (MP vs. non MP)**	**Patients SMD/NMP-U (exclus)**	**p-value (SMD/NMP-U vs. MP)**
Mutation	Nombre de positifs/testés (%)	Nombre de positifs/testés (%)		Nombre de positifs/testés (%)	
STAG2	7/9 (77.8)	5/23 (21.7)	0.006	1/3 (33.3)	0.23
ASXL1	16/24 (66.7)	22/52 (42.3)	0.048	8/11 (72.7)	1
EZH2	7/21 (33.3)	6/50 (12.0)	0.047	5/7 (71.4)	0.10
TET2	8/22 (36.4)	16/52 (30.8)	0.64	6/9 (66.7)	0.23
RUNX1	6/21 (28.6)	12/52 (23.1)	0.62	4/8 (50.0)	0.39
SRSF2	4/23 (17.4)	15/52 (28.8)	0.29	3/12 (25.0)	0.67
SF3B1	4/23 (17.4)	13/52 (25.0)	0.47	0/9 (0)	0.11
DNMT3a	3/23 (13.0)	9/52 (17.3)	0.74	1/11 (9.1)	1
JAK2	1/25 (4.0)	3/50 (6.0)	1	2/10 (20.0)	0.19
BCOR	0/10 (0)	4/27 (14.3)	0.56	0/4 (0)	1

Tableau 2. Caractéristiques mutationnelles chez 77 patients atteints de SMD avec trisomie 8 isolée (et chez 12 patients atteints de SMD/NMP-U avec trisomie 8 isolée)

Ont été reportées dans ce tableau les mutations retrouvées chez plus de 10% des patients dans au moins un groupe.

SMD : syndrome myélodyplasique ; SMD/NMP-U : syndrome myéloprolifératif/néoplasie myéloproliferative inclassable ; MP : myéloprolifératif

Réponse au traitement et survie

Les traitements utilisés étaient des agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) chez 79 patients (dont 17 formes MP et 62 formes non MP), des agents hypométhylants (HMA) chez 57 patients (dont 21 formes MP et 36 formes non MP), de l'hydroxyurée chez 11 patients, de la chimiothérapie intensive chez 6 patients et une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques chez 12 patients. Le taux de réponse aux ESA a été de 67,3 %, un peu moins élevé chez les patients MP (au moment de l'instauration du traitement) que chez les patients non MP (44,4 vs 72,1 %, p = NS). Le taux de réponse aux HMA (définie comme : rémission complète, rémission partielle, rémission complète

médullaire, et amélioration hématologique) était de 33,3 %, dont 31,3 % chez les patients MP au moment de l'instauration du traitement, contre 34,4 % chez les patients non MP (p = NS).

Le suivi médian était de 20 mois. Une transformation en LAM a été observée chez 7 patients présentant des caractéristiques MP au moment du diagnostic (25,0 %) et chez 26 patients sans caractéristiques MP au moment du diagnostic (23,6 %). Trois patients ont progressé vers une LMMC après une période médiane de 18 mois. L'EFS médian (la survenue d'un événement étant définie comme la progression vers une LAM ou le décès) était de 25 mois pour l'ensemble de la cohorte, de 25 mois pour les patients présentant des caractéristiques MP au moment du diagnostic et de 28 mois pour les patients ne présentant aucune caractéristique MP au diagnostic (p = 0,14) (*figure 1*).

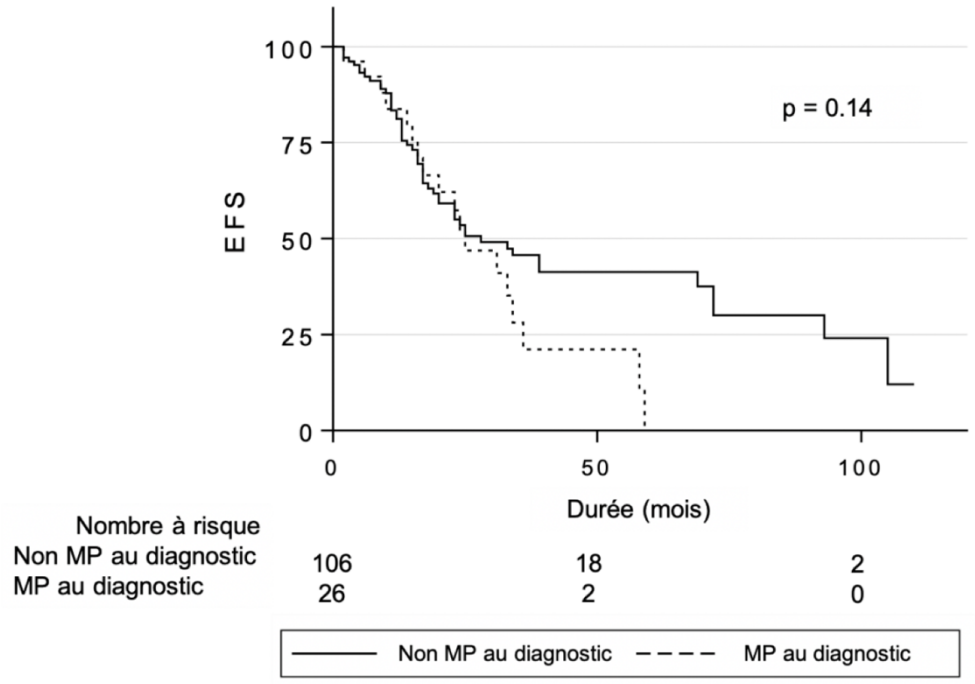


Figure 1. Survie sans évènement selon la présence ou l'absence de caractéristiques myéloprolifératives au diagnostic chez des patients avec SMD et trisomie 8 isolée.

EFS : survie sans évènement (transformation en LAM ou décès) ; MP : myéloprolifératif

L'OS médiane était de 33 mois pour l'ensemble de la cohorte, de 27 mois pour les patients présentant des caractéristiques MP au moment du diagnostic et de 39 mois pour les patients sans caractéristiques MP au moment du diagnostic (p = 0,085) (*figure 2*).

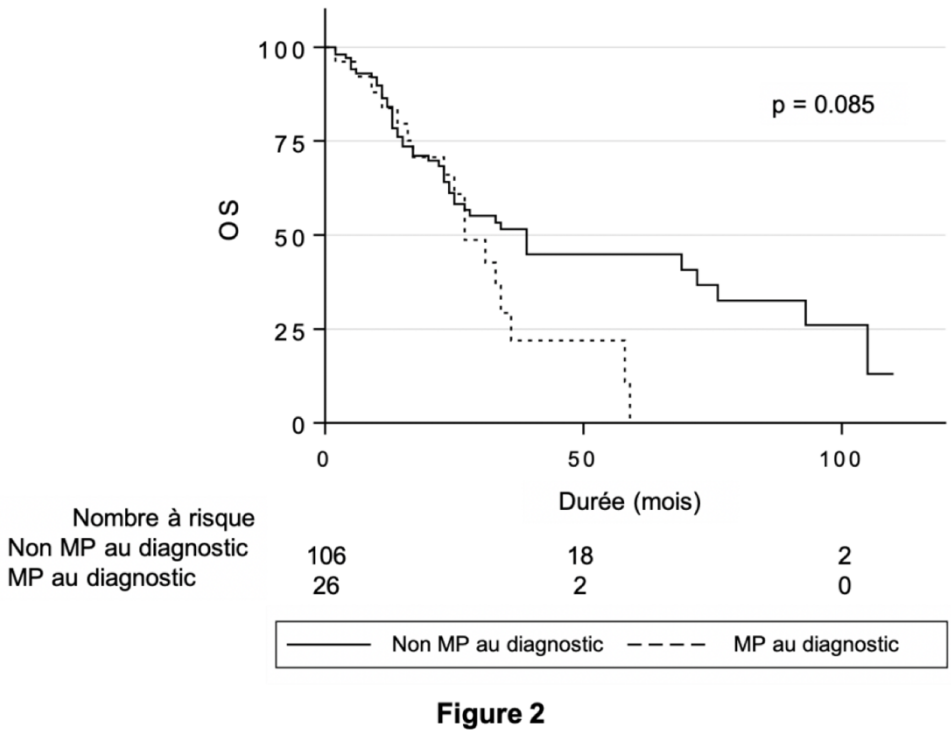


Figure 2. Survie globale selon la présence ou l'absence de caractéristiques myéloprolifératives au diagnostic chez des patients avec SMD et trisomie 8 isolée.

OS : survie globale ; MP : myéloprolifératif

L'OS médiane pour les patients traités par HMA était de 21 mois à partir du début du traitement, de 13 mois pour les formes MP et de 23 mois pour les formes non MP (p = 0,02) (*figure 3a*). Chez les patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches, l'OS médiane était de 9 mois et la survie à 3 ans était de 25,0 % (*figure 3b*).

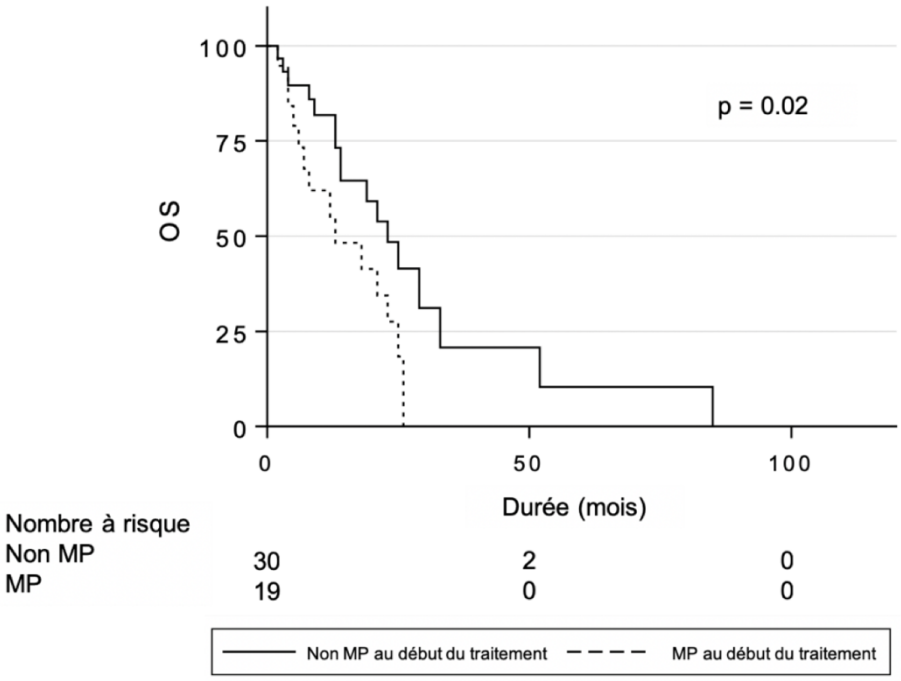


Figure 3a

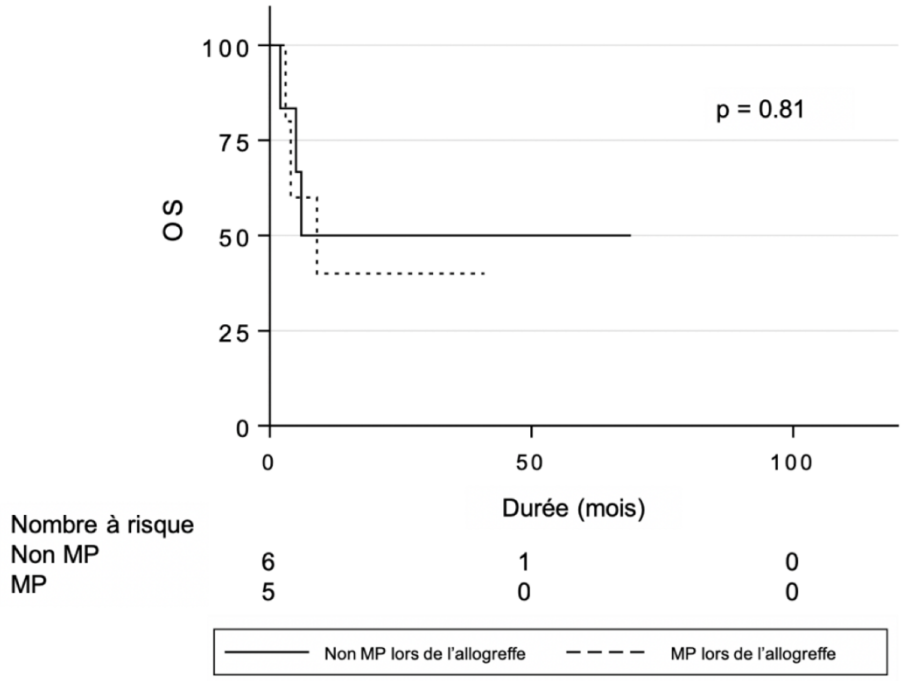


Figure 3b

Figure 3. Survie globale selon la présence ou l'absence de caractéristiques myéloprolifératives lors de l'initiation du traitement : (a) Chez des patients traités par HMA. (b) Chez des patients traités par allogreffe de cellules souches.

OS : survie globale ; MP : myéloprolifératif ; HMA : agents hypométhylants

Comparaisons entre les formes MP et les SMD/NMP-U avec +8

Comme le montrent les *tableaux 1 et 2*, aucune différence significative dans les caractéristiques de base, y compris dans le statut mutationnel, n'a été observée entre le groupe MP et les 17 patients avec +8 isolée, exclus de l'étude en raison d'une numération leucocytaire initiale > 13.10^9/L, et reclassés en SMD/NMP-U. La prédominance des femmes dans le groupe SMD/NMP-U (ratio M/F = 0,4) et la prédominance des hommes (ratio M/F = 2,9) dans le groupe MP ($p < 0,001$) ont toutefois constitué une exception. Chez les patients atteints de SMD/NMP-U avec +8 isolée, les taux de réponse aux ESA et aux HMA étaient respectivement de 0/3 (0 %) et de 1/4 (20 %), 23,5 % des patients ont progressé vers une LAM, et l'OS médiane était de 19 mois. Ces résultats ne différaient pas de façon significative des résultats obtenus dans le groupe MP de SMD avec +8 isolés, bien que le nombre de patients soit faible pour une comparaison fiable.

