

# LAM et MDS *DDX41*

## *Une maladie génétique du sujet âgé*

Eric Delabesse

Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse

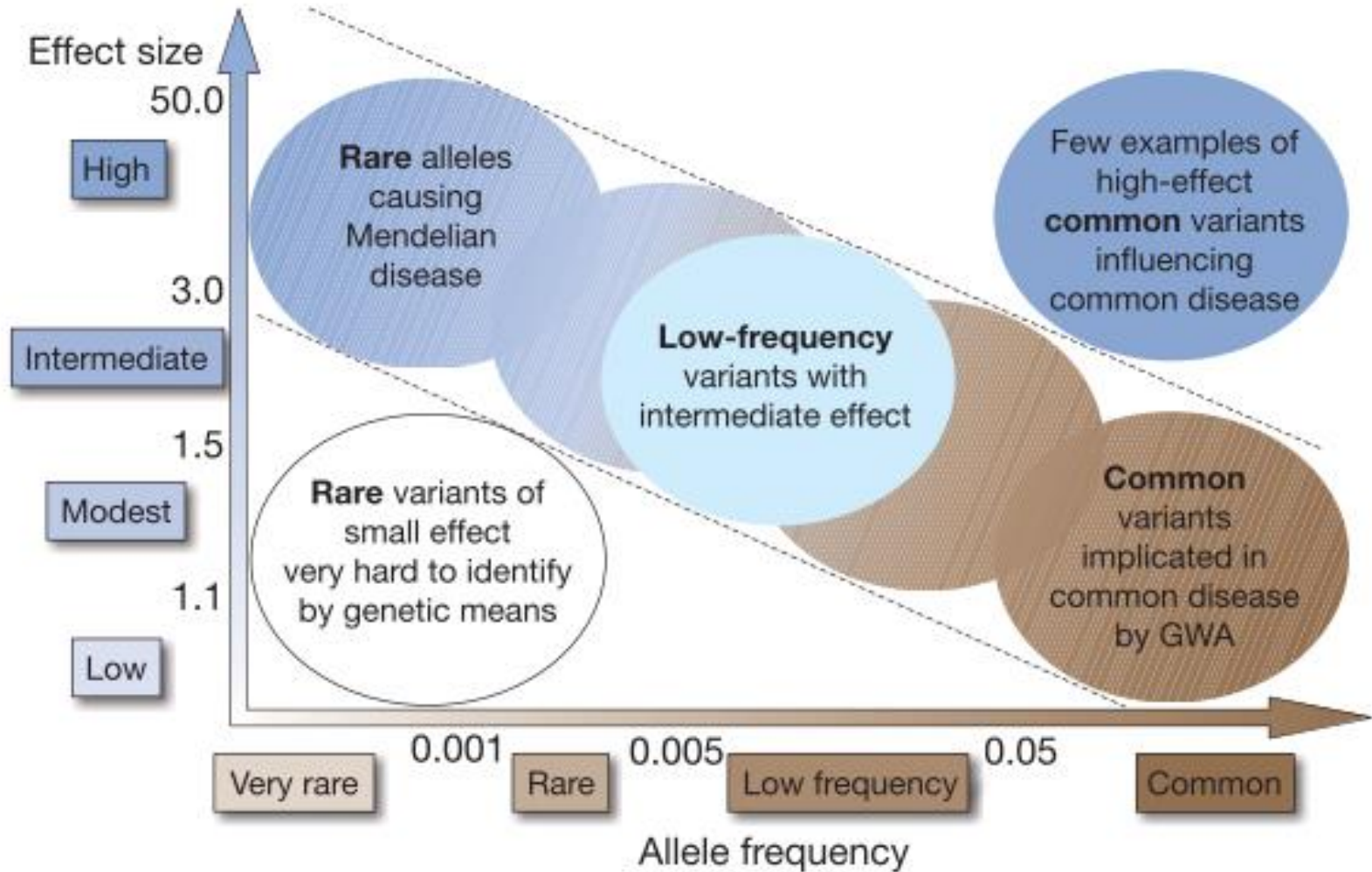
Laboratoire d'Hématologie

IUCT-Oncopôle, CHU de Toulouse

Prédisposition génétique

# Prédisposition génétique

## Tous les variants ne sont pas égaux



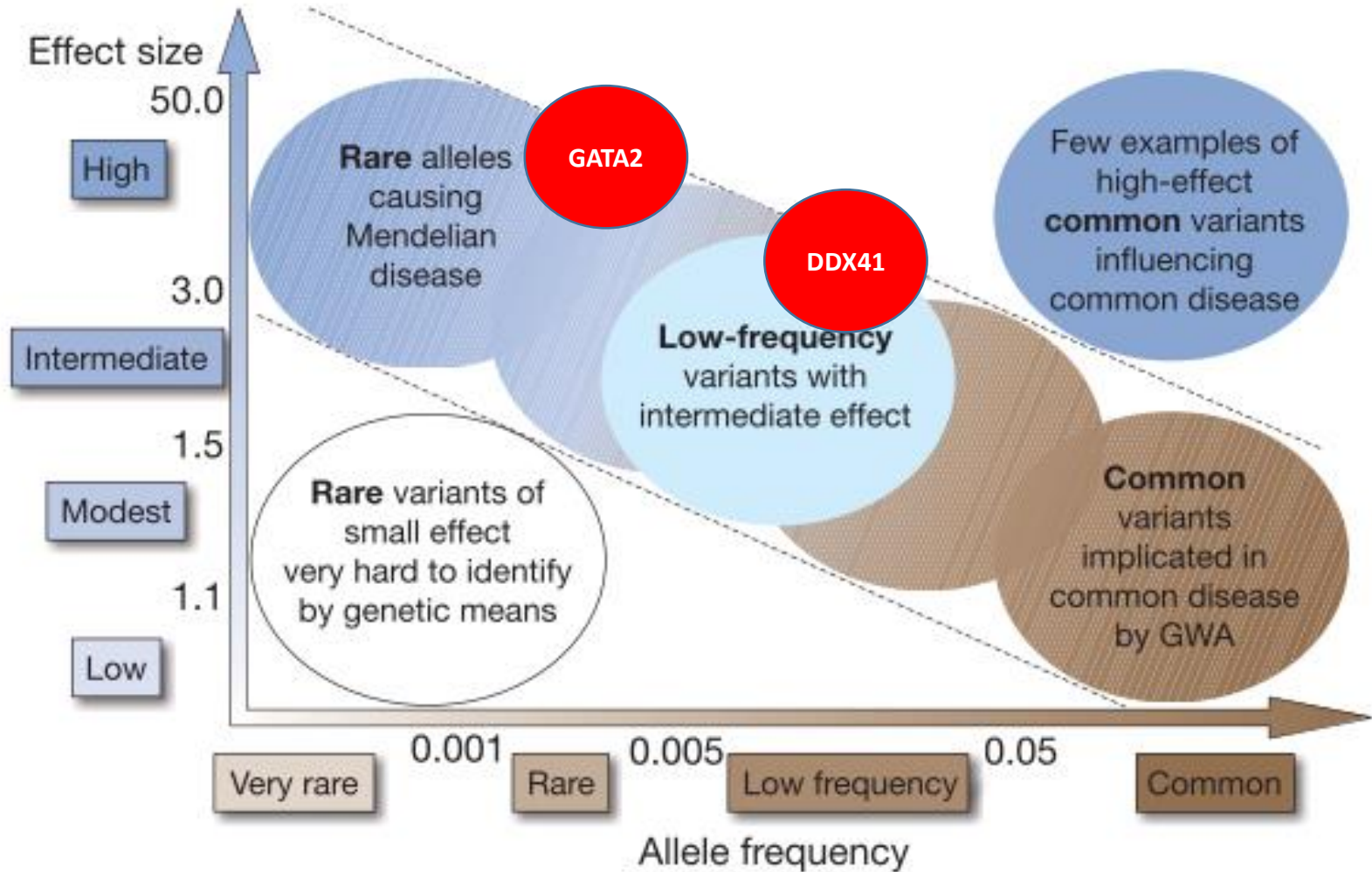
# Prédisposition génétique

## Principaux variants des SMD et LA

- IBMF
  - FANCA...
- LAL
  - ETV6
  - IKZF1
  - PAX5
  - TP53
  - +21c
- JMML
  - Voie RAS
    - PTPN11, CBL, NF1...
- LAM/MDS
  - ANKRD26
  - CEBPA
  - ETV6
  - MBD4
  - MECOM
  - RUNX1
  - SAMD9/SAMD9L
  - SRP72
  - TERC/TERT
  - +21c
  - DDX41
  - GATA2

# Prédisposition génétique

## Deux exemples pas si rares



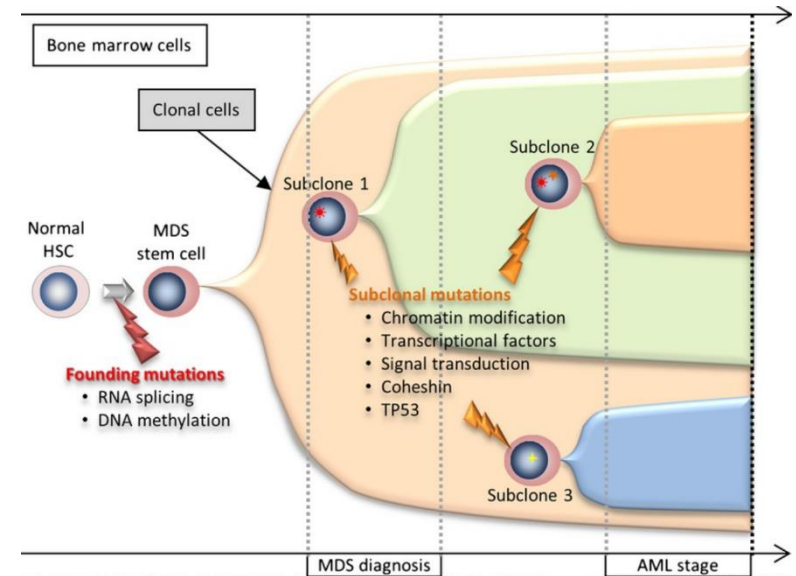
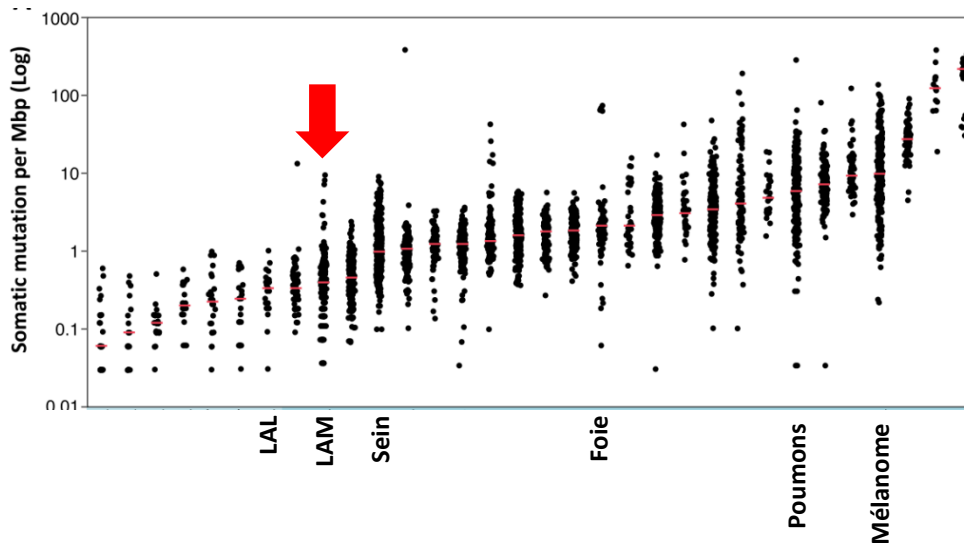
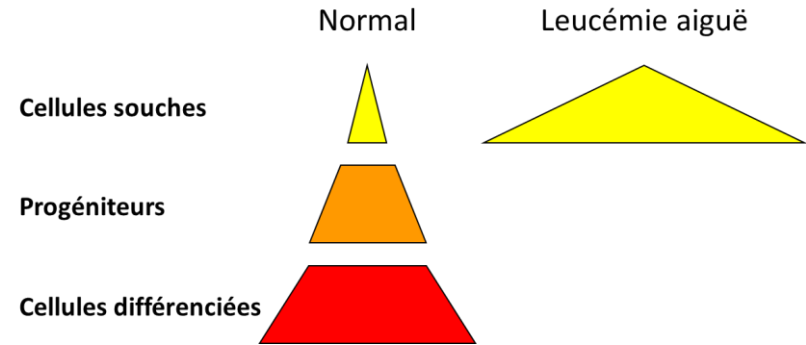
# LAMSA-2007