DISCUSSION

Notre principale constatation a été la présence, au diagnostic ou lors de l'évolution, de caractéristiques myéloprolifératives dans 39,2 % des cas de SMD avec trisomie 8 isolée. Par ailleurs, outre une prédominance masculine plus importante, les patients avec caractéristiques MP avaient dans notre étude un pourcentage moyen significativement plus élevé de métaphases avec +8, renforçant cette association entre trisomie 8 et caractéristiques MP.

Un lien entre trisomie 8 isolée et prolifération myéloïde a déjà été retrouvée dans d'autres hémopathies myéloïdes, dont la LMMC (Tang et al., 2014) et la myélofibrose primitive (Wassie et al., 2015), mais, à notre connaissance, n'a pas été rapportée dans les SMD (Paulsson and Johansson, 2007).

La relation entre trisomie 8 et caractéristiques myéloprolifératives n'a pas d'explication pathogénique claire.

La trisomie 8 pourrait jouer un rôle via un effet de dosage génique, notamment sur des gènes impliqués dans la myéloprolifération : comme indiqué dans l'introduction, certaines études de microarray dans la LAM ont montré que la trisomie 8 conduit à une surexpression de gènes situés sur le chromosome 8. Mais aucun ensemble cohérent de gènes n'a été identifié dans ces études (Schoch et al., 2006 ; Virtaneva et al., 2001), et, par ailleurs, une étude d'expression génique, cette fois dans les SMD avec trisomie 8 isolée, n'a pas montré d'hyper-expression de gènes situés sur le chromosome 8 (Chen et al., 2004). A noter que, dans la trisomie 21 constitutionnelle et principalement chez les nouveau-nés, sont notées des anomalies fréquentes de l'hématopoïèse avec souvent des caractéristiques myéloprolifératives, et ceci même en l'absence de mutation de GATA1 : il a également été suggéré le rôle d'un effet de dosage génique (d'autant que plusieurs gènes liés à l'hématopoïèse et aux hémopathies malignes sont localisés sur le chromosome 21), ainsi que celui de modifications épigénétiques liées à la trisomie 21, mais les liens physiopathologiques précis entre ces anomalies hématologiques et la trisomie 21 restent en grande partie incompris (Roberts and Izraeli, 2014 ; Watanabe, 2018).

D'autre part, l'hypothèse d'une éventuelle duplication de gènes localisés sur le chromosome 8 et fréquemment mutés dans les hémopathies avec caractéristiques myéloprolifératives semble peu probable : ni les gènes mutés dans les NMP (JAK2, CALR, MPL, ou encore CSF3R), ni ceux souvent mutés dans les SMD/NMP comme la LMMC (ASXL1, TET2, SRSF2, RUNX1, NRAS, CBL), la LMC atypique (SETBP1, ETNK1), la LMMJ (PTPN11, KRAS, NRAS), et les SMD/NMP inclassables (TET2, NRAS, RUNX1, CBL, SETBP1, ASXL1), ne se trouvent sur le chromosome 8.

De plus, cette association entre trisomie 8 et myéloprolifération n'est pas systématique. En effet, la trisomie 8 est un événement cytogénétique secondaire fréquent dans de nombreuses hémopathies myéloïdes, dans lesquelles ne sont pas observées de caractéristiques myéloprolifératives, comme l'aplasie médullaire (Mikhailova et al., 1996 ; Sloand et al., 2005), et les SMD à faible risque avec

del(5q) traitées par lénalidomide (Fenaux et al., 2011). D'autre part, il a été précédemment rapporté, dans les SMD avec trisomie 8 isolée, une augmentation de l'apoptose, classiquement plutôt associée aux SMD de bas risque avec cytopénies (Sloand et al., 2002).

Une fréquence plus élevée de mutations d'ASXL1, d'EZH2 et de STAG2 a été observée chez les patients présentant des caractéristiques MP, ces gènes n'étant pas localisés sur le chromosome 8. Plusieurs études ont décrit ces mutations, qui semblent associées, dans certains contextes, à des caractéristiques myéloprolifératives. Il a été par exemple été observé que les mutations d'ASXL1 et d'EZH2 sont plus fréquentes chez les patients atteints de SMD/NMP que chez ceux atteints de SMD (Ernst et al., 2010 ; Gelsi-Boyer et al., 2009 ; Haferlach et al., 2014). La mutation d'ASXL1 est par ailleurs associée à des caractéristiques MP dans la LMMC, avec une leucocytose et une myélémie plus marquées (Itzykson et al., 2013 ; Patnaik et al., 2014b). Enfin, des souris knockdown pour le complexe cohésine (incluant STAG2) développent un tableau clinique semblable à celui des hémopathies myéloprolifératives (Mullenders et al., 2015). Cependant, dans les SMD, les mutations d'ASXL1, d'EZH2 ou de STAG2 n'ont jamais été associées à des caractéristiques MP (Wu et al., 2016 ; Wang et al., 2013 ; Thota et al., 2014). D'autre part, on peut noter que l'association entre trisomie 8 et mutations de STAG2 et d'ASXL1 est connue : la trisomie 8 est fréquente en cas de mutation de STAG2 dans les SMD (Thota et al., 2014) ; de même en cas de mutation d'ASXL1 dans les LAM (Kakosaiou et al., 2018), mais en revanche pas dans les SMD (Wu et al., 2016). En revanche, il n'a pas été retrouvé, dans notre étude, de mutation systématiquement associée à la trisomie 8 dans les SMD, à la différence du cas déjà mentionné des proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down, qui nécessitent toujours la présence de mutations de GATA1 associées à la trisomie 21 constitutionnelle (Roberts and Izraeli, 2014).

Contrairement à la LMMC (et à la LMMJ) (Kohlmann et al., 2010 ; Kratz et al., 2005 ; Pérez et al., 2010), les mutations de NRAS, KRAS et CBL (ainsi que PTPN11) étaient très rares dans notre cohorte (moins de 5% des cas). De même, les mutations de JAK2, CALR et MPL, associées aux NMP (Nangalia and Green, 2017), étaient également très rares (mutation de JAK2 dans 5% des cas dont un seul cas avec caractéristiques MP, mutation de MPL dans 2% cas, et aucune mutation de CALR). Ces mutations ont en commun d'amplifier les voies de signalisation, conduisant à l'augmentation de la prolifération cellulaire : on sait par exemple que, dans la LMMC, elles favorisent la sensibilité au GM-CSF, et orientent vers un phénotype plutôt myéloprolifératif de MP-LMMC (Itzykson et al., 2017). Ce mécanisme d'amplification des voies de signalisation intra-cellulaire via des mutations ne semble donc pas être au premier plan pour expliquer les caractéristiques myéloprolifératives des SMD avec trisomie 8 isolée.

Concernant la hiérarchie des événement oncogéniques dans les cellules de SMD, ASXL1 semble être une mutation plus précoce qu'EZH2, elle-même survenant en général avant STAG2 (Mossner et al., 2016) ; la trisomie 8 étant par ailleurs une anomalie secondaire (Nilsson et al., 2002). Mais ne sont connus ni la relation physiopathologique précise entre ces mutations et la trisomie 8, ni la hiérarchie de survenue ces évènements dans les cellules de SMD.

Plusieurs pistes pourraient être explorées afin de comprendre le lien entre trisomie 8, mutations somatiques et caractéristiques MP dans les SMD : réalisation de nouvelles études d'expression génique avec une attention particulière accordées aux gènes associés à la myéloprolifération ; analyse des différences éventuelles de taux d'apoptose et de sensibilité aux facteurs de croissance entre les cas MP et non MP ; ou encore étude de la hiérarchie des événements oncogéniques, notamment de la survenue des mutations par rapport à la trisomie 8.

L'analyse de la réponse aux traitements a mis en évidence une faible réponse globale aux HMA (31,3 % pour les formes MP et 34,4 % pour les formes non MP). L'OS médiane chez les patients traités était de 23 mois dans les formes non MP, similaire aux données de SMD de haut risque avec trisomie 8 traités par HMA (Sébert et al., 2017), mais seulement de 13 mois dans les formes MP, suggérant que ces derniers répondent peu aux HMA. Nous avons également observé une tendance à un taux de réponse plus faible aux ESA chez les patients MP que chez les patients non MP.

Il n'a pas été constaté de différence significative du taux de progression vers une LAM dans les deux groupes (25,0% chez les patients MP, contre 23,6% chez les non MP), mais une tendance à une OS plus faible dans les formes MP que dans les formes non MP (27 vs. 39 mois, respectivement). L'OS observée dans cette étude pour l'ensemble de la cohorte était conforme à des résultats antérieurs chez des patients atteints d'un SMD avec trisomie 8 isolée (Saumell et al., 2012), et celle observée dans le groupe MP était proche de celle décrite dans les LMMC avec trisomie 8 isolée (22 mois) (Tang et al., 2014). Cette tendance à une différence d'OS entre les groupes MP et non MP peut également être interprétée sous l'angle de l'impact pronostique des mutations : une fréquence significativement plus importante de mutations de mauvais pronostic (ASXL1, EZH2 et STAG2) a été constatée dans les formes MP, en regard de la fréquence plus élevée d'une mutation de bon pronostic (SF3B1) dans les formes non MP (mais aussi, dans ces formes, d'une fréquence plus élevée de SRSF2, plutôt de mauvais pronostic) (Bejar et al., 2011 ; Thota et al., 2014).

Ces résultats suggèrent que les patients avec trisomie 8 isolée et caractéristiques MP pourraient être considérés comme plus à risque d'évolution défavorable, ce qui serait un élément supplémentaire à prendre en compte dans les décisions thérapeutiques.

Enfin, bien que le nombre de patients soit faible, les 17 patients atteints de SMD/NMP-U avec trisomie 8 isolée, reclassés en SMD/NMP-U en raison d'un taux de leucocytes supérieur à 13.10^9/L, présentaient des caractéristiques et des résultats semblables à ceux du groupe de patients MP de notre étude, hormis concernant la différence inattendue de sex-ratio pour laquelle nous n'avons pas d'explication claire. Cela laisse supposer que le seuil de leucocytes à 13.10^9/L, choisi pour distinguer les SMD avec trisomie 8 isolé et les SMD/NMP-U avec trisomie 8 isolée, est peut-être arbitraire, et que ces patients peuvent représenter un continuum, avec une tendance à présenter des caractéristiques MP.

CONCLUSION

Bien que rétrospective, cette étude est la première à suggérer une fréquence élevée de caractéristiques myéloprolifératives, soit au moment du diagnostic soit au cours de l'évolution, chez les patients avec SMD avec trisomie 8 isolée.

Comparativement au groupe de patients non MP, le groupe MP avait un taux plus élevé de métaphases avec +8 au diagnostic. Ces formes MP avaient également une fréquence plus élevée de mutations d'EZH2, d'ASXL1 et de STAG2. Concernant le pronostic, ces patients avec caractéristiques MP étaient moins bons répondeurs aux agents hypométhylants, et présentaient une tendance à une OS inférieure, par rapport aux patients non MP.

Par ailleurs, des patients avec trisomie 8 isolée, mais classés comme SMD/NMP-U en raison d'un taux élevé de leucocytes, semblaient avoir des caractéristiques similaires au groupe MP, suggérant un continuum entre ces deux formes.

Un suivi prospectif des patients atteints de SMD et trisomie 8 isolée pourrait permettre de confirmer cette association entre trisomie 8 et myéloprolifération, ainsi que les différences observées de réponse au traitement et de survie entre les groupes MP et non MP. Les mécanismes pathogéniques à l'origine de cette association restent par ailleurs à explorer.

BIBLIOGRAPHIE

Articles

Adès, L., Itzykson, R., and Fenaux, P. (2014). Myelodysplastic syndromes. Lancet Lond. Engl. *383*, 2239–2252.

Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M., and Vardiman, J.W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood *127*, 2391–2405.

Bagby, G.C., and Meyers, G. (2007). Bone Marrow Failure as a Risk Factor for Clonal Evolution: Prospects for Leukemia Prevention. ASH Educ. Program Book *2007*, 40–46.

Baikie, A.G., Brown, W.M.C., Jacobs, P., and Milne, J.S. (1959). CHROMOSOME STUDIES IN HUMAN LEUKÆMIA. The Lancet *274*, 425–428.

Baikie, A.G., Jacobs, P.A., McBride, J.A., and Tough, I.M. (1961). Cytogenetic Studies in Acute Leukaemia. Br. Med. J. *1*, 1564–1571.

Bardi, G., Johansson, B., Pandis, N., Mandahl, N., Mitelman, F., Heim, S., Bak-Jensen, E., Lindström, C., Törnqvist, A., Frederiksen, H., et al. (1993). Cytogenetic analysis of 52 colorectal carcinomas–non-random aberration pattern and correlation with pathologic parameters. Int. J. Cancer *55*, 422–428.

Barraco, D., Cerquozzi, S., Hanson, C.A., Ketterling, R.P., Pardanani, A.D., Gangat, N., and Tefferi, A. Cytogenetic findings in WHO-defined polycythaemia vera and their prognostic relevance. Br. J. Haematol. n/a-n/a.