**LAM et MDS DDX41**  
**Une maladie génétique du sujet âgé**

# LAM

## Processus multi-étapes

- Prolifération clonale
- Blocage de maturation des précurseurs myéloïdes



# LAM

## Une maladie du sujet âgé

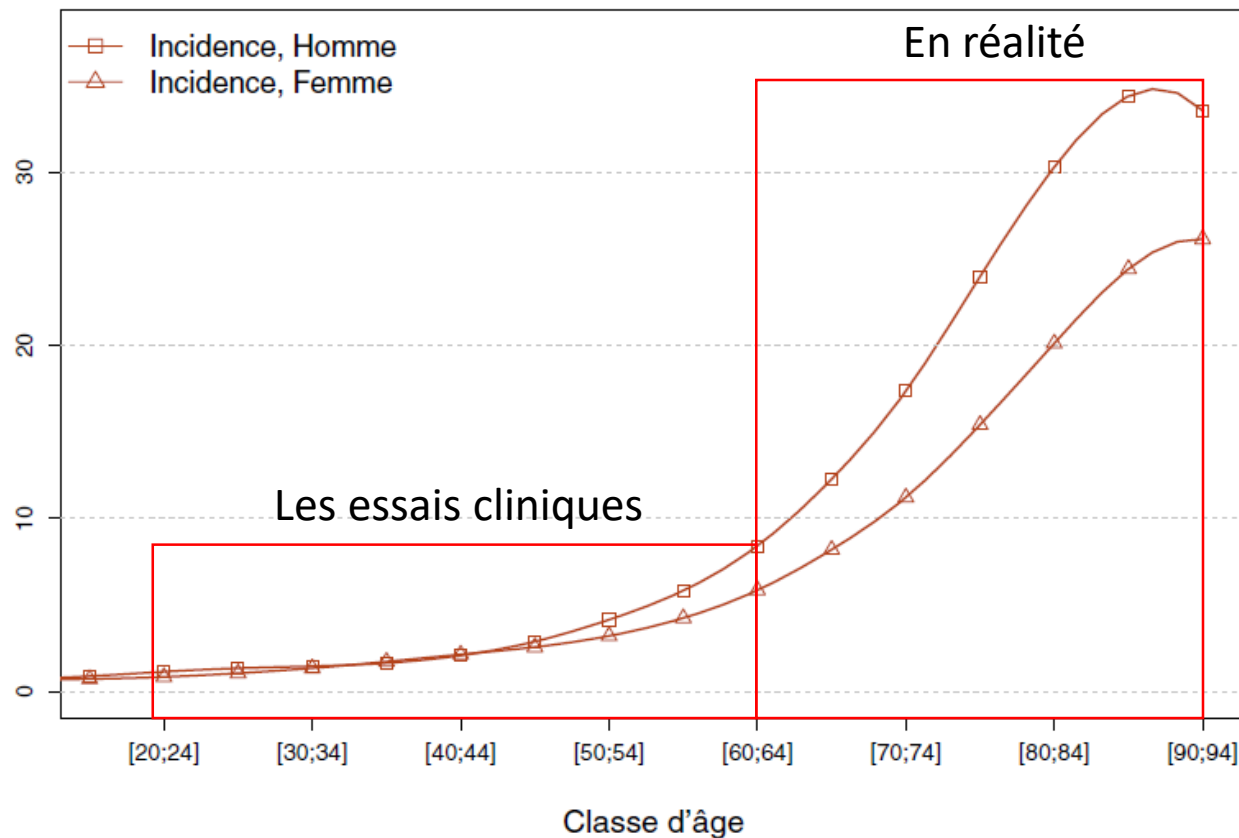
Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018

Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim

Volume 2 - Hémopathies malignes

Auteurs

Sandra Le Guyader-Peyrou  
Gautier Defosse  
Emmanuelle Dantony  
Morgane Mounier  
Edouard Cornet  
Zohé Uhry  
Anne Cowppli-Bony  
Marc Magrard  
Xavier Troussard  
Patricia Delafosse  
Pascale Grosclaude  
Marc Cèlerin  
Anne-Sophie Waronoff  
Laurent Remontet  
Nadine Bossard  
Alain Monnerieu



**TABEAU 3 | Taux d'incidence par classe d'âge en France en 2018 - Leucémies aiguës myéloïdes**

Âge (années)	[0;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
<b>INCIDENCE</b>																		
<b>Homme</b>	0,9	0,9	1,1	1,3	1,5	1,6	2,1	2,9	4,1	5,8	8,4	12,3	17,4	24,0	30,3	34,4	33,6	28,6
<b>Femme</b>	0,7	0,7	0,8	1,1	1,3	1,7	2,1	2,6	3,2	4,2	5,8	8,2	11,2	15,4	20,1	24,4	26,1	24,6

Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2 - Hémopathies malignes (juillet 2019)



# LAMSA-2007

## Un essai clinique du sujet âgé

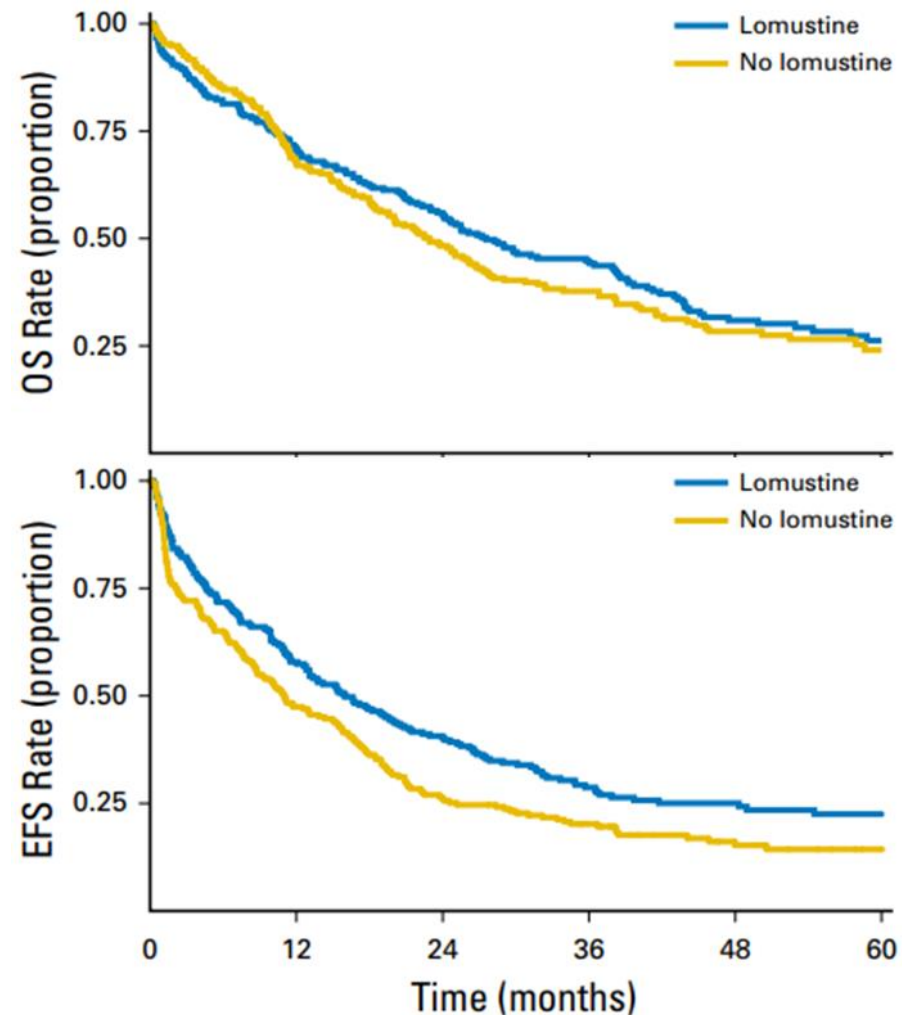
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Improved Survival by Adding Lomustine to Conventional Chemotherapy for Elderly Patients With AML Without Unfavorable Cytogenetics: Results of the LAM-SA 2007 FILO Trial