Becker, K., Fitzgerald, O., Green, A.J., Keogan, M., Newbury-Ecob, R., Greenhalgh, L., Withers, S., Hollox, E.J., Aldred, P.M.R., and Armour, J.A.L. (2009). Constitutional trisomy 8 and Behçet syndrome. Am. J. Med. Genet. A. *149A*, 982–986.

Bejar, R., Stevenson, K., Abdel-Wahab, O., Galili, N., Nilsson, B., Garcia-Manero, G., Kantarjian, H., Raza, A., Levine, R.L., Neuberg, D., et al. (2011). Clinical Effect of Point Mutations in Myelodysplastic Syndromes. N. Engl. J. Med. *364*, 2496–2506.

Bejar, R., Stevenson, K.E., Caughey, B., Lindsley, R.C., Mar, B.G., Stojanov, P., Getz, G., Steensma, D.P., Ritz, J., Soiffer, R., et al. (2014). Somatic mutations predict poor outcome in patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-cell transplantation. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. *32*, 2691–2698.

Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.-T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R., and Sultan, C. (1976). Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br. J. Haematol. *33*, 451–458.

Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D. a. G., Gralnick, H.R., and Sultan, C. (1982). Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br. J. Haematol. *51*, 189–199.

Bérgamo, N.A., Veiga, L.C. da S., Reis, P.P. dos, Nishimoto, I.N., Magrin, J., Kowalski, L.P., Squire, J.A., and Rogatto, S.R. (2005). Classic and Molecular Cytogenetic Analyses Reveal Chromosomal Gains and Losses Correlated with Survival in Head and Neck Cancer Patients. Clin. Cancer Res. *11*, 621–631.

Bernasconi, P., Klersy, C., Boni, M., Cavigliano, P.M., Giardini, I., Rocca, B., Zappatore, R., Dambruoso, I., Calvello, C., Caresana, M., et al. (2010). Does cytogenetic evolution have any prognostic relevance in myelodysplastic syndromes? A study on 153 patients from a single institution. Ann. Hematol. *89*, 545–551.

Block, M., Jacobson, L.O., and Bethard, W.F. (1953). PRELEUKEMIC ACUTE HUMAN LEUKEMIA. J. Am. Med. Assoc. *152*, 1018–1028.

Bochtler, T., Fröhling, S., and Krämer, A. (2015). Role of chromosomal aberrations in clonal diversity and progression of acute myeloid leukemia. Leukemia *29*, 1243–1252.

Boultwood, J., Lewis, S., and Wainscoat, J.S. (1994). The 5q-syndrome. Blood *84*, 3253–3260.

Bouscary, D., De Vos, J., Guesnu, M., Jondeau, K., Viguier, F., Melle, J., Picard, F., Dreyfus, F., and Fontenay-Roupie, M. (1997). Fas/Apo-1 (CD95) expression and apoptosis in patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia *11*, 839–845.

Breccia, M., Biondo, F., Latagliata, R., Carmosino, I., Mandelli, F., and Alimena, G. (2006). Identification of risk factors in atypical chronic myeloid leukemia. Haematologica *91*, 1566–1568.

Chapelle, A.D.L., Schroder, J., and Vuopio, P. (1972). 8-trisomy in the bone marrow. Report of two cases. Clin. Genet. *3*, 470–476.

Chen, C., Liu, Y., Rappaport, A.R., Kitzing, T., Schultz, N., Zhao, Z., Shroff, A.S., Dickins, R.A., Vakoc, C.R., Bradner, J.E., et al. (2014). MLL3 Is a Haploinsufficient 7q Tumor Suppressor in Acute Myeloid Leukemia. Cancer Cell *25*, 652–665.

Chen, G., Zeng, W., Miyazato, A., Billings, E., Maciejewski, J.P., Kajigaya, S., Sloand, E.M., and Young, N.S. (2004). Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. Blood *104*, 4210–4218.

Chen, X., Eksioglu, E.A., Zhou, J., Zhang, L., Djeu, J., Fortenbery, N., Epling-Burnette, P., Van Bijnen, S., Dolstra, H., Cannon, J., et al. (2013). Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. J. Clin. Invest. *123*, 4595–4611.

Cogle, C.R. (2015). Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. Curr. Hematol. Malig. Rep. *10*, 272–281.

De Wever, I., Cin, P.D., Fletcher, C.D.M., Mandahl, N., Mertens, F., Mitelman, F., Rosai, J., Rydholm, A., Sciot, R., Tallini, G., et al. (2000). Cytogenetic, Clinical, and Morphologic Correlations in 78 Cases of Fibromatosis: A Report from the CHAMP Study Group. Mod. Pathol. *13*, 1080–1085.

Della Porta, M.G., Travaglino, E., Boveri, E., Ponzoni, M., Malcovati, L., Papaemmanuil, E., Rigolin, G.M., Pascutto, C., Croci, G., Gianelli, U., et al. (2015). Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. Leukemia *29*, 66–75.

Ernst, T., Chase, A.J., Score, J., Hidalgo-Curtis, C.E., Bryant, C., Jones, A.V., Waghorn, K., Zoi, K., Ross, F.M., Reiter, A., et al. (2010). Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. Nat. Genet. *42*, 722–726.

Fenaux, P., Jonveaux, P., Quiquandon, I., Laï, J.L., Pignon, J.M., Loucheux-Lefebvre, M.H., Bauters, F., Berger, R., and Kerckaert, J.P. (1991). P53 gene mutations in acute myeloid leukemia with 17p monosomy. Blood *78*, 1652–1657.

Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Beyne-Rauzy, O., Mufti, G., Mittelman, M., Muus, P., Boekhorst, P. te, Sanz, G., Cañizo, C. del, et al. (2011). A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood *118*, 3765–3776.

Fisher, W.B., Armentrout, S.A., Weisman, R., and Graham, R.C. (1973). Preleukemia: A Myelodysplastic Syndrome Often Terminating in Acute Leukemia. Arch. Intern. Med. *132*, 226–232.

Gañán-Gómez, I., Wei, Y., Starczynowski, D., Colla, S., Yang, H., Cabrero-Calvo, M., Bohannan, Z., Verma, A., Steidl, U., and Garcia-Manero, G. (2015). Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes. Leukemia *29*, 1458–1469.

Gangat, N., Strand, J., Lasho, T.L., Finke, C.M., Knudson, R.A., Pardanani, A., Li, C.-Y., Ketterling, R.P., and Tefferi, A. (2008). Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera: clinical and JAK2V617F allele burden correlates. Eur. J. Haematol. *80*, 197–200.

Gelsi-Boyer, V., Trouplin, V., Adélaïde, J., Bonansea, J., Cervera, N., Carbuccia, N., Lagarde, A., Prebet, T., Nezri, M., Sainty, D., et al. (2009). Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br. J. Haematol. *145*, 788–800.

Girtovitis, F.I., Ntaios, G., Papadopoulos, A., Ioannidis, G., and Makris, P.E. (2007). Defective platelet aggregation in myelodysplastic syndromes. Acta Haematol. *118*, 117–122.

Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., et al. (1997). International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood *89*, 2079–2088.

Greenberg, P.L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J.M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., et al. (2012). Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. Blood *120*, 2454–2465.

Greenberg, P.L., Stone, R.M., Al-Kali, A., Barta, S.K., Bejar, R., Bennett, J.M., Carraway, H., Castro, C.M.D., Deeg, H.J., DeZern, A.E., et al. (2017). Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Canc. Netw. *15*, 60–87.

Gupta, P., Niehans, G.A., LeRoy, S.C., Gupta, K., Morrison, V.A., Schultz, C., Knapp, D.J., and Kratzke, R.A. (1999). Fas ligand expression in the bone marrow in myelodysplastic syndromes correlates with FAB subtype and anemia, and predicts survival. Leukemia *13*, 44–53.

Haase, D., Germing, U., Schanz, J., Pfeilstöcker, M., Nösslinger, T., Hildebrandt, B., Kundgen, A., Lübbert, M., Kunzmann, R., Giagounidis, A.A.N., et al. (2007). New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood *110*, 4385–4395.

Haferlach, T., Nagata, Y., Grossmann, V., Okuno, Y., Bacher, U., Nagae, G., Schnittger, S., Sanada, M., Kon, A., Alpermann, T., et al. (2014). Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia *28*, 241–247.

Itzykson, R., Kosmider, O., Renneville, A., Gelsi-Boyer, V., Meggendorfer, M., Morabito, M., Berthon, C., Adès, L., Fenaux, P., Beyne-Rauzy, O., et al. (2013). Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. *31*, 2428–2436.

Itzykson, R., Duchmann, M., Lucas, N., and Solary, E. (2017). CMML: Clinical and molecular aspects. Int. J. Hematol. *105*, 711–719.

Jonasson, J., Gahrton, G., Lindsten, J., Simonsson-Lindemalm, C., and Zech, L. (1974). Trisomy 8 in acute myeloblastic leukemia and sideroachrestic anemia. Blood *43*, 557–563.

Kakosaiou, K., Panitsas, F., Daraki, A., Pagoni, M., Apostolou, P., Ioannidou, A., Vlachadami, I., Marinakis, T., Giatra, C., Vasilatou, D., et al. (2018). ASXL1 mutations in AML are associated with specific clinical and cytogenetic characteristics. Leuk. Lymphoma *59*, 2439–2446.

Kim, S., Choi, J., Cho, Y., Chung, E., Paek, D., and Chung, H. (2004). Chromosomal aberrations in workers exposed to low levels of benzene. Pharmacogenetics *14*, 453–463.

Kode, A., Manavalan, J.S., Mosialou, I., Bhagat, G., Rathinam, C.V., Luo, N., Khiabanian, H., Lee, A., Murty, V.V., Friedman, R., et al. (2014). Leukaemogenesis induced by an activating β-catenin mutation in osteoblasts. Nature *506*, 240–244.

Kohlmann, A., Grossmann, V., Klein, H.-U., Schindela, S., Weiss, T., Kazak, B., Dicker, F., Schnittger, S., Dugas, M., Kern, W., et al. (2010). Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. *28*, 3858–3865.

Komrokji, R.S., Kulasekararaj, A., Ali, N.H.A., Kordasti, S., Bart-Smith, E., Craig, B.M., Padron, E., Zhang, L., Lancet, J.E., Pinilla-Ibarz, J., et al. (2016). Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. Am. J. Hematol. *91*, E280–E283.

Kratz, C.P., Niemeyer, C.M., Castleberry, R.P., Cetin, M., Bergsträsser, E., Emanuel, P.D., Hasle, H., Kardos, G., Klein, C., Kojima, S., et al. (2005). The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. Blood *106*, 2183–2185.

Kumar, M.S., Narla, A., Nonami, A., Mullally, A., Dimitrova, N., Ball, B., McAuley, J.R., Poveromo, L., Kutok, J.L., Galili, N., et al. (2011). Coordinate loss of a microRNA and protein-coding gene cooperate in the pathogenesis of 5q− syndrome. Blood *118*, 4666–4673.

Lai, J.L., Preudhomme, C., Zandecki, M., Flactif, M., Vanrumbeke, M., Lepelley, P., Wattel, E., and Fenaux, P. (1995). Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoïesis and a high incidence of P53 mutations. Leukemia *9*, 370–381.

Lee, S.J., Park, J.K., Lee, E.Y., Joo, S.H., Jung, K.C., Lee, E.B., Song, Y.W., and Yoon, S.-S. (2016). Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome. Medicine (Baltimore) *95*.

Lindsley, R.C., Mar, B.G., Mazzola, E., Grauman, P.V., Shareef, S., Allen, S.L., Pigneux, A., Wetzler, M., Stuart, R.K., Erba, H.P., et al. (2015). Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood *125*, 1367–1376.

Maciejewski, J., Selleri, C., Anderson, S., and Young, N.S. (1995). Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression in vitro. Blood *85*, 3183–3190.

Malcovati, L., Germing, U., Kuendgen, A., Della Porta, M.G., Pascutto, C., Invernizzi, R., Giagounidis, A., Hildebrandt, B., Bernasconi, P., Knipp, S., et al. (2007). Time-Dependent Prognostic Scoring System for Predicting Survival and Leukemic Evolution in Myelodysplastic Syndromes. J. Clin. Oncol. *25*, 3503–3510.

Malcovati, L., Karimi, M., Papaemmanuil, E., Ambaglio, I., Jädersten, M., Jansson, M., Elena, C., Gallì, A., Walldin, G., Porta, M.G.D., et al. (2015). SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood *126*, 233–241.

Mallo, M., Del Rey, M., Ibáñez, M., Calasanz, M.J., Arenillas, L., Larráyoz, M.J., Pedro, C., Jerez, A., Maciejewski, J., Costa, D., et al. (2013). Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. Br. J. Haematol. *162*, 74–86.

Martin, S., Baldock, S.C., Ghoneim, A.T., and Child, J.A. (1983). Defective neutrophil function and microbicidal mechanisms in the myelodysplastic disorders. J. Clin. Pathol. *36*, 1120–1128.

Maserati, E., Aprili, F., Vinante, F., Locatelli, F., Amendola, G., Zatterale, A., Milone, G., Minelli, A., Bernardi, F., Lo Curto, F., et al. (2002). Trisomy 8 in myelodysplasia and acute leukemia is constitutional in 15-20% of cases. Genes. Chromosomes Cancer *33*, 93–97.

Medyouf, H., Mossner, M., Jann, J.-C., Nolte, F., Raffel, S., Herrmann, C., Lier, A., Eisen, C., Nowak, V., Zens, B., et al. (2014). Myelodysplastic Cells in Patients Reprogram Mesenchymal Stromal Cells to Establish a Transplantable Stem Cell Niche Disease Unit. Cell Stem Cell *14*, 824–837.