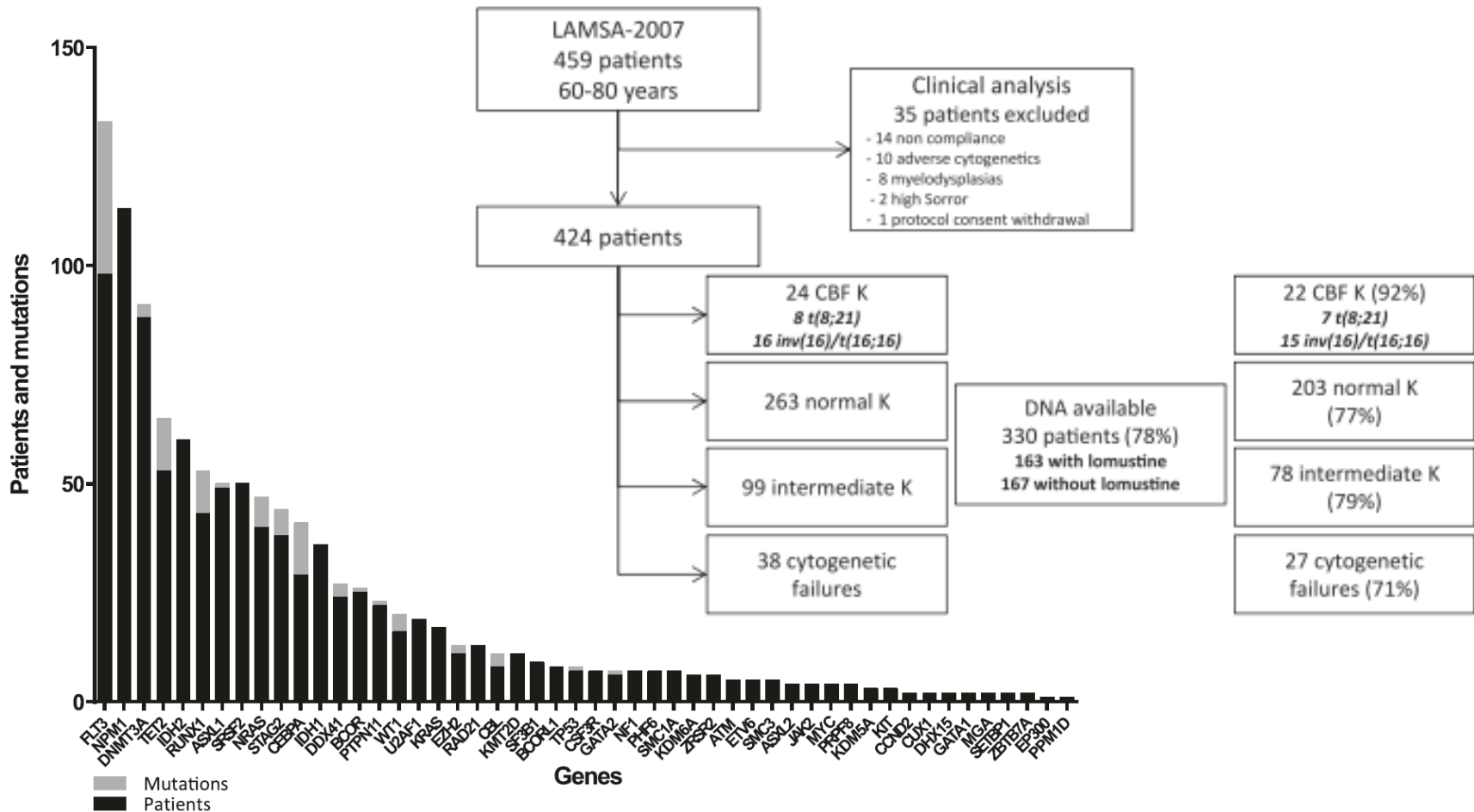
Arnaud Pigneux, Marie C. Béné, Louis-Rachid Salmi, Pierre-Yves Dumas, Jacques Delaunay, Caroline Bonmati, Romain Guièze, Isabelle Luquet, Pascale Cornillet-Lefebvre, Eric Delabesse, Jean-Christophe Ianotto, Mario Ojeda-Urbe, Mathilde Hunault, Anne Banos, Luc Matthieu Fornecker, Marc Bernard, Eric Jourdan, Norbert Vey, Hacene Zerazhi, Yosr Hishri, Ariane Mineur, Julien Asselineau, Roselyne Delepine, Jean-Yves Cahn, Norbert Ifrah, and Christian Récher on behalf of the French Innovative Leukemia Organization

- Etude de phase III
  - LAM du sujet âgé (60-80 ans)
  - Cytogénétique non défavorable
  - 459 patients
  - Cytarabine + idarubicine ± Lomustine [CCNU]



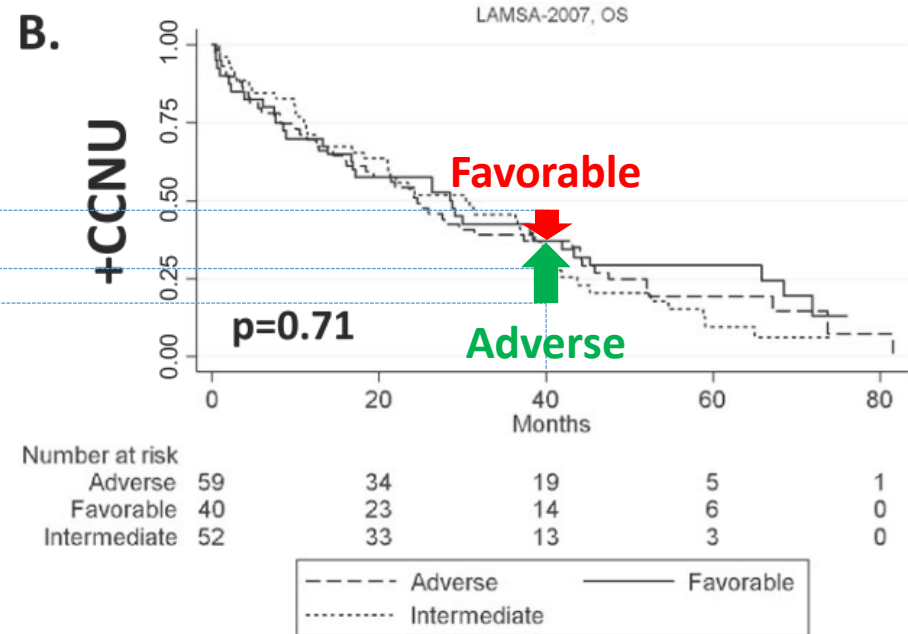
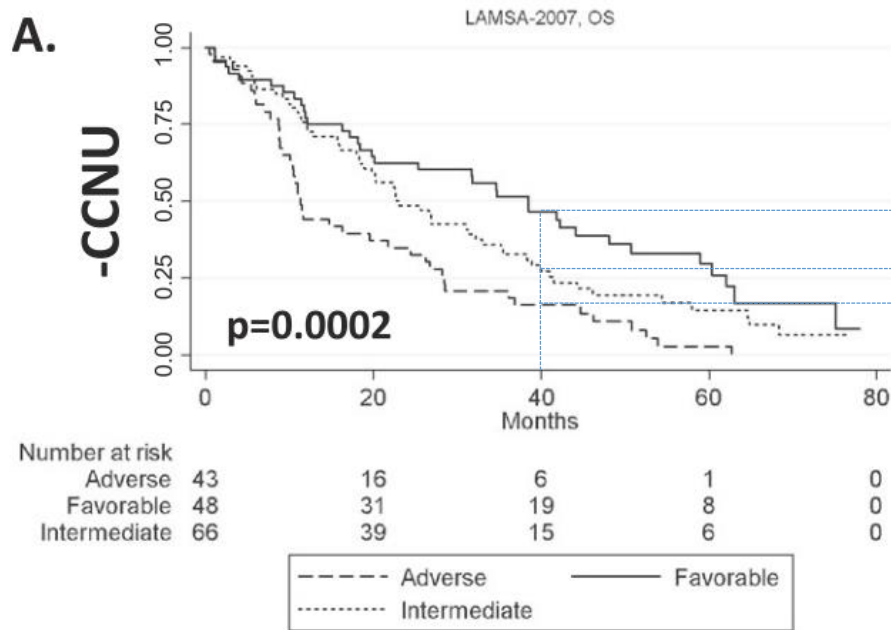
Lomustine is beneficial to older AML with ELN2017 adverse risk profile and intermediate karyotype: a FILO study

Laetitia Largeaud<sup>1</sup> · Pascale Cornillet-Lefebvre<sup>2</sup> · Jean-François Hamel<sup>3</sup> · Pierre-Yves Dumas<sup>4</sup> · Naïs Prade<sup>1</sup> · Stéphanie Dufrechou<sup>1</sup> · Julien Plenecassagnes<sup>5</sup> · Isabelle Luquet<sup>1</sup> · Odile Blanchet<sup>6</sup> · Anne Banos<sup>7</sup> · Marie C. Béné<sup>8</sup> · Marc Bernard<sup>9</sup> · Sarah Bertoli<sup>10</sup> · Caroline Bonmati<sup>11</sup> · Luc Matthieu Fornecker<sup>12</sup> · Romain Guièze<sup>13</sup> · Lamy Haddaoui<sup>14</sup> · Mathilde Hunault<sup>15</sup> · Jean Christophe Ianotto<sup>16</sup> · Eric Jourdan<sup>17</sup> · Mario Ojeda<sup>18</sup> · Pierre Peterlin<sup>19</sup> · Norbert Vey<sup>20</sup> · Hacene Zerazhi<sup>21</sup> · Hicheri Yosr<sup>20,22</sup> · Ariane Mineur<sup>23,24</sup> · Jean-Yves Cahn<sup>25</sup> · Norbert Ifrah<sup>15</sup> · Christian Récher<sup>10</sup> · Arnaud Pigneux<sup>4</sup> · Eric Delabesse<sup>1</sup> · on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO)



# LAMSA-2007

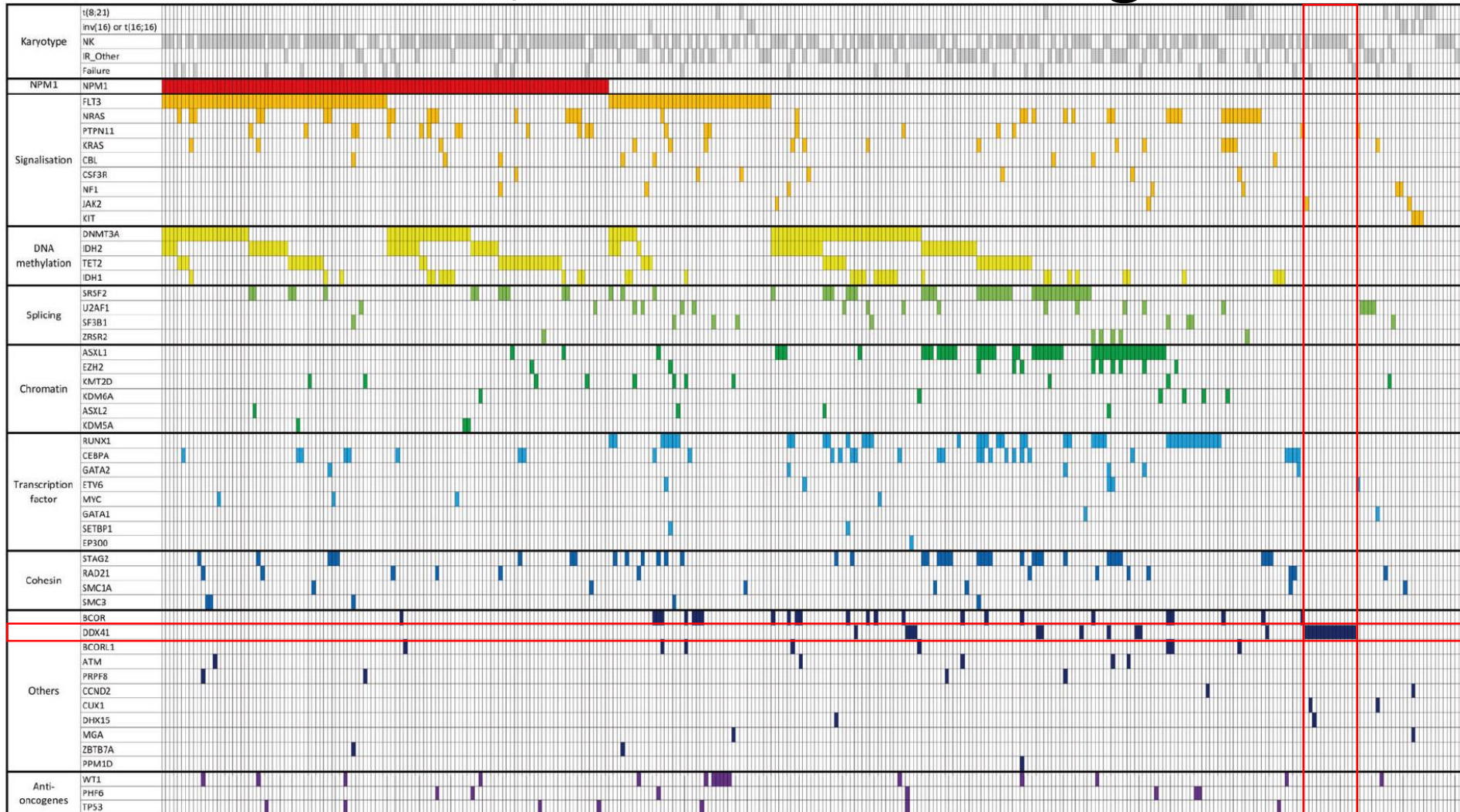
La lomustine bénéficie aux LAM de haut risque\*



\*Cytogénétique non adverse  
*ASXL1*, *FLT3-ITD*<sup>high</sup>/*NPM1*<sup>WT</sup>, *RUNX1*, *TP53*

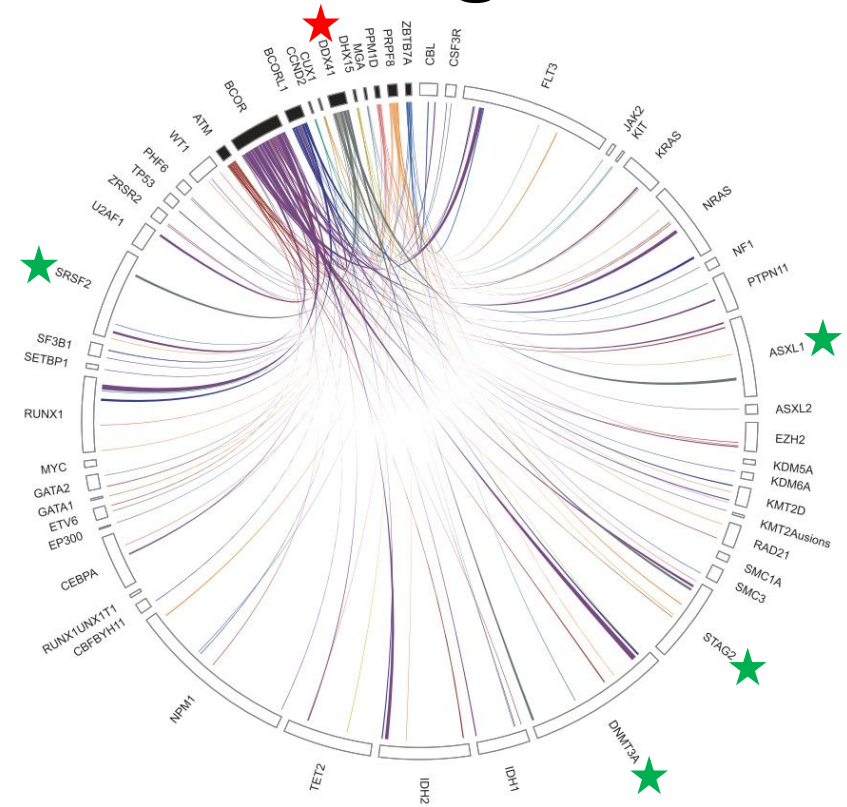
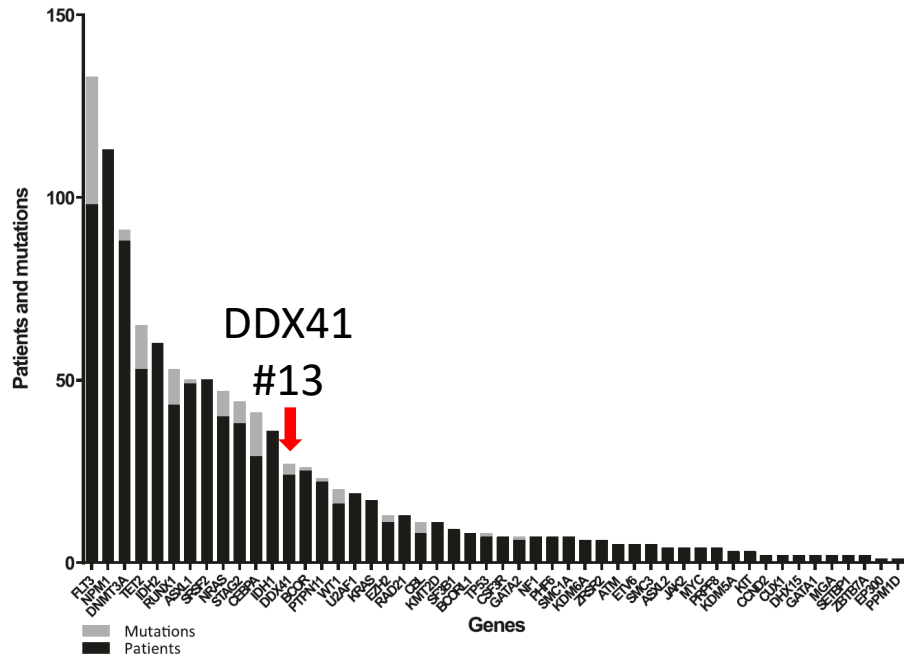
# LAMSA-2007

## LAM *DDX41*, une entité homogène



# LAMSA-2007

## LAM *DDX41*, une entité homogène



### LAM *DDX41* :

- Strictement exclusif : *FLT3*, *IDH1* et *IDH2*
- Fortement exclusif : *CEBPA*, *NPM1*

# Mutations *DDX41*

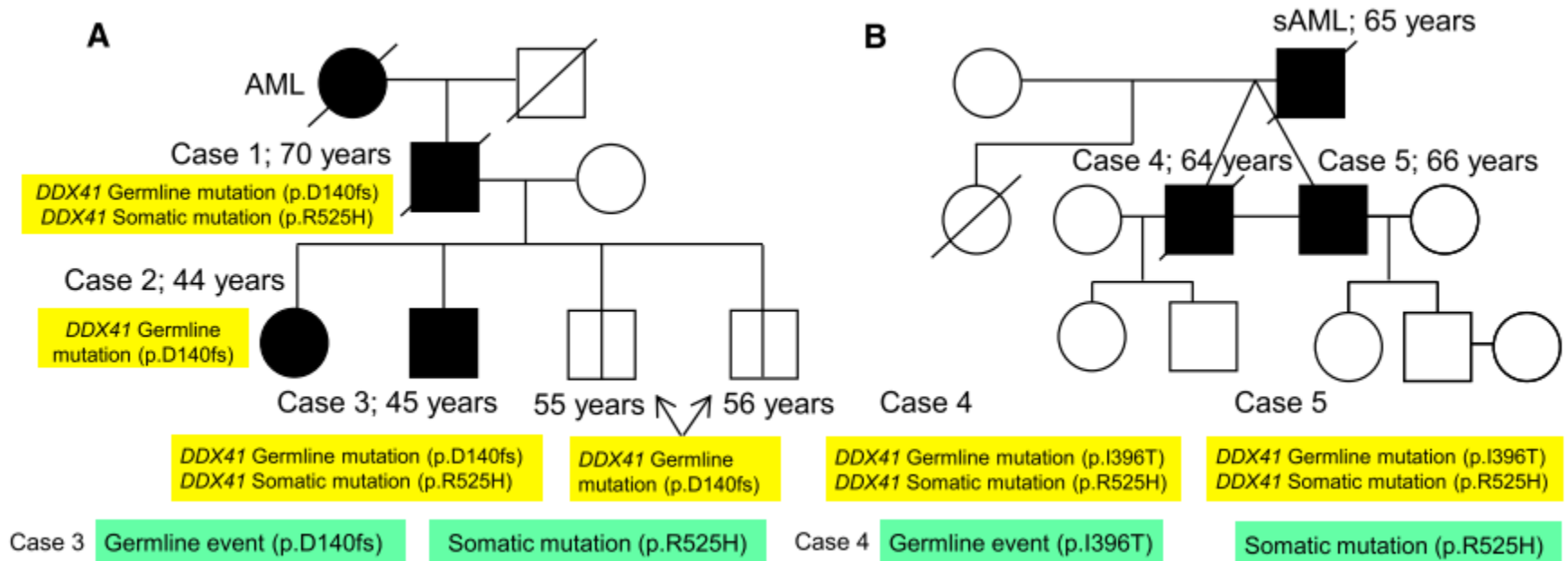
- Quasi-exclusif des hémopathies malignes
- LAM
  - LAM en rechute
    - Ding L et al. Nature. 2012;481(7382):506-10.
  - 12% LAM primaires
  - 13% LAM secondaires
    - Polprasert C et al. Cancer Cell. 2015;27(5):658-670.
- SMD
  - 6% SMD faible risque
  - 19% SMD haut risque
    - Polprasert C et al. Cancer Cell. 2015;27(5):658-670.

# Mutations germinales *DDX41*

## Une découverte récente

### Inherited and Somatic Defects in *DDX41* in Myeloid Neoplasms

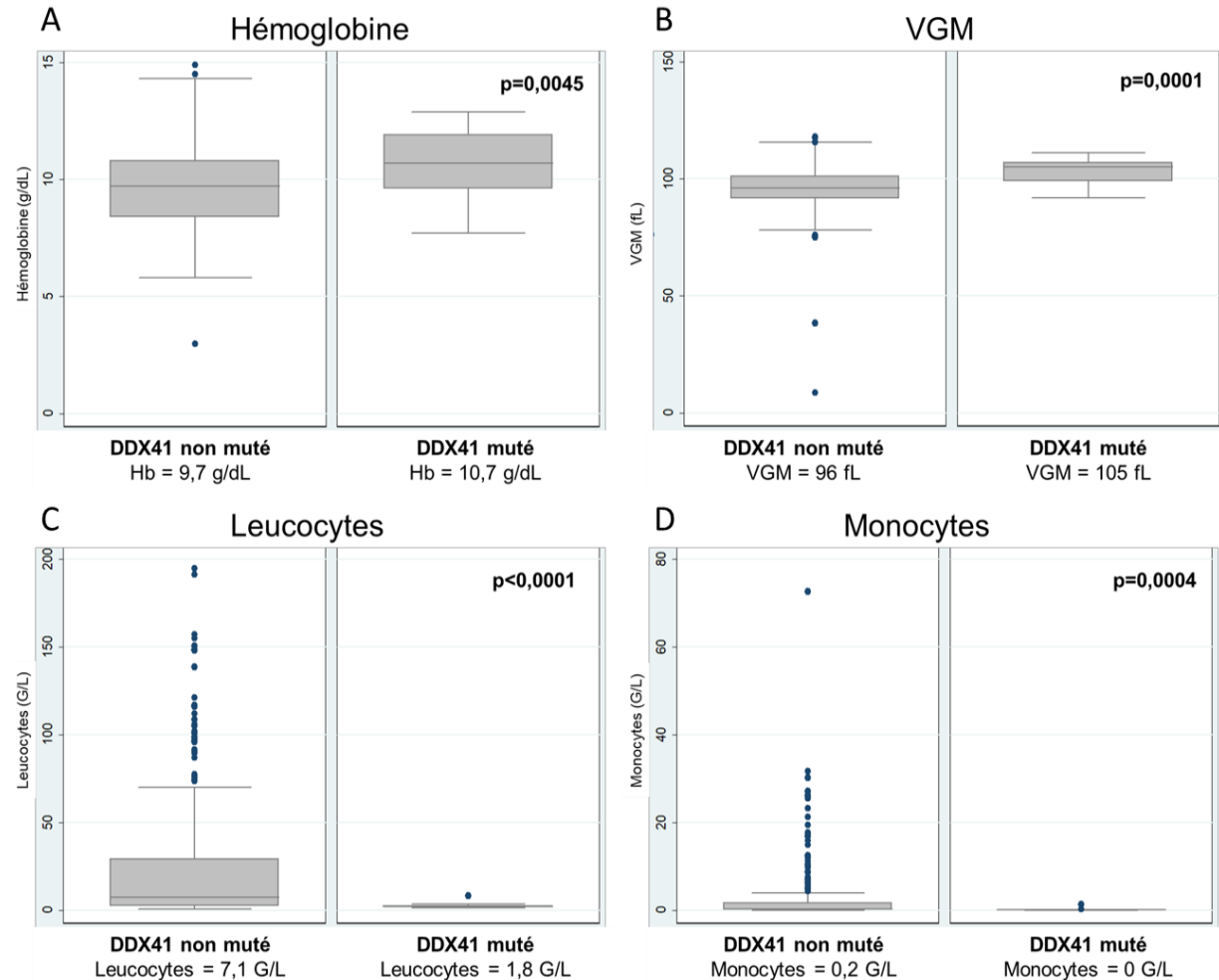
Chantana Polprasert,<sup>1,2,15</sup> Isabell Schulze,<sup>3,11,15</sup> Mikkael A. Sekeres,<sup>1,4,15</sup> Hideki Makishima,<sup>1</sup> Bartlomiej Przychodzen,<sup>1</sup> Naoko Hosono,<sup>1,5</sup> Jarnail Singh,<sup>6</sup> Richard A. Padgett,<sup>6</sup> Xiaorong Gu,<sup>1</sup> James G. Phillips,<sup>1</sup> Michael Clemente,<sup>1</sup> Yvonne Parker,<sup>1</sup> Daniel Lindner,<sup>1</sup> Brittney Dienes,<sup>1</sup> Eckhard Jankowsky,<sup>7</sup> Yogen Sauntharajah,<sup>1</sup> Yang Du,<sup>8</sup> Kevin Oakley,<sup>8</sup> Nhu Nguyen,<sup>8</sup> Sudipto Mukherjee,<sup>4</sup> Caroline Pabst,<sup>3</sup> Lucy A. Godley,<sup>9</sup> Jane E. Churpek,<sup>9</sup> Daniel A. Pollyea,<sup>10</sup> Utz Krug,<sup>11</sup> Wolfgang E. Berdel,<sup>11</sup> Hans-Ulrich Klein,<sup>12</sup> Martin Dugas,<sup>12</sup> Yuichi Shiraishi,<sup>13</sup> Kenichi Chiba,<sup>13</sup> Hiroko Tanaka,<sup>13</sup> Satoru Miyano,<sup>13</sup> Kenichi Yoshida,<sup>14</sup> Seishi Ogawa,<sup>14</sup> Carsten Müller-Tidow,<sup>3,11,16,\*</sup> and Jaroslaw P. Maciejewski<sup>1,4,16,\*</sup>