Merchav, S., Nielsen, O.J., Rosenbaum, H., Sharon, R., Brenner, B., Tatarsky, I., Scigalla, P., and Wieczorek, L. (1990). In vitro studies of erythropoietin-dependent regulation of erythropoiesis in myelodysplastic syndromes. Leukemia *4*, 771–774.

Mikhailova, N., Sessarego, M., Fugazza, G., Caimo, A., Filippi, S.D., Lint, M. van, Bregante, S., Valeriani, A., Mordini, N., Lamparelli, T., et al. (1996). Cytogenetic abnormalities in patients with severe aplastic anemia. Haematologica *81*, 418–422.

Molist, R., Gerbault-Seureau, M., Sastre-Garau, X., Sigal-Zafrani, B., Dutrillaux, B., and Muleris, M. (2005). Ductal breast carcinoma develops through different patterns of chromosomal evolution. Genes. Chromosomes Cancer *43*, 147–154.

Mossner, M., Jann, J.-C., Wittig, J., Nolte, F., Fey, S., Nowak, V., Obländer, J., Pressler, J., Palme, I., Xanthopoulos, C., et al. (2016). Mutational hierarchies in myelodysplastic syndromes dynamically adapt and evolve upon therapy response and failure. Blood *128*, 1246–1259.

Mullenders, J., Aranda-Orgilles, B., Lhoumaud, P., Keller, M., Pae, J., Wang, K., Kayembe, C., Rocha, P.P., Raviram, R., Gong, Y., et al. (2015). Cohesin loss alters adult hematopoietic stem cell homeostasis, leading to myeloproliferative neoplasms. J. Exp. Med. *212*, 1833–1850.

Nangalia, J., and Green, A.R. (2017). Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. Blood *130*, 2475–2483.

Navas, T.A., Mohindru, M., Estes, M., Ma, J.Y., Sokol, L., Pahanish, P., Parmar, S., Haghnazari, E., Zhou, L., Collins, R., et al. (2006). Inhibition of overactivated p38 MAPK can restore hematopoiesis in myelodysplastic syndrome progenitors. Blood *108*, 4170–4177.

Neukirchen, J., Lauseker, M., Hildebrandt, B., Nolting, A.-C., Kaivers, J., Kobbe, G., Gattermann, N., Haas, R., and Germing, U. (2017). Cytogenetic clonal evolution in myelodysplastic syndromes is associated with inferior prognosis. Cancer *123*, 4608–4616.

Nielsen, J., and Wohlert, M. (1991). Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum. Genet. *87*, 81–83.

Nilsson, L., Åstrand-Grundström, I., Arvidsson, I., Jacobsson, B., Hellström-Lindberg, E., Hast, R., and Jacobsen, S.E.W. (2000). Isolation and characterization of hematopoietic progenitor/stem cells in 5q-deleted myelodysplastic syndromes: evidence for involvement at the hematopoietic stem cell level. Blood *96*, 2012–2021.

Nilsson, L., Astrand-Grundström, I., Anderson, K., Arvidsson, I., Hokland, P., Bryder, D., Kjeldsen, L., Johansson, B., Hellström-Lindberg, E., Hast, R., et al. (2002). Involvement and functional impairment of the CD34(+)CD38(-)Thy-1(+) hematopoietic stem cell pool in myelodysplastic syndromes with trisomy 8. Blood *100*, 259–267.

Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Malcovati, L., Tauro, S., Gundem, G., Loo, P.V., Yoon, C.J., Ellis, P., Wedge, D.C., Pellagatti, A., et al. (2013). Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood *122*, 3616–3627.

Patnaik, M.M., Parikh, S.A., Hanson, C.A., and Tefferi, A. (2014a). Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. Br. J. Haematol. *165*, 273–286.

Patnaik, M.M., Itzykson, R., Lasho, T.L., Kosmider, O., Finke, C.M., Hanson, C.A., Knudson, R.A., Ketterling, R.P., Tefferi, A., and Solary, E. (2014b). ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. Leukemia *28*, 2206–2212.

Paulsson, K., and Johansson, B. (2007). Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Pathol. Biol. (Paris) *55*, 37–48.

Paulsson, K., Säll, T., Fioretos, T., Mitelman, F., and Johansson, B. (2001). The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. Cancer Genet. Cytogenet. *130*, 160–165.

Pérez, B., Kosmider, O., Cassinat, B., Renneville, A., Lachenaud, J., Kaltenbach, S., Bertrand, Y., Baruchel, A., Chomienne, C., Fontenay, M., et al. (2010). Genetic typing of CBL, ASXL1, RUNX1, TET2 and JAK2 in juvenile myelomonocytic leukaemia reveals a genetic profile distinct from chronic myelomonocytic leukaemia. Br. J. Haematol. *151*, 460–468.

Pettenati, M.J., Rao, N., Wofford, M., Shuster, J.J., Pullen, D.J., Ling, M.P., Steuber, C.P., and Carroll, A.J. (1994). Presenting characteristics of trisomy 8 as the primary cytogenetic abnormality associated with childhood acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group (POG) study (8600/8493). Cancer Genet. Cytogenet. *75*, 6–10.

Platzbecker, U. (2019). Treatment of MDS. Blood blood-2018-10-844696.

Raaijmakers, M.H.G.P., Mukherjee, S., Guo, S., Zhang, S., Kobayashi, T., Schoonmaker, J.A., Ebert, B.L., Al-Shahrour, F., Hasserjian, R.P., Scadden, E.O., et al. (2010). Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukemia. Nature *464*, 852–857.

Rheingold, J.J., Kaufman, R., Adelson, E., and Lear, A. (1963). Smoldering Acute Leukemia. N. Engl. J. Med. *268*, 812–815.

Rhyasen, G.W., Bolanos, L., Fang, J., Jerez, A., Wunderlich, M., Rigolino, C., Mathews, L., Ferrer, M., Southall, N., Guha, R., et al. (2013). Targeting IRAK1 as a therapeutic approach for myelodysplastic syndrome. Cancer Cell *24*, 90–104.

Roberts, I., and Izraeli, S. (2014). Haematopoietic development and leukaemia in Down syndrome. Br. J. Haematol. *167*, 587–599.

Rowley, J.D., Blaisdell, R.K., Jacobson, L.O., Mikuta, J., Byrne, R., and Shepley, L. (1966). Chromosome Studies in Preleukemia: I. Aneuploidy of Group C Chromosomes in Three Patients. Blood *27*, 782–799.

Saarni, M.I., and Linman, J.W. (1973). Preleukemia: The hematologie syndrome preceding acute leukemia. Am. J. Med. *55*, 38–48.

Saumell, S., Florensa, L., Luño, E., Sanzo, C., Cañizo, C., Hernández, J.M., Cervera, J., Gallart, M.A., Carbonell, F., Collado, R., et al. (2012). Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. Br. J. Haematol. *159*, 311–321.

Saumell, S., Solé, F., Arenillas, L., Montoro, J., Valcárcel, D., Pedro, C., Sanzo, C., Luño, E., Giménez, T., Arnan, M., et al. (2015). Trisomy 8, a Cytogenetic Abnormality in Myelodysplastic Syndromes, Is Constitutional or Not? PloS One *10*, e0129375.

Sawanobori, M., Yamaguchi, S., Hasegawa, M., Inoue, M., Suzuki, K., Kamiyama, R., Hirokawa, K., and Kitagawa, M. (2003). Expression of TNF receptors and related signaling molecules in the bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes. Leuk. Res. *27*, 583–591.

Schanz, J., Tüchler, H., Solé, F., Mallo, M., Luño, E., Cervera, J., Granada, I., Hildebrandt, B., Slovak, M.L., Ohyashiki, K., et al. (2012). New Comprehensive Cytogenetic Scoring System for Primary Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Oligoblastic Acute Myeloid Leukemia After MDS Derived From an International Database Merge. J. Clin. Oncol. *30*, 820–829.

Schanz, J., Cevik, N., Fonatsch, C., Braulke, F., Shirneshan, K., Bacher, U., and Haase, D. (2018). Detailed analysis of clonal evolution and cytogenetic evolution patterns in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and related myeloid disorders. Blood Cancer J. *8*.

Schoch, C., Kohlmann, A., Dugas, M., Kern, W., Schnittger, S., and Haferlach, T. (2006). Impact of trisomy 8 on expression of genes located on chromosome 8 in different AML subgroups. Genes. Chromosomes Cancer *45*, 1164–1168.

Sébert, M., Komrokji, R.S., Sekeres, M.A., Prebet, T., Cluzeau, T., Santini, V., Gyan, E., Sanna, A., Ali, N.Ha., Hobson, S.,

et al. (2017). Impact of baseline cytogenetic findings and cytogenetic response on outcome of high-risk myelodysplastic syndromes and low blast count AML treated with azacitidine. Leuk. Res. *63*, 72–77.

Seghezzi, L., Maserati, E., Minelli, A., Dellavecchia, C., Addis, P., Locatelli, F., Angioni, A., Balloni, P., Miano, C., Cavalli, P., et al. (1996). Constitutional trisomy 8 as first mutation in multistep carcinogenesis: clinical, cytogenetic, and molecular data on three cases. Genes. Chromosomes Cancer *17*, 94–101.

Sekeres, M.A. (2011). Epidemiology, natural history, and practice patterns of patients with myelodysplastic syndromes in 2010. J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN *9*, 57–63.

Shastri, A., Will, B., Steidl, U., and Verma, A. (2017). Stem and progenitor cell alterations in myelodysplastic syndromes. Blood *129*, 1586–1594.

Shen, Y., Ma, H.-F., Luo, D., Cai, J.-F., Zou, J., and Guan, J.-L. (2018). High Incidence of Gastrointestinal Ulceration and Cytogenetic Aberration of Trisomy 8 as Typical Features of Behçet's Disease Associated with Myelodysplastic Syndrome: A Series of 16 Consecutive Chinese Patients from the Shanghai Behçet's Disease Database and Comparison with the Literature. BioMed Res. Int. *2018*.

Sloand, E.M., Kim, S., Fuhrer, M., Risitano, A.M., Nakamura, R., Maciejewski, J.P., Barrett, A.J., and Young, N.S. (2002). Fas-mediated apoptosis is important in regulating cell replication and death in trisomy 8 hematopoietic cells but not in cells with other cytogenetic abnormalities. Blood *100*, 4427–4432.

Sloand, E.M., Mainwaring, L., Fuhrer, M., Ramkissoon, S., Risitano, A.M., Keyvanafar, K., Lu, J., Basu, A., Barrett, A.J., and Young, N.S. (2005). Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. Blood *106*, 841–851.

Sloand, E.M., Wu, C.O., Greenberg, P., Young, N., and Barrett, J. (2008). Factors Affecting Response and Survival in Patients With Myelodysplasia Treated With Immunosuppressive Therapy. J. Clin. Oncol. *26*, 2505–2511.

Sloand, E.M., Melenhorst, J.J., Tucker, Z.C.G., Pfannes, L., Brenchley, J.M., Yong, A., Visconte, V., Wu, C., Gostick, E., Scheinberg, P., et al. (2011). T-cell immune responses to Wilms tumor 1 protein in myelodysplasia responsive to immunosuppressive therapy. Blood *117*, 2691–2699.

Smith, M.T., Zhang, L., Jeng, M., Wang, Y., Guo, W., Duramad, P., Hubbard, A.E., Hofstadler, G., and Holland, N.T. (2000). Hydroquinone, a benzene metabolite, increases the level of aneusomy of chromosomes 7 and 8 in human CD34-positive blood progenitor cells. Carcinogenesis *21*, 1485–1490.

Solary, E., and Itzykson, R. (2017). How I treat chronic myelomonocytic leukemia. Blood *130*, 126–136.

Sole, F., Luno, E., Sanzo, C., Espinet, B., Sanz, G.F., Cervera, J., Calasanz, M.J., Cigudosa, J.C., Milla, F., Ribera, J.M., et al. (2005). Identification of novel cytogenetic markers with prognostic significance in a series of 968 patients with primary myelodysplastic syndromes. Haematologica *90*, 1168–1178.

Sperling, A.S., Gibson, C.J., and Ebert, B.L. (2017). The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. Nat. Rev. Cancer *17*, 5–19.

Spivak, J.L. (2017). Myeloproliferative Neoplasms. N. Engl. J. Med. *376*, 2168–2181.

Steensma, D.P., Bejar, R., Jaiswal, S., Lindsley, R.C., Sekeres, M.A., Hasserjian, R.P., and Ebert, B.L. (2015). Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood *126*, 9–16.

Stoddart, A., Fernald, A.A., Wang, J., Davis, E.M., Karrison, T., Anastasi, J., and Beau, M.M.L. (2014). Haploinsufficiency of del(5q) genes, Egr1 and Apc, cooperate with Tp53 loss to induce acute myeloid leukemia in mice. Blood *123*, 1069–1078.

Strom, S.S., Gu, Y., Gruschkus, S.K., Pierce, S.A., and Estey, E.H. (2005). Risk factors of myelodysplastic syndromes: a case–control study. Leukemia *19*, 1912–1918.

Such, E., Cervera, J., Costa, D., Solé, F., Vallespí, T., Luño, E., Collado, R., Calasanz, M.J., Hernández-Rivas, J.M., Cigudosa, J.C., et al. (2011). Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica *96*, 375–383.

Tang, G., Zhang, L., Fu, B., Hu, J., Lu, X., Hu, S., Patel, A., Goswami, M., Khoury, J.D., Garcia-Manero, G., et al. (2014). Cytogenetic Risk Stratification of 417 Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia from a Single Institution. Am. J. Hematol. *89*, 813–818.