# LAMSA-2007

## LAM *DDX41*, hémogramme

**Comparaison des patients du LAMSA-2007**  
(24 patients *DDX41* vs 284 patients)

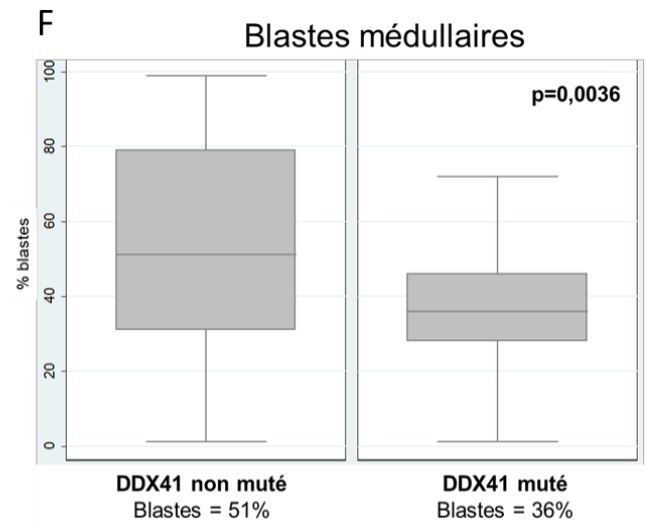
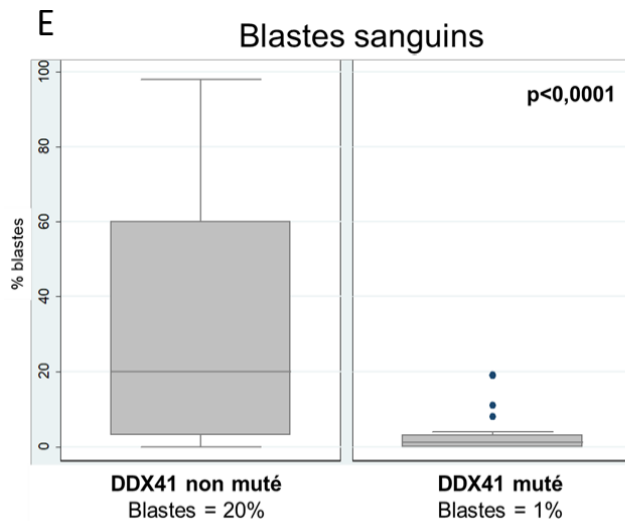




# LAMSA-2007

## LAM *DDX41*, faible blastose

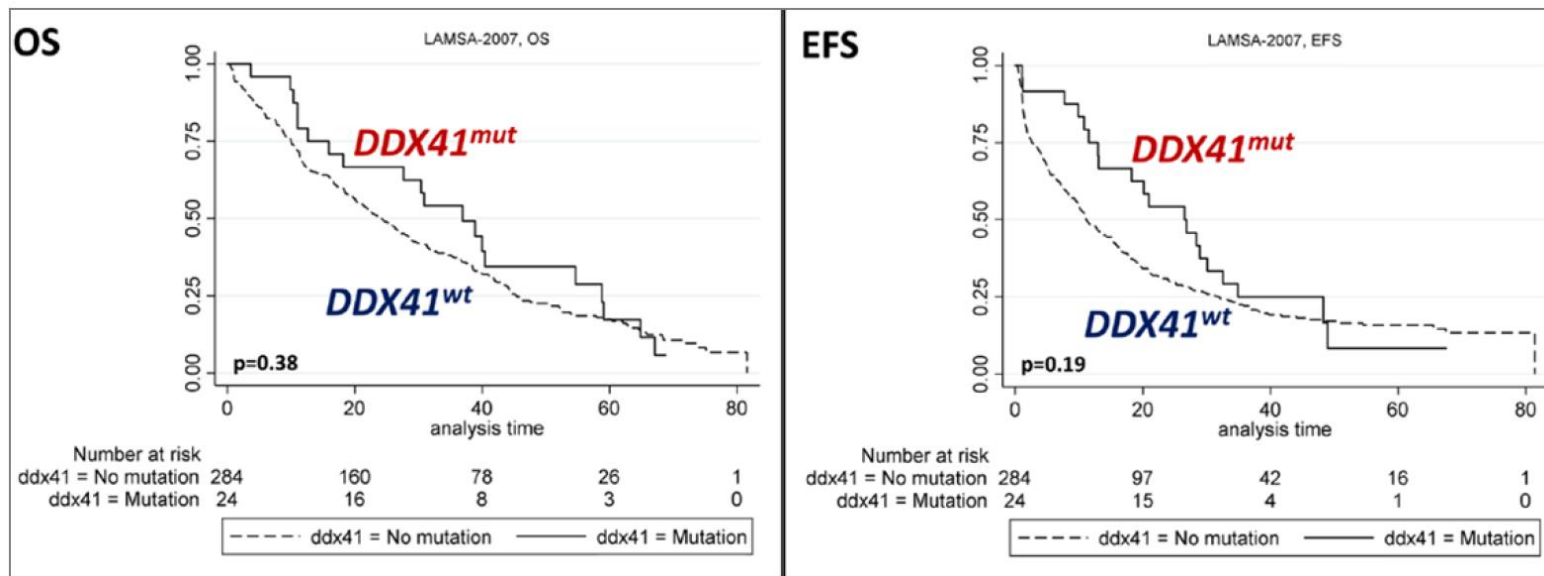
**Comparaison des patients du LAMSA-2007**  
(24 patients *DDX41* vs 284 patients)



# LAMSA-2007

## LAM *DDX41*

- Pas de différence significative sur la survie
- Tendence : meilleur pronostic ?



Comparaison OS et EFS parmi les patients du protocole LAMSA-2007  
(24 patients *DDX41* vs. 284 patients)

LAM *DDX41*

Collaboration FILO-ALFA

**LAM et MDS *DDX41***  
**Une maladie génétique du sujet âgé**

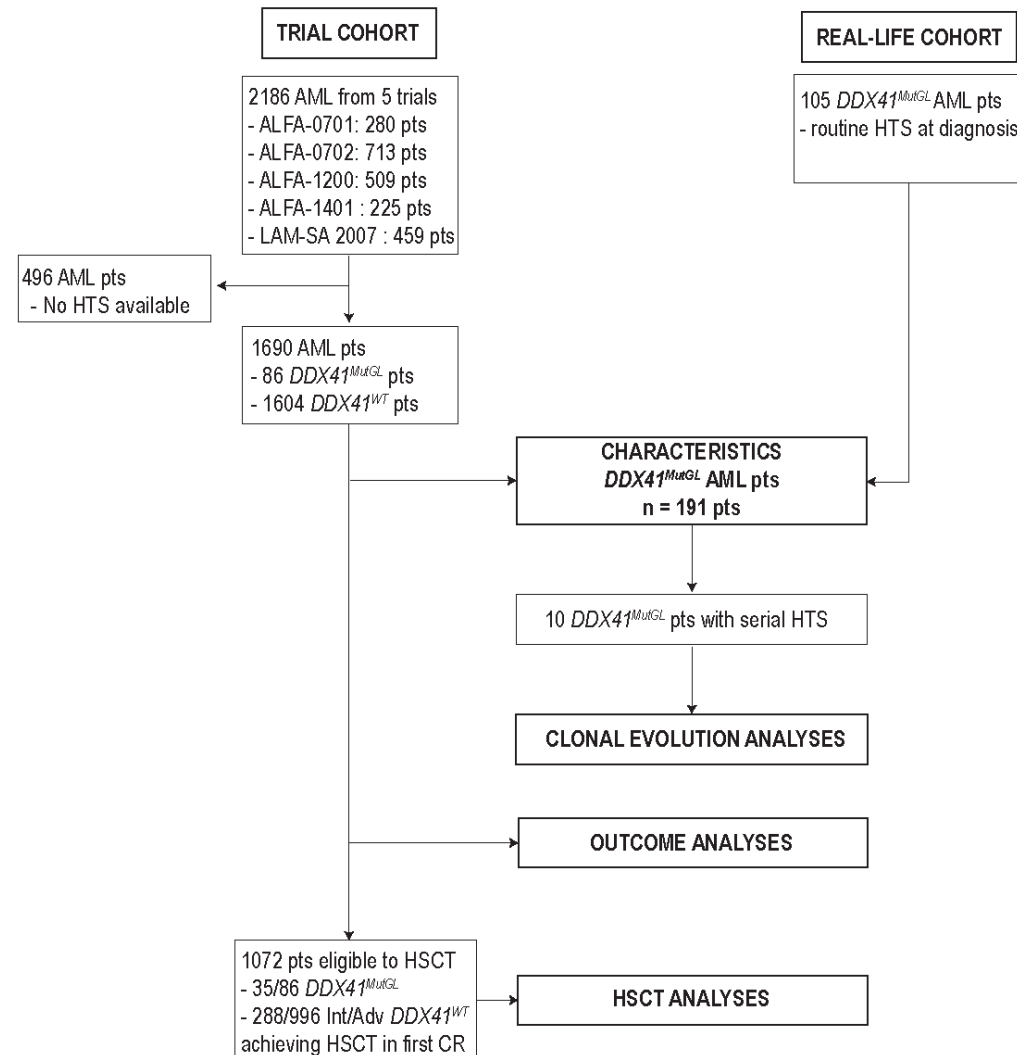
# LAM *DDX41*

## 5% des LAM

- **LAM-SA 2007 (NCT00590837)**
  - 2008-2011, >60 ans, LAM de novo (-M3) risque cytogénétique non défavorable
  - Idarubicine, cytarabine ± lomustine (CCNU)
- **ALFA1200 (NCT01966497)**
  - 2012-2016, >60 ans, LAM (-M3, -LAM de NMP)
  - Idarubicine, cytarabine
- **ALFA1401 (NCT02473146)**
  - 2016-2019, >60 ans, LAM de novo (-M3), risque cytogénétique non défavorable
  - Idarubicine, cytarabine ± gemtuzumab ozogamicin (GO)
- **ALFA0701 (NCT00927498)**
  - 2008 -2010, 50-70 ans, LAM de novo (-M3)
  - Daunorubicine, cytarabine ± gemtuzumab ozogamicin (GO)
- **ALFA0702 (NCT00932412)**
  - 2009-2013, 18-59 ans, LAM de novo (-M3, -CBF)
  - Daunorubicine, cytarabine ± clofarabine