Tefferi, A., Thibodeau, S.N., and Solberg, L.J. (1990). Clonal studies in the myelodysplastic syndrome using X-linked restriction fragment length polymorphisms. Blood *75*, 1770–1773.

Thota, S., Viny, A.D., Makishima, H., Spitzer, B., Radivoyevitch, T., Przychodzen, B., Sekeres, M.A., Levine, R.L., and Maciejewski, J.P. (2014). Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies. Blood *124*, 1790–1798.

Traina, F., Visconte, V., Elson, P., Tabarroki, A., Jankowska, A.M., Hasrouni, E., Sugimoto, Y., Szpurka, H., Makishima, H., O'Keefe, C.L., et al. (2014). Impact of molecular mutations on treatment response to DNMT inhibitors in myelodysplasia and related neoplasms. Leukemia *28*, 78–87.

Vardiman, J.W., Harris, N.L., and Brunning, R.D. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood *100*, 2292–2302.

Vardiman, J.W., Thiele, J., Arber, D.A., Brunning, R.D., Borowitz, M.J., Porwit, A., Harris, N.L., Beau, M.M.L., Hellström-Lindberg, E., Tefferi, A., et al. (2009). The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood *114*, 937–951.

Virtaneva, K., Wright, F.A., Tanner, S.M., Yuan, B., Lemon, W.J., Caligiuri, M.A., Bloomfield, C.D., de la Chapelle, A., and Krahe, R. (2001). Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with isolated trisomy 8 and normal cytogenetics. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *98*, 1124–1129.

Wang, J., Ai, X., Gale, R.P., Xu, Z., Qin, T., Fang, L., Zhang, H., Pan, L., Hu, N., Zhang, Y., et al. (2013). TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes. Leuk. Res. *37*, 305–311.

Wassie, E., Finke, C., Gangat, N., Lasho, T.L., Pardanani, A., Hanson, C.A., Ketterling, R.P., and Tefferi, A. (2015). A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. Br. J. Haematol. *169*, 71–76.

Wassie, E.A., Itzykson, R., Lasho, T.L., Kosmider, O., Finke, C.M., Hanson, C.A., Ketterling, R.P., Solary, E., Tefferi, A., and Patnaik, M.M. (2014). Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. Am. J. Hematol. *89*, 1111–1115.

Watanabe, K. (2018). Recent advances in understanding transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. Pediatr. Int.

Wei, Y., Dimicoli, S., Bueso-Ramos, C., Chen, R., Yang, H., Neuberg, D., Pierce, S., Jia, Y., Zheng, H., Wang, H., et al. (2013). Toll-like receptor alterations in myelodysplastic syndrome. Leukemia *27*, 1832–1840.

Welborn, J. (2004). Constitutional chromosome aberrations as pathogenetic events in hematologic malignancies. Cancer Genet. Cytogenet. *149*, 137–153.

Wesner, N., Drevon, L., Guedon, A., Fraison, J.B., Terrier, B., Trad, S., Kahn, J.E., Aouba, A., Gillard, J., Ponsoye, M., et al. (2018). Gastrointestinal Behcet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: a French case series and literature review. Leuk. Lymphoma *0*, 1–7.

Will, B., Zhou, L., Vogler, T.O., Ben-Neriah, S., Schinke, C., Tamari, R., Yu, Y., Bhagat, T.D., Bhattacharyya, S., Barreyro, L., et al. (2012). Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations. Blood *120*, 2076–2086.

Woll, P.S., Kjällquist, U., Chowdhury, O., Doolittle, H., Wedge, D.C., Thongjuea, S., Erlandsson, R., Ngara, M., Anderson, K., Deng, Q., et al. (2014). Myelodysplastic Syndromes Are Propagated by Rare and Distinct Human Cancer Stem Cells In Vivo. Cancer Cell *25*, 794–808.

Wolman, S.R., Gundacker, H., Appelbaum, F.R., Slovak, M.L., and Southwest Oncology Group (2002). Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. Blood *100*, 29–35.

Wu, L., Song, L., Xu, L., Chang, C., Xu, F., Wu, D., He, Q., Su, J., Zhou, L., Xiao, C., et al. (2016). Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. *37*, 4633–4640.

Ouvrages généraux

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffa ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). lARC: Lyon 2017

ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS 2016 des SMD

Nom de l'entité	Acronyme FR / EN	Nombre de lignées dysplasiques	Nombre de cytopénies	Sidéroblastes en couronnes (% médullaires)	Taux de blastes	Caryotype
SMD avec dysplasie unilignée	SMD-SLD / MDS-SLD	1	1 ou 2	<15% / <5%[1]	Moelle <5%, Sang <1% Pas de Corps d'Auer	Tous, sauf si critères de SMD avec del(5q) isolée
SMD avec dysplasie multi-lignée	SMD-MLD / MDS-MLD	2 ou 3	1 à 3	<15% / <5%[1]	Moelle <5%, Sang <1%, Pas de Corps d'Auer	Tous, sauf si critères de SMD avec del(5q) isolée
SMD avec sidéroblastes en couronnes	SMD-RS / MDS-RS					
avec dysplasie unilignée	SMD-RS-SLD / MDS-RS-SLD	1	1 ou 2	≥ 15% / ≥ 5%[1]	Moelle <5%, Sang <1%, Pas de Corps d'Auer	Tous, sauf si critères de SMD avec del(5q) isolée
avec dysplasie multilignée	SMD-RS-SLD / MDS-RS-MLD	2 ou 3	1 à 3	≥ 15% / ≥ 5%[1]	Moelle <5%, Sang <1%, Pas de Corps d'Auer	Tous, sauf si critères de SMD avec del(5q) isolée
SMD avec del(5q) isolée	SMD 5q- / MDS 5q-	1 à 3	1 ou 2	Non applicable	Moelle <5%, Sang <1%, Pas de Corps d'Auer	Del(5q) seule ou avec une anomalie additionnelle (sauf -7 ou del(7q))
SMD avec excès de blastes	SMD-EB / MDS-EB					
excès de blastes de type 1	SMD-EB-1 / MDS-EB-1	0 à 3	1 à 3	Non applicable	Moelle 5-9% ou Sang 2-4%, Pas de Corps d'Auer	Tous
excès de blastes de type 2	SMD-EB-2 / MDS-EB-2	0 à 3	1 à 3	Non applicable	Moelle 10-19% ou Sang 5-19% ou présence de Corps d'Auer	Tous
SMD inclassable	SMD-U / MDS-U					
avec 1% de blastes sanguins		1 à 3	1 à 3	Non applicable	Moelle <5%, Sang <1%, absence de Corps d'Auer	Tous
avec pancytopénie et dysplasie unilignée		1	3	Non applicable	Moelle <5%, Sang <1%, absence de Corps d'Auer	Tous
avec anomalie cytogénétique récurrente		0	1 à 3	< 15%	Moelle <5%, Sang <1%, absence de Corps d'Auer	Anomalie définissant un SMD

[1]En présence d'une mutation du gène *SF3B*

Annexe 2 : Classification OMS 2016 des SMD/NMP de l'adulte

LMMC
1. Monocytose persistante du sang périphérique ($\geq 1.10^9$/L), représentant ≥ 10% des leucocytes 2. Les critères de l'OMS pour la LMC BCR-ABL-positive, la MF, la PV et la TE ne sont pas rencontrés 3. Aucun réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 et aucun PCM1-JAK2 (qui doivent être spécifiquement exclus dans les cas d'éosinophilie) 4. Les blastes constituent < 20% des cellules du sang périphérique et de la moelle osseuse. 5. Dysplasie impliquant ≥ 1 lignée myéloïde Ou si la myélodysplasie est absente ou minime, les critères 1à 4 sont remplis et : - une anomalie cytogénétique ou génétique moléculaire clonale et acquise est présente dans les cellules hématopoïétiques - ou la monocytose persiste depuis ≥ 3 mois et toutes les autres causes de monocytose (p. ex. processus malin, infection et inflammation) ont été exclues
LMC atypique (BCR-ABL-négative)
- Leucocytose périphérique $\geq 13.10^9$/L, due à l'augmentation du nombre de neutrophiles et de leurs précurseurs (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes), les précurseurs constituant ≥ 10 % des leucocytes - Dysgranulopoïèse, pouvant inclure une condensation anormale de la chromatine - Pas ou peu de basophilie absolue ; les basophiles constituent < 2% des leucocytes du sang périphérique - Pas ou peu de monocytose absolue ; les monocytes constituent < 10% des leucocytes du sang périphérique - Moelle osseuse hypercellulaire avec prolifération granulocytaire et dysplasie granulocytaire, avec ou sans dysplasie dans les lignées érythroïde et mégacaryocytaire - < 20% de blastes dans le sang et la moelle osseuse - Aucune preuve de réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 ou de PCM1-JAK2. - Les critères de l'OMS pour la LMC BCR-ABL positive, la MF, la PV ou la TE ne sont pas retrouvés.
SMD/NMP avec sidéroblates en couronne et thrombocytose
- Anémie associée à une dysplasie de la lignée érythroïde, avec ou sans dysplasie multilignée ; ≥ 15 % de sidéroblastes en couronne, < 1 % de blastes dans le sang périphérique et < 5 % de blastes médullaires - Thrombocytose persistante, avec numération plaquettaire $\geq 450.10^9$/L - Mutation SF3B1 ou, son absence, aucun antécédent récent de traitement cytotoxique ou de facteur de croissance qui pourrait expliquer les caractéristiques myélodysplasiques/myéloprolifératives - Pas de fusion BCR-ABL1 ; pas de réarrangement de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 ; pas de PCM1-JAK2 et pas de t(3;3)(q21.3;q26.2), inv(3)(q21.3q26.2), ou del(5q) - Aucun antécédent de NMP, de SMD (à l'exception du syndrome myélodysplasique avec sidéroblastes en couronne) ou d'autres SMD/NMP
SMD/NMP-U
Néoplasie myéloïde présentant des caractéristiques myéloprolifératives et myélodysplasiques mixtes initialement, ne répondant aux critères de l'OMS pour aucun autre SMD/NMP, SMD ou NMP. - < 20% de blastes dans le sang périphérique et la moelle osseuse - Caractéristiques cliniques et morphologiques d'une des catégories de SMD[1] - Caractéristiques cliniques et morphologiques myéloprolifératives se manifestant par une numération plaquettaire $\geq 450.10^9$/L associée à une prolifération mégacaryocytaire médullaire et/ou une numération des globules blancs $\geq 13.10^9$/L - Aucun antécédent récent de traitement cytotoxique ou par facteurs de croissance qui pourrait expliquer les caractéristiques myélodysplasiques et myéloprolifératives - Pas de réarrangement PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 et pas de PCM1-JAK2 [1] Les cas ayant les critères d'un SMD avec del(5q) isolée sont exclus, sans prendre en compte la présence d'une thrombocytose ou d'une leucocytose

Annexe 3 : Scores pronostiques

IPSS

	0	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**
Blastes médullaires (%)	< 5	5-10		11-20	21-30
Caryotype[1]	Bon	Intermédiaire	Mauvais		
Cytopénies	0/1	2/3			

[1] Bon : normal, -Y, del(5q), del(20q) ; Mauvais : complexe (≥ 3 anomalies), anomalie du chromosome 7 ; Intermédiaire : autres anomalies

Catégories :

Bas : 0

Intermédiaire-1 : 0.5-1

Intermédiaire-2 : 1-5-2

Elevé : ≥ 2.5

R-IPSS

	0	**0,5**	**1**	**1,5**	**2**	**3**	**4**
Caryotype[2]	Très bon		Bon		Interméd.	Mauvais	Très mauvais
Blastes médullaires (%)	≤ 2		> 2-< 5		5 - 10	> 10	
Hémoglobine (g/dL)	≥ 10		8-< 10	< 8			
Plaquettes (10^9/L)	≥ 100	50-< 100	< 50				
Neutrophiles (10^9/L)	≥ 0,8	< 0,8					

[2] Selon le score CCSS

Catégories :

Très bas : ≤ 1,5

Bas : > 1.5-3

Intermédiaire : > 3-4,5

Elevé : > 4.5-6

Très élevé : > 6

Annexe 3 : Scores pronostiques (suite)

CCSS

Caryotype :

Très bon : -Y, del(11q)

Bon : caryotype normal, del(5q), del(12p), del(20q), deux anomalies dont del(5q)

Intermédiaire : del(7q), +8, +19, isochromosome 17q, une ou deux anomalies non présentes dans les autres groupes, clones indépendants non complexes

Mauvais : -7, inv(3), t(3q), del(3q), deux anomalies dont -7 ou del(7q), complexe avec 3 anomalies

Très mauvais : complexe avec > 3 anomalies

bjh research paper

Myelodysplastic syndrome (MDS) with isolated trisomy 8: a type of MDS frequently associated with myeloproliferative features? A report by the Groupe Francophone des Myélodysplasies

Louis Drevon,[1] Alice Marceau,[2] Odile Maarek,[1] Wendy Cuccuini,[1] Emmanuelle Clappier,[1] Virginie Eclache,[3] Thomas Cluzeau,[4] Valentine Richez,[4] Inès Berkaoui,[4] Sophie Dimicoli-Salazar,[5] Audrey Bidet,[5] Jean-Philippe Vial,[5] Sophie Park,[6] Christina Vieira Dos Santos,[6] Eléonore Kaphan,[6] Céline Berthon,[2] Aspasia Stamatoullas,[7] François Delhommeau,[8] Nassera Abermil,[8] Thorsten Braun,[3] Rosa Sapena,[9] Daniel Lusina,[3] Aline Renneville,[2] Lionel Adès,[1] Sophie Raynaud,[4] and Pierre Fenaux,[1]