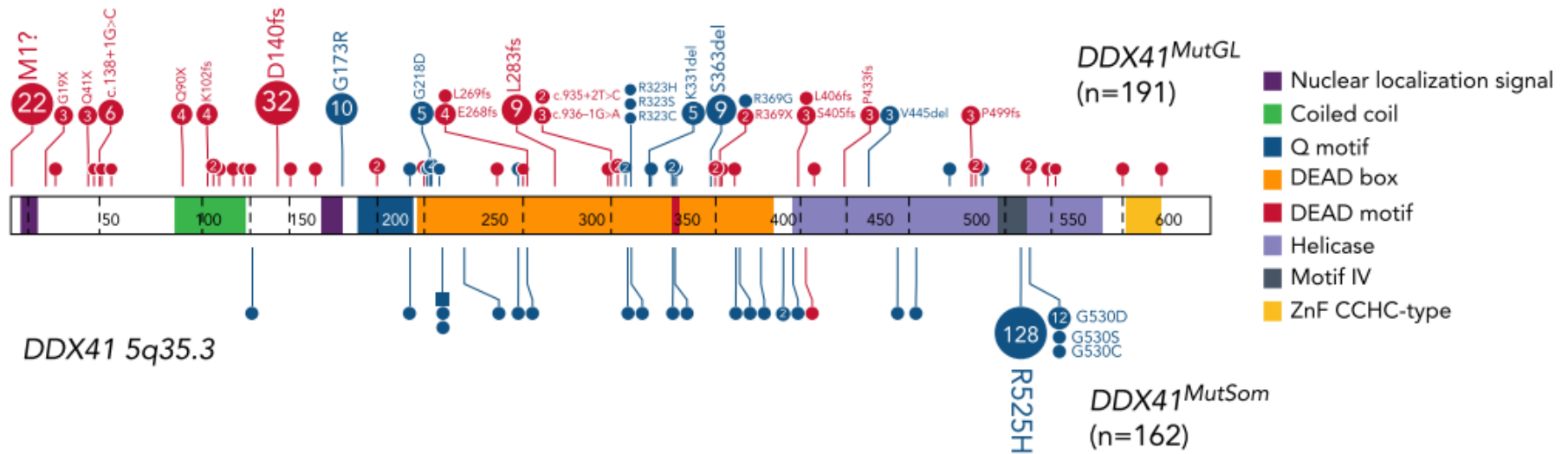
## Prognostic impact of *DDX41* germline mutations in intensively treated acute myeloid leukemia patients: an ALFA-FILO study

Nicolas Duployez,<sup>1,\*</sup> Laëtitia Largeaud,<sup>2,\*</sup> Matthieu Duchmann,<sup>3,\*</sup> Rathana Kim,<sup>3,4</sup> Julie Rieunier,<sup>2</sup> Juliette Lambert,<sup>5</sup> Audrey Bidet,<sup>6</sup> Lise Larcher,<sup>3,4</sup> Jean Lemoine,<sup>7</sup> François Delhommeau,<sup>8</sup> Pierre Hirsch,<sup>8</sup> Laurène Fenwarth,<sup>1</sup> Olivier Kosmider,<sup>9</sup> Justine Decroocq,<sup>10</sup> Anne Bouvier,<sup>11</sup> Yannick Le Bris,<sup>12,13</sup> Marlène Ochmann,<sup>14</sup> Alberto Santagostino,<sup>15</sup> Lionel Adès,<sup>3,7</sup> Pierre Fenaux,<sup>3,7</sup> Xavier Thomas,<sup>16</sup> Jean-Baptiste Micol,<sup>17</sup> Claude Gardin,<sup>18,19</sup> Raphael Itzykson,<sup>3,7</sup> Jean Soulier,<sup>3,4</sup> Emmanuelle Clappier,<sup>3,4</sup> Christian Recher,<sup>20</sup> Claude Preudhomme,<sup>1</sup> Arnaud Pigneux,<sup>21</sup> Hervé Dombret,<sup>7,19</sup> Eric Delabesse,<sup>2,\*</sup> and Marie Sébert<sup>3,7,\*</sup>

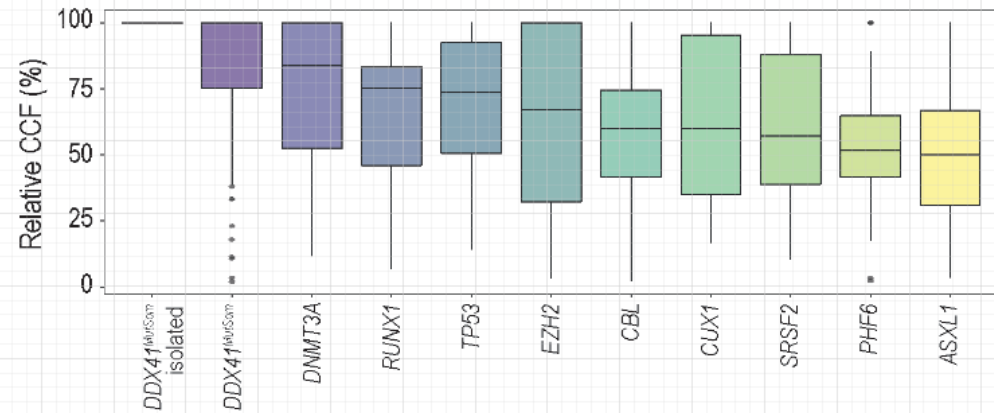
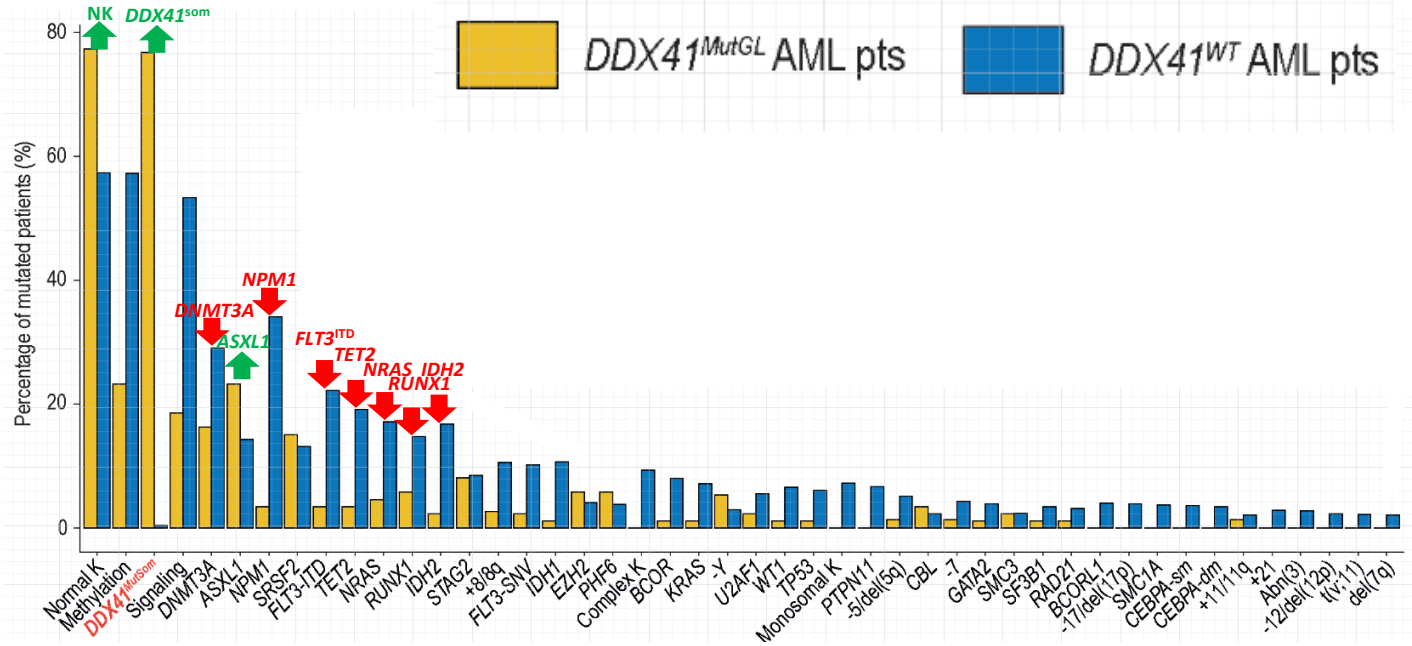
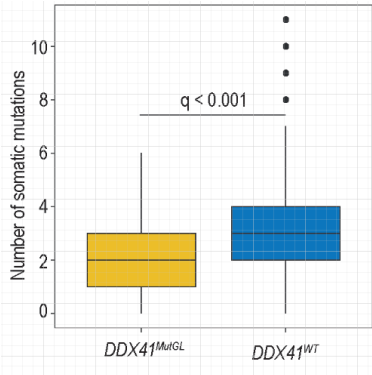