[1]Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), University Paris Diderot (Paris 7), Paris, [2]Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, Lille, [3]Hôpital Avicenne, APHP, University Paris 13, Bobigny, [4]Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nice, Nice, [5]CHU de Bordeaux, Bordeaux, [6]CHU Grenoble Alpes, Grenoble, [7]CHU de Rouen, Rouen, [8]Hôpital Saint-Antoine, APHP, University Pierre et Marie Curie (Paris 6), and [9]GFM (Groupe Francophone des Myélodysplasies), Hôpital Saint-Louis, Paris, France

Received 6 March 2018; accepted for publication 25 May 2018
Correspondence: Pierre Fenaux, Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Saint-Louis/ Université Paris Diderot, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris, France.
E-mail: pierre.fenaux@aphp.fr

Summary

Isolated trisomy 8 (+8) is a frequent cytogenetic abnormality in the myelodysplastic syndromes (MDS), but its characteristics are poorly reported. We performed a retrospective study of 138 MDS patients with isolated +8, classified or reclassified as MDS (excluding MDS/myeloproliferative neoplasm). Myeloproliferative (MP) features were defined by the repeated presence of one of the following: white blood cell count $>10 \times 10^9$/l, myelemia (presence of circulating immature granulocytes with a predominance of more mature forms) >2%, palpable splenomegaly. Fifty-four patients (39·1%) had MP features: 28 at diagnosis, 26 were acquired during evolution. MP forms had more *EZH2* (33·3% vs. 12·0% in non-MP, $P = 0{\cdot}047$), *ASXL1* (66·7% vs. 42·3%, $P = 0{\cdot}048$) and *STAG2* mutations (77·8% vs. 21·7%, $P = 0{\cdot}006$). Median event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 25 and 27 months for patients with MP features at diagnosis, *versus* 28 ($P = 0{\cdot}15$) and 39 months ($P = 0{\cdot}085$) for those without MP features, respectively. Among the 57 patients who received hypomethylating agent (HMA), OS was lower in MP cases (13 months vs. 23 months in non-MP cases, $P = 0.02$). In conclusion, MP features are frequent in MDS with isolated +8. MP forms had more *EZH2*, *ASXL1* and *STAG2* mutations, responded poorly to HMA, and tended to have poorer survival than non-MP forms.

Keywords: myelodysplastic syndromes, myelodysplastic-myeloproliferative diseases, trisomy 8.

The myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal myeloid stem cell disorders, characterized by ineffective haematopoiesis, with increased bone marrow cellularity, myeloid lineage dysplasia, peripheral cytopenia, and by an increased risk of developing acute myeloid leukaemia (AML) (Adès *et al*, 2014).

Isolated trisomy 8 (+8) is one of the most frequent cytogenetic abnormalities in MDS, representing 9–11% of *de novo* MDS with cytogenetic abnormality, and 5% of all MDS (Greenberg *et al*, 1997; Solé *et al*, 2000; Mitelman *et al*, 2017). Trisomy 8 is, however, not specific to MDS, but is also frequent in chronic myelomonocytic leukaemia (CMML)

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd
British Journal of Haematology, 2018, **182,** 843–850
First published online 13 July 2018
doi: 10.1111/bjh.15490

(Tang *et al*, 2014; Wassie *et al*, 2014), AML (Paulsson *et al*, 2001; Wolman *et al*, 2002) and some myeloproliferative neoplasms (MPN) (especially primary myelofibrosis and to a lesser extent polycythaemia vera) (Gangat *et al*, 2008; Wassie *et al*, 2015; Barraco *et al*, 2017).

Large numbers of MDS patients with isolated +8 have been included in the MDS patient series used in the design of MDS prognostic scoring systems, including the International Prognostic Scoring System (IPSS) and the revised IPSS (Greenberg *et al*, 1997, 2012); isolated +8 was found to be of "intermediate" prognosis in both scoring systems. On the other hand, to our knowledge, the haematological characteristics and results of specific treatments in MDS with isolated +8 have not been described in detail.

The aim of this study was to describe the characteristics of MDS with isolated trisomy 8, and their outcome with the main therapeutic approaches used in MDS.

Materials and methods

Study population

We performed a retrospective analysis of patients with MDS and isolated +8 diagnosed between 2001 and 2016 in 8 French centres of the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) and included in the GFM MDS registry.

Diagnoses were reviewed and reclassified according to 2016 World Health Organization (WHO) classification (Arber *et al*, 2016). Patients were included in the present study if they fulfilled the following criteria: (i) diagnosis of MDS according to the WHO 2016 classification revision; (ii) presence of isolated +8; (iii) exclusion of AML, well characterized myeloproliferative neoplasm (MPN; polycythaemia vera, essential thrombocythaemia, primary myelofibrosis) and MDS/MPN.

We defined myeloproliferative (MP) features as the repeated presence (in the absence of infection), and at diagnosis or during evolution, of one of the following criteria: (i) white blood cell (WBC) count $>10 \times 10^9$/l; (ii) circulating immature granulocytes with a predominance of more mature forms, i.e. myelocytes and metamyelocytes (myelemia) >2%; and/or (iii) palpable splenomegaly.

Patients were evaluated for clinical and haematological parameters, percentage of metaphases with +8, IPSS (Greenberg *et al*, 1997) and revised IPSS (Greenberg *et al*, 2012) and, when available, the presence and type of somatic mutations.

Molecular analysis

As the diagnoses were made over a period of 15 years, molecular analysis was generally performed retrospectively on archival samples. Bone marrow mononuclear cells were purified on Ficoll gradient and processed for DNA extraction using the QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Mutations in a selected panel of 22–54 genes (*ASXL1*, *ATM*, *ATRX*, *BCOR*, *BCORL1*, *BRAF*, *BRCC3*, *CALR*, *CBL*, *CEBPA*, *CSF3R*, *CTCF*, *CUX1*, *DIS3*, *DNMT3A*, *DNMT3B*, *DOT1L*, *EP300*, *ETV6*, *EZH2*, *FLT3-TKD*, *GATA2*, *GNAS*, *IDH1*, *IDH2*, *JAK2*, *KIT*, *KMT2A* (previously termed *MLL*), *KMT2D* (previously termed *MLL2*), *KRAS*, *LAMB4*, *MPL*, *NF1*, *NIPBL*, *NPM1*, *NRAS*, *PHF6*, *PRPF8*, *PTPN11*, *RAD21*, *RIT1*, *RUNX1*, *SETBP1*, *SF3B1*, *SMC1A*, *SMC3*, *SRSF2*, *STAG1*, *STAG2*, *TET2*, *TP53*, *U2AF1*, *WT1*, and *ZRSR2*) were screened by a next-generation sequencing (NGS) assay using the Ion AmpliSeq Library Kit 2.0 (384 reactions; Thermo FisherScientific, Carlsbad, CA).

Bioinformatic analysis

Base calls were generated by the Torrent Browser software (version 5.0.4) using the included variant caller with an additional plug-in (Thermo Fisher Scientific). The.bam and.vcf files were used for further analysis. The.vcf files were annotated with the Ion reporter software (Thermo Fisher Scientific) and processed for a second analysis of the indexed files using the Sequence Pilot software (4.2.1 version) (JSI Medical Systems, Ettenheim, Germany). Results were compared with a selection of variants to be further considered. For each variant, depth at the variant position (number of mutated reads and unmutated reads) was considered to calculate variant allele frequency.

Statistical analysis

Overall survival (OS) and event-free survival (EFS, defined as progression to AML or death) analyses were plotted using the Kaplan–Meier method. Chi-square test, Student's *t*-test and log-rank test were applied to calculate the significance of differences between groups, with a level of significance of $P < 0{\cdot}05$. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism v7.00 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA), and R version 3.4.1 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results

Patient characteristics at diagnosis

A total of 138 patients with isolated +8 were eligible for evaluation. Their initial characteristics are shown in Table I. Median age was 75 years, and the male:female ratio was 1·7. After revision according to WHO 2016 criteria, 44·9% of patients were classified as MDS with excess blasts type 1 or 2 (MDS-EB-1 or -2), 39·8% as MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD) or MDS with multilineage dysplasia (MDS-MLD), 10·9% as MDS with ringed sideroblasts (MDS-RS), and 4·3% as MDS unclassifiable (MDS-U). IPSS and R-IPSS are shown in Table I.

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

Table I. Baseline characteristics of patients with MDS and isolated trisomy 8 (and MDS/MPN-U with isolated trisomy 8).

	All patients (n = 138)	MP patients (at diagnosis or during evolution) (n = 54)	Non-MP patients (n = 84)	P-value (MP *versus* non-MP)	MDS/MPN-U patients excluded (n = 17)	P-value (MDS/MPN-U *versus* MP)
Median age (years)	75	75	74	0·98	74	0·75
Gender (male:female)	1·7	2·9	1·2	0·02	0·4	0·0008
Median Hb (g/l)	95	94	95	0·21	102	0·08
Median WBC count ($\times 10^9$/l)	3·5	3·9	3·3	0·004	26·8	0·0002
Median platelet count ($\times 10^9$/l)	111	102	116	0·16	115	0·89
WHO classification 2016,* N (%)						
MDS-SLD	14 (10·1)	4 (7·4)	10 (11·9)	0·39	–	–
MDS-MLD	41 (29·7)	23 (42·6)	18 (21·4)	0·008	–	–
MDS-RS	15 (10·9)	1 (1·9)	14 (16·7)	0·006	–	–
MDS-EB-1	33 (23·9)	12 (22·2)	21 (25·0)	0·71	–	–
MDS-EB-2	29 (21·0)	13 (24·1)	16 (19·0)	0·49	–	–
MDS-U	6 (4·3)	1 (1·9)	5 (6·0)	0·40	–	–
IPSS, N (%)	133	50	83		N/A	
Low	0	0	0	N/A	–	–
Int-1	82 (61·7)	28 (56·0)	54 (65·1)	0.29	–	–
Int-2	37 (27·8)	18 (36·0)	19 (22·9)	0.10	–	–
High	14 (10·5)	4 (8·0)	10 (12·0)	0.46	–	–
R-IPSS, N (%)	134	51	83		N/A	
Low	37 (27·6)	16 (31·4)	21 (25·3)	0·44	–	–
Intermediate	37 (27·6)	8 (15·7)	29 (34·9)	0·016	–	–
High	45 (33·6)	20 (39·2)	25 (30·1)	0·28	–	–
Very high	15 (11·2)	7 (13·7)	8 (9·6)	0·47	–	–
Mean % of metaphases with +8	51·4	58·9	47·0	0·043	69·4	0·30

MDS, myelodysplastic syndrome; MDS/MPN-U, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm unclassifiable; MP, myeloproliferative; Hb, haemoglobin; WBC, white blood count; WHO, World Health Organization; MDS-SLD, MDS with single lineage dysplasia; MDS-MLD, MDS with multilineage dysplasia; MDS-RS, MDS with ring sideroblasts; MDS-EB, MDS with excess blasts, MDS-U, MDS unclassifiable; IPSS, international prognostic scoring system; R-IPSS, revised international prognostic scoring system; N/A, not applicable.
*Arber *et al* (2016).

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

Eighteen patients with MDS characteristics and isolated +8 but with WBC count >13 × 10^9/l and/or platelets >450 × 10^9/l, reclassified per WHO criteria as MDS/MPN (17 as MDS/MPN unclassifiable and 1 as MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis), were excluded.

Frequency of MP features

Fifty-four patients (39·1%) had MP features, 28 (20·3%) of them at diagnosis and 26 (18·8%) during evolution, with a median interval of 13 months between diagnosis and onset of MP features. Patients were classified as MP because of a WBC count >10 × 10^9/l (but below 13 × 10^9/l) in 15 cases (10·9% of the total patient number), myelemia in 40 (29·0%) and palpable splenomegaly in 18 (13·0%). Among the 54 patients classified as MP, 37 had one criterion, 15 had two and 2 had three criteria.

The MP and non-MP groups did not significant differ in other baseline haematological parameters, except for a significantly greater male predominance in the MP group (male:female ratio 2·9 vs. 1·2 in the non-MP group, $P = 0·002$) and a higher percentage of metaphases with trisomy 8 in the MP group (58·9% vs. 47·0% in the non-MP group, $P = 0·043$) (Table I). In the MP group, baseline characteristics of patients with 2 or 3 MP criteria did not significantly differ from those of patients with one MP criterion, although a somewhat higher percentage of metaphases with trisomy 8 was seen in the former group (65·9% vs. 55·9%, $P = 0·32$).

Five patients who initially had non-MP features were karyotyped again when they developed MP features. Two already had >80% metaphases with trisomy 8, while the remaining 3 patients significantly increased their proportion of metaphases with trisomy 8.

Mutational analysis

Mutational analysis by NGS was performed in 77 patients (Table II). Patients with MP forms at NGS analysis had significantly more *EZH2* (33·3% vs. 12·0% in non-MP, $P = 0·047$), *ASXL1* (66·7% vs. 42·3%, $P = 0·048$) and *STAG2* mutations (77·8% vs. 21·7%, $P = 0·006$).

Response to treatment and survival

Treatment consisted of erythropoiesis stimulating agents (ESA) in 79 patients (17 MP forms, 62 non-MP forms), hypomethylating agents (HMA) in 57 patients (21 MP forms, 36 non-MP forms), hydroxycarbamide in 11 patients, intensive chemotherapy in 6 patients, and allogeneic stem cell transplantation in 12 patients. The response rate to ESA was 67·3%, and was slightly lower in MP patients (at time of treatment onset) than in non-MP patients (44·4% vs. 72·1%, P = not significant [NS]). The response rate to HMA (including complete remission, partial remission, marrow complete remission and haematological improvement) was

Table II. Mutational characteristics in 77 MDS patients with isolated trisomy 8 (and in 12 MDS/MPN-U with isolated trisomy 8).