# LAM *DDX41*

## FILO-ALFA



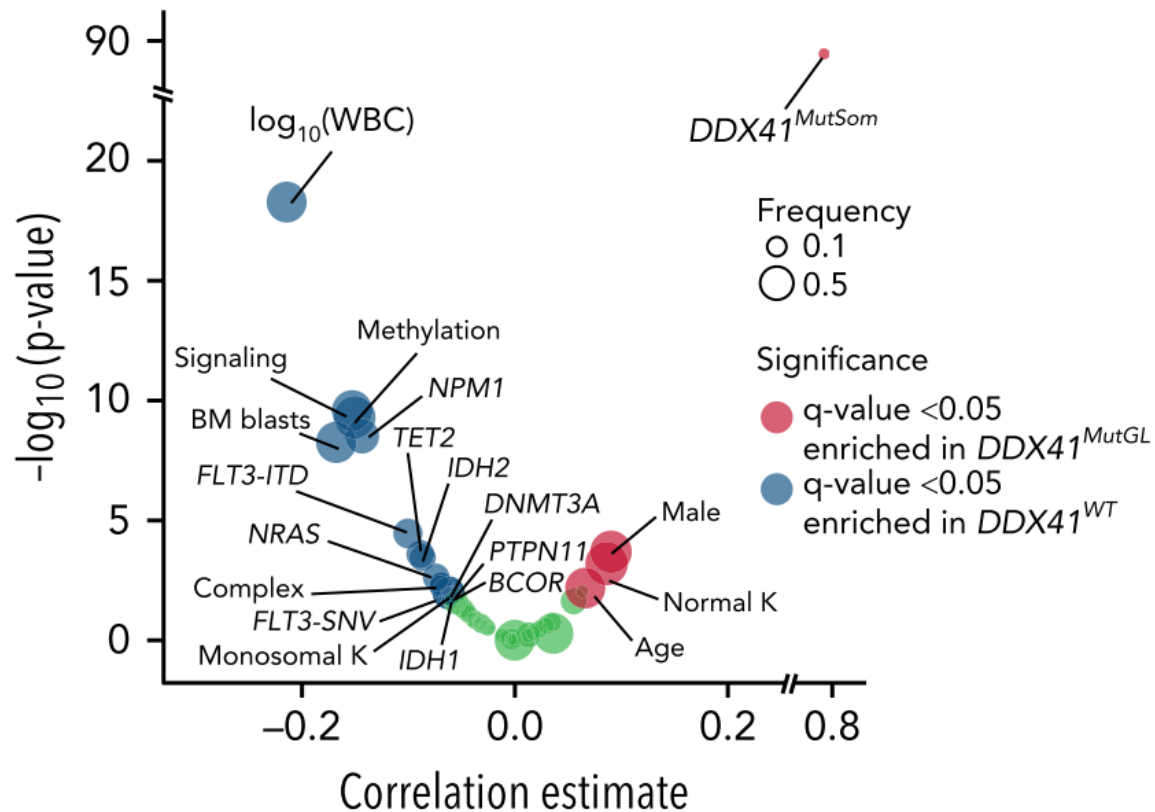
# LAM *DDX41* Co-mutations



# LAM *DDX41*

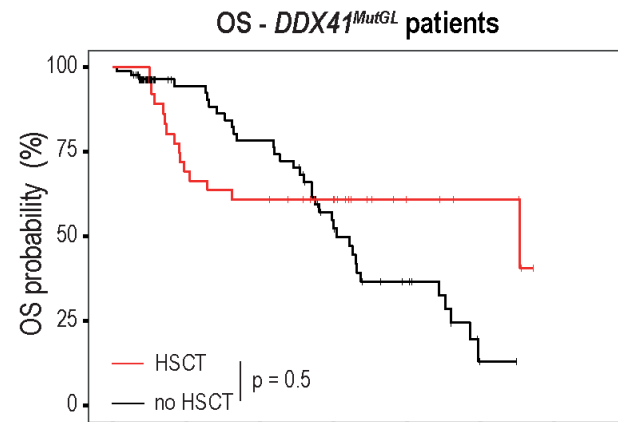
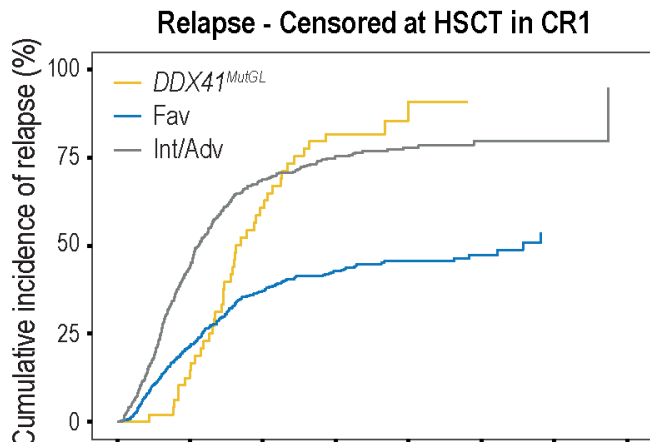
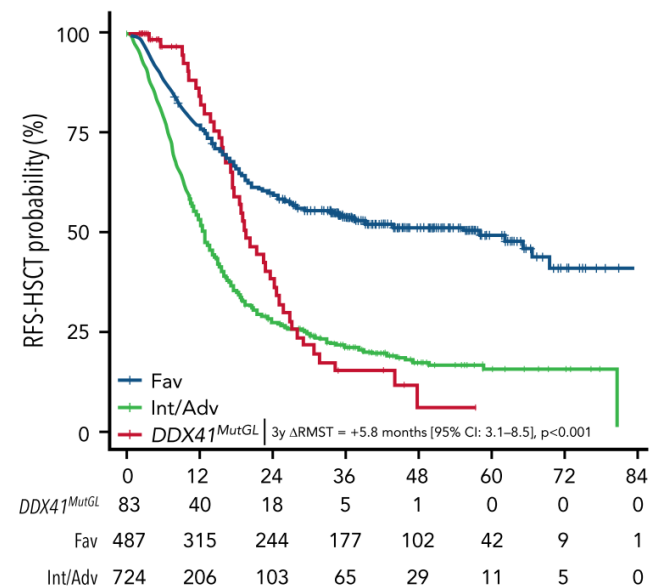
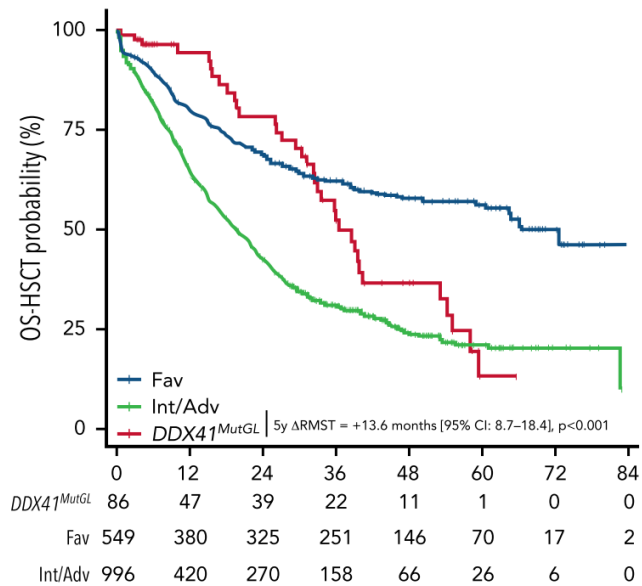
## 191 LAM

- Sujet âgé
- Biais masculin (75%)
- Leucocytes bas (2 G/L)
- Caryotype normal
- Rares mutations secondaires
  - Principalement mutations second allèle *DDX41*
    - R525H
    - G530D



# LAM *DDX41*

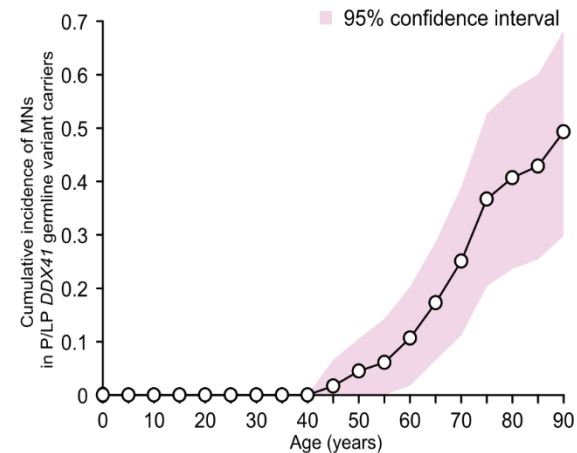
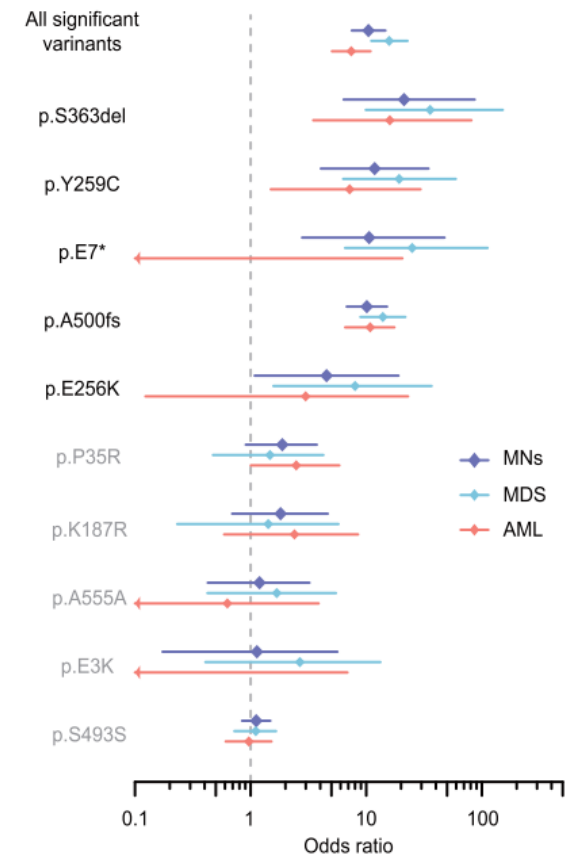
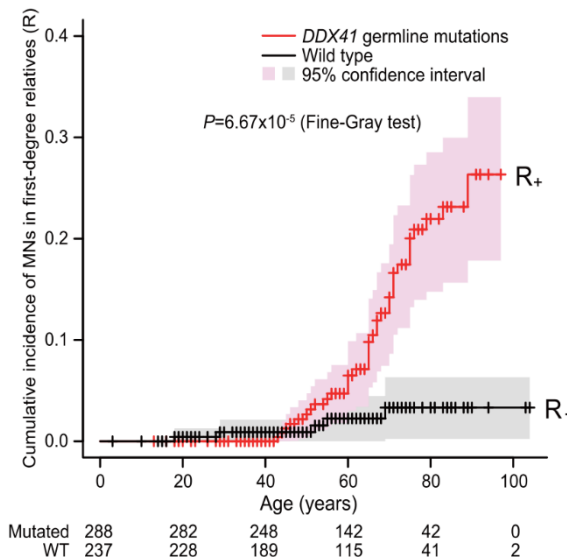
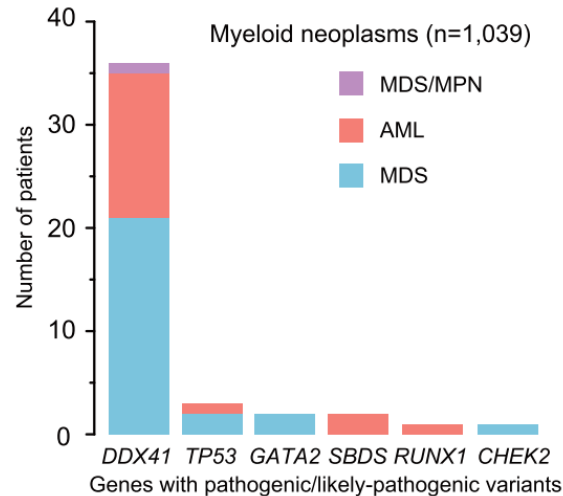
## Evolution clinique contrastée





# LAM et MDS DDX41

- 346 DDX41<sup>MutGL</sup>/9082 hémopathies myéloïdes (3,8%)
- DDX41<sup>MutGL</sup> ~80% des predispositions de l'adulte
- MDS DDX41 de type perte de fonction évoluent rapidement en LAM
- Pénétrance cousin ~ 25% à l'âge de 80 ans
- Apparition signes cliniques à partir de 40 ans