	MP patients	Non-MP patients	*P*-value (MP *versus* non-MP)	MDS/MPN-U patients excluded	*P*-value (MDS/MPN-U *versus* MP)
Mutated gene	Number of positive/tested (%)	Number of positive/tested (%)		Number of positive/tested (%)	
STAG2	7/9 (77·8)	5/23 (21·7)	0·006	1/3 (33·3)	0·23
ASXL1	16/24 (66·7)	22/52 (42·3)	0·048	8/11 (72·7)	1
EZH2	7/21 (33·3)	6/50 (12·0)	0·047	5/7 (71·4)	0·10
TET2	8/22 (36·4)	16/52 (30·8)	0·64	6/9 (66·7)	0·23
RUNX1	6/21 (28·6)	12/52 (23·1)	0·62	4/8 (50·0)	0·39
SRSF2	4/23 (17·4)	15/52 (28·8)	0·29	3/12 (25·0)	0·67
SF3B1	4/23 (17·4)	13/52 (25·0)	0·47	0/9 (0)	0·11
DNMT3A	3/23 (13·0)	9/52 (17·3)	0·74	1/11 (9·1)	1
JAK2	1/25 (4·0)	3/50 (6·0)	1	2/10 (20·0)	0·19
BCOR	0/10 (0)	4/27 (14·3)	0·56	0/4 (0)	1

Mutations shown if found in greater than 10% of the patients in at least one group.
MP, myeloproliferative; MDS, myelodysplastic syndrome; MDS/MPN-U, myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm unclassifiable.

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

33·3%, i.e., 31·3% in MP patients at the time of treatment onset, vs. 34·4% in non-MP patients, P = NS).

Median follow-up was 20 months. Progression to AML was seen in 7 patients with MP features at diagnosis (25·0%) and in 26 without MP features at diagnosis (23·6%). Three patients progressed to CMML after a median of 18 months. Median EFS ("events" being defined as progression to AML or death) was 25 months for the whole cohort, 25 months for patients with MP features at diagnosis, and 28 months for patients who had no MP features at diagnosis (P = 0·15) (Fig 1).

Median OS was 33 months for the whole cohort, 27 months for patients with MP features at diagnosis, and 39 months for patients without MP features at diagnosis (P = 0·085) (Fig 2). Median OS for patients treated with HMA was 21 months from the onset of treatment, 13 months in MP forms and 23 months in non-MP forms (P = 0.02) (Fig 3A). For patients who received allogeneic stem cell transplantation, median OS was 9 months, and 3-year survival was 25·0% (Fig 3B).

Comparisons between the MP group and MDS/MPN-U with isolated +8

As seen in Tables I and II, no significant differences in baseline characteristics, including mutational status, were found between the MP group and the 17 patients with isolated +8 excluded from the study because of baseline WBC count >13 × 10^9/l, and reclassified as MDS/MPN-U. One exception however was the female predominance in MDS/MPN-U (male:female = 0·4) and the male predominance (male:female = 2·9) in the MP group (P < 0·001). In MDS/MPN-U patients with isolated +8, the response rates to ESA and HMA were 0/3 (0%) and 1/4 patients (20%) respectively,

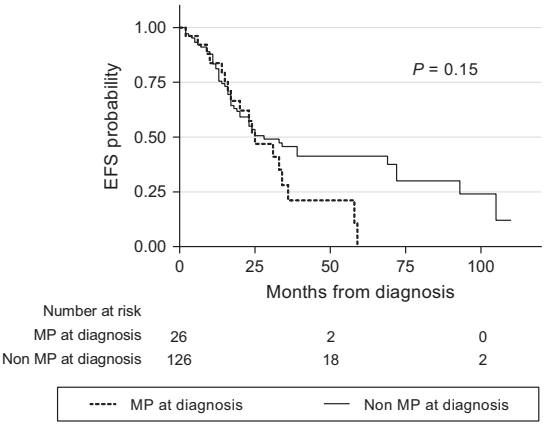


Fig 1. Event-free survival according to presence or absence of myeloproliferative features at diagnosis in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and isolated trisomy 8. EFS: event-free survival (progression to acute myeloid leukaemia or death); MP: myeloproliferative.

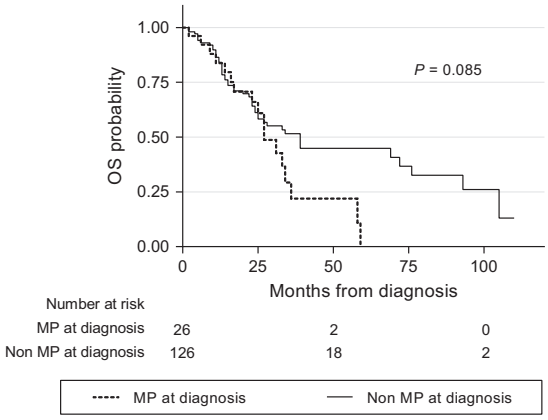


Fig 2. Overall survival according to presence or absence of myeloproliferative features at diagnosis in patients with MDS and isolated trisomy 8. OS: overall survival; MP: myeloproliferative.

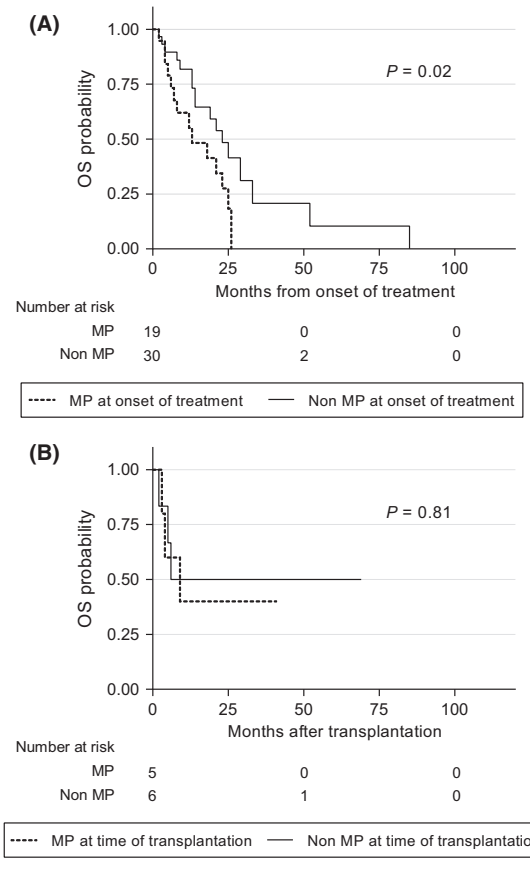


Fig 3. Overall survival according to presence or absence of myeloproliferative features at time of treatment. (A) In patients treated with hypomethylating agents. (B) In patients who received allogeneic stem cell transplantation. OS: overall survival; MP: myeloproliferative.

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

23·5% of the patients progressed to AML and median OS was 19 months. Those results did not significantly differ from the results in the MP group of MDS with isolated +8, although the numbers of patients were small for comparisons.

Discussion

Our main finding was the presence at diagnosis or during evolution of MP features in 39·2% of the evaluated cases. The association between isolated +8 and myeloproliferation is already known in other myeloid neoplasms, including CMML (Tang *et al*, 2014) and primary myelofibrosis (Wassie *et al*, 2015) but, to our knowledge, had not been reported in MDS (Paulsson & Johansson, 2007).

Patients with MP features had a larger male predominance and a higher mean percentage of metaphases with +8. The relationship between +8 and myeloproliferation has no clear pathophysiological explanation. Trisomy 8 could play a role through a gene dosage effect: some microarray studies in AML show that trisomy 8 leads to a higher expression of genes located on chromosome 8, but no consistent pattern of genes was identified and, in particular, no gene was associated with myeloproliferation (Virtaneva *et al*, 2001; Schoch *et al*, 2006). On the other hand, trisomy 8 is a frequent secondary cytogenetic event in a wide spectrum of myeloid disorders, including aplastic anaemia (Mikhailova *et al*, 1996; Sloand *et al*, 2005), and low risk MDS with del 5q treated with lenalidomide (Fenaux *et al*, 2011).

A higher frequency of *ASXL1*, *EZH2* and *STAG2* mutations (genes not located on chromosome 8) was found in patients with MP features. *ASXL1* and *EZH2* mutations are more frequent in MDS/MPN than in MDS (Gelsi-Boyer *et al*, 2009; Ernst *et al*, 2010; Haferlach *et al*, 2014), and *ASXL1* is known to be associated with MP features in CMML (Itzykson *et al*, 2013; Patnaik *et al*, 2014)' while cohesin knockdown mice (including for *STAG2*) develop a clinical picture resembling myeloproliferative neoplasm (Mullenders *et al*, 2015). However, *ASXL1*, *EZH2* or *STAG2* mutations are not associated with MP features in MDS (Wang *et al*, 2013; Thota *et al*, 2014; Wu *et al*, 2016).

In contrast to CMML (and juvenile myelomonocytic leukaemia) (Kratz *et al*, 2005; Kohlmann *et al*, 2010; Pérez *et al*, 2010), mutations of *NRAS*, *KRAS*, *CBL* and *PTPN11* were very rare in our cohort, possibly indicating different pathophysiological mechanisms between disorders that have a myeloproliferative component in common.

With regards to treatment, overall response to HMA was low (31·3% in MP forms and 34·4% in non-MP forms). Median OS was 23 months in non-MP forms, as previously published in higher risk MDS with +8 treated with HMAs (Sébert *et al*, 2017), but only 13 months in MP forms, suggesting that those forms respond very poorly to HMAs. There was also a trend for lower response rate to ESA in MP patients compared to non-MP patients.

There was no significant different rate of progression to AML in the 2 groups, but a trend for lower OS in the MP than in the non-MP forms. The OS found in this study was consistent with previous results in MDS patients with isolated +8 (Saumell *et al*, 2012).

Finally, although numbers remained low, the 17 patients with isolated +8 reclassified as MDS/MPN-U based on a baseline WBC count greater than 13×10^9/l had features and outcome that looked similar to those of the MP group of patients studied here, except the unexpected difference in gender predominance that has no clear explanation. This possibly suggested that the cut-off point of 13×10^9/l for WBC count chosen to distinguish MDS with isolated +8 and MDS/MPN-U with isolated +8, as expected, is somewhat arbitrary, and that those patients may represent a continuum with a tendency for MP features.

Although retrospective, our study is the first to suggest a high frequency of MP features either at diagnosis or during evolution in MDS with isolated + 8. Patients with MP features had a higher frequency of *EZH2*, *ASXL1* and *STAG2* mutations, responded poorly to HMAs, and had a trend for lower EFS and OS than those of non-MP forms.

Acknowledgements

We thank all physicians who help us to collect patient data and all investigators of the GFM group.

Author contributions

LD, LA, SR and PF designed the research, analysed the data and wrote the manuscript; AM, AR and EC carried out mutational analysis; LD, AM, OM, WC, EC, VE, SR, TC, VR, IB, SDS, AB, JPV, SP, CVDS, EK, CB, AS, FD, NA, TB, RS, DL, AR, LA and PF collected the data.

Competing interests

None.

References

Adès, L., Itzykson, R. & Fenaux, P. (2014) Myelodysplastic syndromes. *The Lancet*, **383**, 2239–2252.

Arber, D.A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M.J., Le Beau, M.M., Bloomfield, C.D., Cazzola, M. & Vardiman, J.W. (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, **127**, 2391–2405.

Barraco, D., Cerquozzi, S., Hanson, C.A., Ketterling, R.P., Pardanani, A.D., Gangat, N. & Tefferi, A. (2017) Cytogenetic findings in WHO-defined polycythaemia vera and their prognostic relevance. *British Journal of Haematology*. https://doi.org/10.1111/bjh.14798 [Epub ahead of print]

Ernst, T., Chase, A.J., Score, J., Hidalgo-Curtis, C.E., Bryant, C., Jones, A.V., Waghorn, K., Zoi, K., Ross, F.M., Reiter, A., Hochhaus, A., Drexler, H.G., Duncombe, A., Cervantes, F., Oscier, D.,

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

Boultwood, J., Grand, F.H. & Cross, N.C.P. (2010) Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nature Genetics*, **42**, 722–726.

Fenaux, P., Giagounidis, A., Selleslag, D., Beyne-Rauzy, O., Mufti, G., Mittelman, M., Muus, P., te Boekhorst, P., Sanz, G., del Cañizo, C., Guerci-Bresler, A., Nilsson, L., Platzbecker, U., Lübbert, M., Quesnel, B., Cazzola, M., Ganser, A., Bowen, D., Schlegelberger, B., Aul, C., Knight, R., Francis, J., Fu, T. & Hellström-Lindberg, E. (2011) A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*, **118**, 3765–3776.

Gangat, N., Strand, J., Lasho, T.L., Finke, C.M., Knudson, R.A., Pardanani, A., Li, C.-Y., Ketterling, R.P. & Tefferi, A. (2008) Cytogenetic studies at diagnosis in polycythemia vera: clinical and JAK2V617F allele burden correlates. *European Journal of Haematology*, **80**, 197–200.

Gelsi-Boyer, V., Trouplin, V., Adélaïde, J., Bonansea, J., Cervera, N., Carbuccia, N., Lagarde, A., Prebet, T., Nezri, M., Sainty, D., Olschwang, S., Xerri, L., Chaffanet, M., Mozziconacci, M.-J., Vey, N. & Birnbaum, D. (2009) Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **145**, 788–800.

Greenberg, P., Cox, C., LeBeau, M.M., Fenaux, P., Morel, P., Sanz, G., Sanz, M., Vallespi, T., Hamblin, T., Oscier, D., Ohyashiki, K., Toyama, K., Aul, C., Mufti, G. & Bennett, J. (1997) International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*, **89**, 2079–2088.

Greenberg, P.L., Tuechler, H., Schanz, J., Sanz, G., Garcia-Manero, G., Solé, F., Bennett, J.M., Bowen, D., Fenaux, P., Dreyfus, F., Kantarjian, H., Kuendgen, A., Levis, A., Malcovati, L., Cazzola, M., Cermak, J., Fonatsch, C., Beau, M.M.L., Slovak, M.L., Krieger, O., Luebbert, M., Maciejewski, J., Magalhaes, S.M.M., Miyazaki, Y., Pfeilstöcker, M., Sekeres, M., Sperr, W.R., Stauder, R., Tauro, S., Valent, P., Vallespi, T., van de Loosdrecht, A.A., Germing, U. & Haase, D. (2012) Revised International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. *Blood*, **120**, 2454–2465.

Haferlach, T., Nagata, Y., Grossmann, V., Okuno, Y., Bacher, U., Nagae, G., Schnittger, S., Sanada, M., Kon, A., Alpermann, T., Yoshida, K., Roller, A., Nadarajah, N., Shiraishi, Y., Shiozawa, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Koeffler, H.P., Klein, H.-U., Dugas, M., Aburatani, H., Kohlmann, A., Miyano, S., Haferlach, C., Kern, W. & Ogawa, S. (2014) Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, **28**, 241–247.

Itzykson, R., Kosmider, O., Renneville, A., Gelsi-Boyer, V., Meggendorfer, M., Morabito, M., Berthon, C., Adès, L., Fenaux, P., Beyne-Rauzy, O., Vey, N., Braun, T., Haferlach, T., Dreyfus, F., Cross, N.C.P., Preudhomme, C., Bernard, O.A., Fontenay, M., Vainchenker, W., Schnittger, S., Birnbaum, D., Droin, N. & Solary, E. (2013) Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 2428–2436.

Kohlmann, A., Grossmann, V., Klein, H.-U., Schindela, S., Weiss, T., Kazak, B., Dicker, F., Schnittger, S., Dugas, M., Kern, W., Haferlach, C. & Haferlach, T. (2010) Next-Generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 3858–3865.

Kratz, C.P., Niemeyer, C.M., Castleberry, R.P., Cetin, M., Bergsträsser, E., Emanuel, P.D., Hasle, H., Kardos, G., Klein, C., Kojima, S., Stary, J., Trebo, M., Zecca, M., Gelb, B.D., Tartaglia, M. & Loh, M.L. (2005) The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*, **106**, 2183–2185.

Mikhailova, N., Sessarego, M., Fugazza, G., Caimo, A., Filippi, S.D., van Lint, M., Bregante, S., Valeriani, A., Mordini, N., Lamparelli, T., Gualandi, F., Occhini, D. & Bacigalupo, A. (1996) Cytogenetic abnormalities in patients with severe aplastic anemia. *Haematologica*, **81**, 418–422.

Mitelman, F., Johansson, B. & Mertens, F. (Eds) (2017) Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (2017). http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman

Mullenders, J., Aranda-Orgilles, B., Lhoumaud, P., Keller, M., Pae, J., Wang, K., Kayembe, C., Rocha, P.P., Raviram, R., Gong, Y., Premsrirut, P.K., Tsirigos, A., Bonneau, R., Skok, J.A., Cimmino, L., Hoehn, D. & Aifantis, I. (2015) Cohesin loss alters adult hematopoietic stem cell homeostasis, leading to myeloproliferative neoplasms. *Journal of Experimental Medicine*, **212**, 1833–1850.

Patnaik, M.M., Itzykson, R., Lasho, T.L., Kosmider, O., Finke, C.M., Hanson, C.A., Knudson, R.A., Ketterling, R.P., Tefferi, A. & Solary, E. (2014) ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. *Leukemia*, **28**, 2206–2212.

Paulsson, K. & Johansson, B. (2007) Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Pathologie Biologie*, **55**, 37–48.

Paulsson, K., Säll, T., Fioretos, T., Mitelman, F. & Johansson, B. (2001) The incidence of trisomy 8 as a sole chromosomal aberration in myeloid malignancies varies in relation to gender, age, prior iatrogenic genotoxic exposure, and morphology. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, **130**, 160–165.

Pérez, B., Kosmider, O., Cassinat, B., Renneville, A., Lachenaud, J., Kaltenbach, S., Bertrand, Y., Baruchel, A., Chomienne, C., Fontenay, M., Preudhomme, C. & Cavé, H. (2010) Genetic typing of CBL, ASXL1, RUNX1, TET2 and JAK2 in juvenile myelomonocytic leukaemia reveals a genetic profile distinct from chronic myelomonocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, **151**, 460–468.

Saumell, S., Florensa, L., Luño, E., Sanzo, C., Cañizo, C., Hernández, J.M., Cervera, J., Gallart, M.A., Carbonell, F., Collado, R., Arenillas, L., Pedro, C., Bargay, J., Nomdedeu, B., Xicoy, B., Vallespí, T., Raya, J.M., Belloch, L., Sanz, G.F. & Solé, F. (2012) Prognostic value of trisomy 8 as a single anomaly and the influence of additional cytogenetic aberrations in primary myelodysplastic syndromes. *British Journal of Haematology*, **159**, 311–321.

Schoch, C., Kohlmann, A., Dugas, M., Kern, W., Schnittger, S. & Haferlach, T. (2006) Impact of trisomy 8 on expression of genes located on chromosome 8 in different AML subgroups. *Genes. Chromosomes Cancer*, **45**, 1164–1168.

Sébert, M., Komrokji, R.S., Sekeres, M.A., Prebet, T., Cluzeau, T., Santini, V., Gyan, E., Sanna, A., Ali, N.Ha, Hobson, S., Eclache, V., List, A., Fenaux, P. & Adès, L. (2017) Impact of baseline cytogenetic findings and cytogenetic response on outcome of high-risk myelodysplastic syndromes and low blast count AML treated with azacitidine. *Leukemia Research*, **63**, 72–77.

Sloand, E.M., Mainwaring, L., Fuhrer, M., Ramkissoon, S., Risitano, A.M., Keyvanafar, K., Lu, J., Basu, A., Barrett, A.J. & Young, N.S. (2005) Preferential suppression of trisomy 8 compared with normal hematopoietic cell growth by autologous lymphocytes in patients with trisomy 8 myelodysplastic syndrome. *Blood*, **106**, 841–851.

Solé, F., Espinet, B., Sanz, G.F., Cervera, J., Calasanz, M.J., Luño, E., Prieto, F., Granada, I., Hernández, J.M., Cigudosa, J.C., Diez, J.L., Bureo, E., Marqués, M.L., Arranz, E., Ríos, R., Martínez Climent, J.A., Vallespí, T., Florensa, L. & Woessner, S. (2000) Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. *British Journal of Haematology*, **108**, 346–356.

Tang, G., Zhang, L., Fu, B., Hu, J., Lu, X., Hu, S., Patel, A., Goswami, M., Khoury, J.D., Garcia-Manero, G., Medeiros, L.J. & Wang, S.A. (2014) Cytogenetic risk stratification of 417 patients with chronic myelomonocytic leukemia from a single institution. *American Journal of Hematology*, **89**, 813–818.

Thota, S., Viny, A.D., Makishima, H., Spitzer, B., Radivoyevitch, T., Przychodzen, B., Sekeres, M.A., Levine, R.L. & Maciejewski, J.P. (2014) Genetic alterations of the cohesin complex genes in myeloid malignancies. *Blood*, **124**, 1790–1798.

Virtaneva, K., Wright, F.A., Tanner, S.M., Yuan, B., Lemon, W.J., Caligiuri, M.A., Bloomfield, C.D., de la Chapelle, A. & Krahe, R. (2001) Expression profiling reveals fundamental biological differences in acute myeloid leukemia with

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

isolated trisomy 8 and normal cytogenetics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, **98**, 1124–1129.

Wang, J., Ai, X., Gale, R.P., Xu, Z., Qin, T., Fang, L., Zhang, H., Pan, L., Hu, N., Zhang, Y. & Xiao, Z. (2013) TET2, ASXL1 and EZH2 mutations in Chinese with myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, **37**, 305–311.

Wassie, E.A., Itzykson, R., Lasho, T.L., Kosmider, O., Finke, C.M., Hanson, C.A., Ketterling, R.P., Solary, E., Tefferi, A. & Patnaik, M.M. (2014) Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. *American Journal of Hematology*, **89**, 1111–1115.

Wassie, E., Finke, C., Gangat, N., Lasho, T.L., Pardanani, A., Hanson, C.A., Ketterling, R.P. & Tefferi, A. (2015) A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. *British Journal of Haematology*, **169**, 71–76.

Wolman, S.R., Gundacker, H., Appelbaum, F.R. & Slovak, M.L.; Southwest Oncology Group. (2002) Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, **100**, 29–35.

Wu, L., Song, L., Xu, L., Chang, C., Xu, F., Wu, D., He, Q., Su, J., Zhou, L., Xiao, C., Zhang, Z., Zhao, Y., Chen, S. & Li, X. (2016) Genetic landscape of recurrent ASXL1, U2AF1, SF3B1, SRSF2, and EZH2 mutations in 304 Chinese patients with myelodysplastic syndromes. *Tumor Biology*, **37**, 4633–4640.

© 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd

Titre de la thèse en français

Syndromes myélodysplasiques avec trisomie 8 isolée : une forme fréquemment associée à des caractéristiques myéloprolifératives ?

Titre de la thèse en anglais

Myelodysplastic syndrome (MDS) with isolated trisomy 8: a type of MDS frequently associated with myeloproliferative features?

Résumé en français

La trisomie 8 (+8) isolée est une anomalie cytogénétique fréquente dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), mais ses caractéristiques sont peu rapportées.
Nous avons réalisé une étude rétrospective auprès de patients avec une +8 isolée, classés ou reclassés en SMD selon la classification OMS 2016 (en excluant les SMD/néoplasies myéloprolifératives). Les caractéristiques myéloprolifératives (MP) étaient définies par la présence répétée de l'un des critères suivants : leucocytes > 10.10^9/L, myélémie > 2%, splénomégalie palpable.
Ont été inclus 138 patients, dont 44,9% de SMD-EB-1 ou -2, 39,8% de SMD-SLD ou SMD-MLD, 10,9% de SMD-RS et 4,3% de SMD-U. Des caractéristiques MP étaient présentes chez 54 patients (39,1 %) : 28 au diagnostic, 26 acquises au cours de l'évolution. En moyenne, le pourcentage de métaphases avec +8 était de 58,9% dans le groupe MP, et de 47,0% dans le groupe non MP (p = 0,043). Les formes MP avaient plus de mutations d'EZH2 (33,3 vs. 12,0 % chez les non MP, p = 0,047), d'ASXL1 (66,7 vs. 42,3 %, p = 0,048) et de STAG2 (77,8 vs. 21,7 %, p = 0,006). La survie sans évènement (EFS) et la survie globale (OS) médianes étaient respectivement de 25 et 27 mois pour les patients MP au diagnostic, contre 28 (p = 0,14) et 39 mois (p = 0,085) pour ceux non MP. Parmi les 57 patients ayant reçu un agent hypométhylant (HMA), l'OS était plus faible dans les cas MP (13 vs. 23 mois dans les cas non MP, p = 0,02).
En conclusion, les caractéristiques MP sont fréquentes dans les SMD avec +8 isolée. Les formes MP présentaient plus de mutations d'EZH2, d'ASXL1 et de STAG2, répondaient moins bien aux HMA, et avaient tendance à avoir une survie plus faible que les formes non MP.

Résumé en anglais

Isolated trisomy 8 (+8) is a frequent cytogenetic abnormality in the myelodysplastic syndromes (MDS), but its characteristics are poorly reported.
We performed a retrospective study of patients with isolated +8, classified or reclassified as MDS according to the WHO 2016 classification (excluding myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms). Myeloproliferative (MP) features were defined by the repeated presence of one of the following: white blood count > 10.109/L, myelemia (presence of circulating immature granulocytes with a predominance of mature forms) > 2%, palpable splenomegaly.
138 patients were included, of whom 44.9% MDS-EB-1 or -2, 39.8% MDS-SLD or MDS-MLD, 10.9% MDS-RS and 4.3% MDS-U. MP features were present in 54 patients (39.1%): 28 at diagnosis, 26 acquired during evolution. The mean percentage of metaphases with +8 was 58.9% in the MP group, and 47.0% in the non-MP group (p = 0.043). MP forms had more EZH2 (33.3 vs. 12.0% in non-MP, p = 0.047), ASXL1 (66.7 vs. 42.3%, p = 0.048) and STAG2 mutations (77.8 vs. 21.7%, p = 0.006). Median event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 25 and 27 months for patients with MP features at diagnosis, versus 28 (p = 0.14) and 39 months (p = 0.085) for those without MP features, respectively. Among the 57 patients who received hypomethylating agent (HMA), OS was lower in MP cases (13 vs. 23 months in non-MP cases, p = 0.02).
In conclusion, MP features are frequent in MDS with isolated +8. MP forms had more mutations of EZH2, ASXL1 and STAG2, responded poorly to HMA, and tended to have poorer survival than non-MP forms.

Mots clés en français

Syndromes myélodysplasiques
Syndromes myélodysplasiques/Néoplasies myéloprolifératives
Trisomie 8

Mots clés en anglais

Myelodysplastic syndromes
Myelodysplastic syndromes/Myeloproliferative neoplasms
Trisomy 8