# DDX41

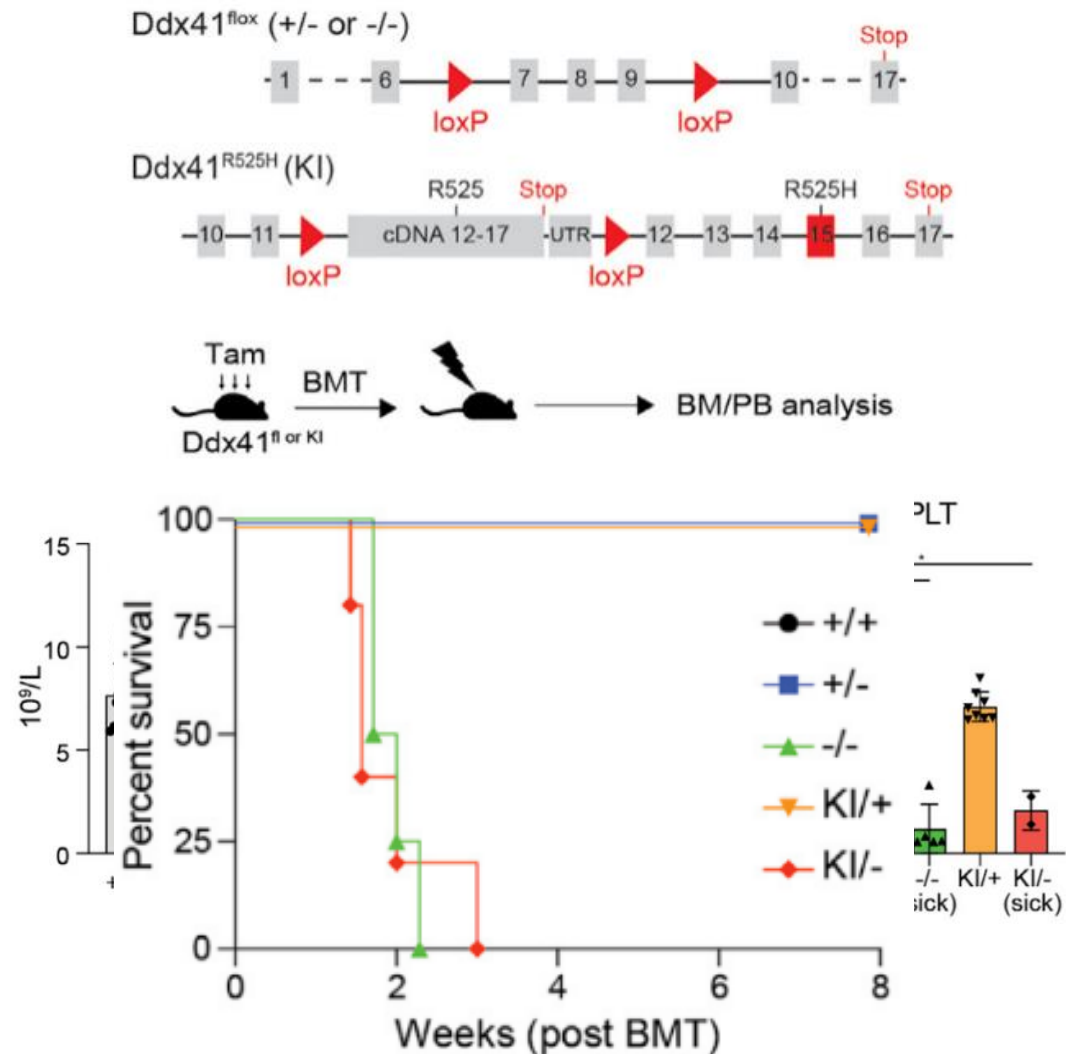
**LAM et MDS DDX41**

**Une maladie génétique du sujet âgé**

# Mutations germinales *DDX41*

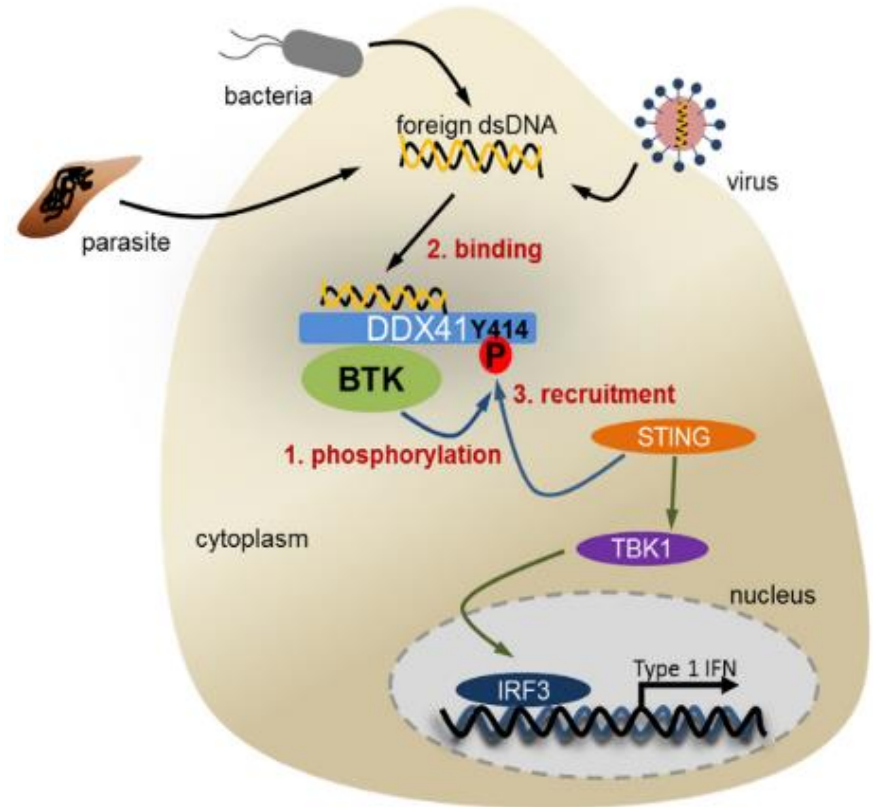
## Un modèle murin instructif

- *Ddx41* nécessaire à l'hématopoïèse
- En absence de *Ddx41* dans les cellules hématopoïétiques
  - Arrêt cycle cellulaire
  - Apoptose CSH en cours de prolifération

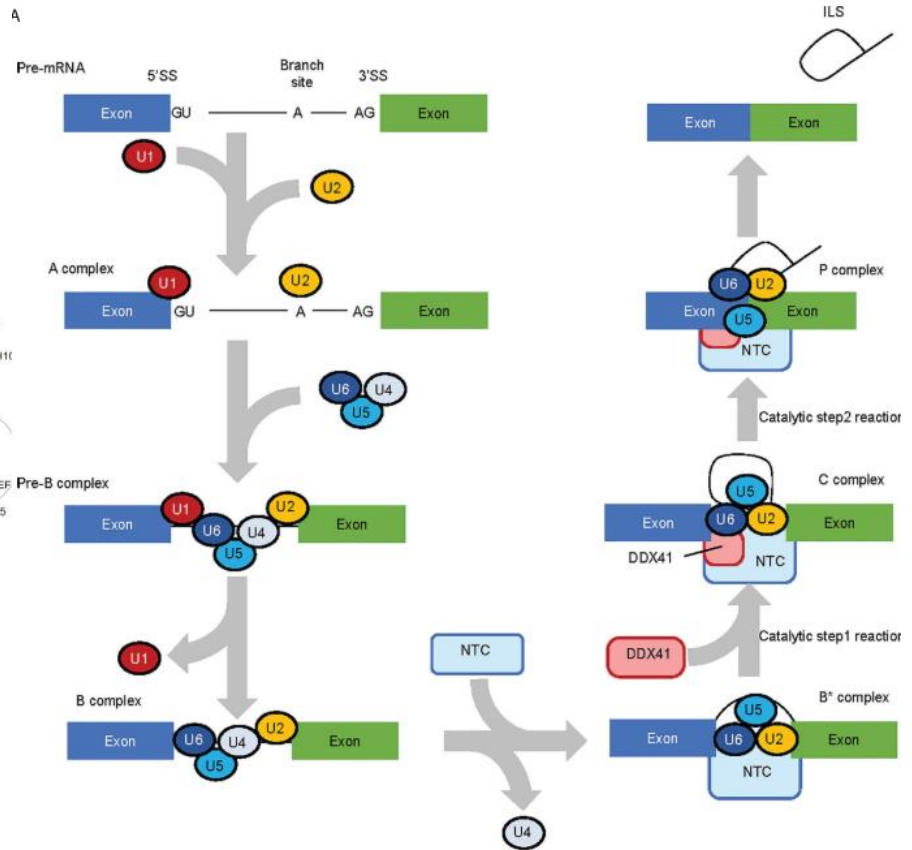
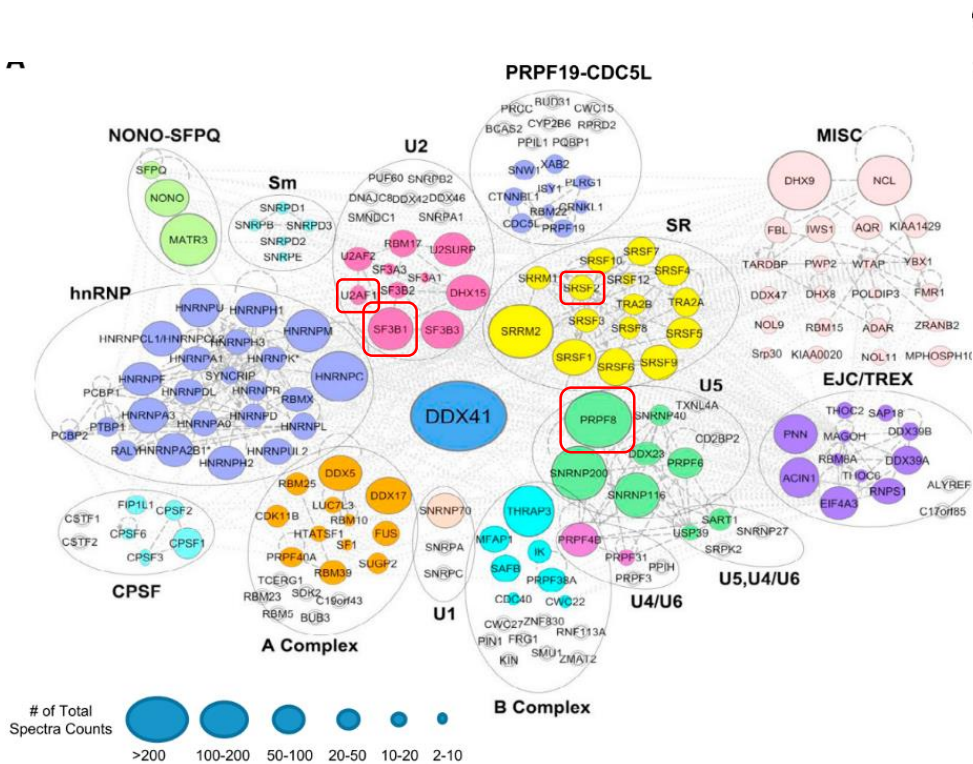


# DDX41, hélicase ARN Inducteur IFN

- Gène localisé en 5q35.3
  - Délétion *DDX41* dans ¼ des SMD del(5q)
- Inducteur de production d'interféron
  - Détecteur d'ADN cytoplasmique
  - Détecteur d'hybride ARN::ADN
    - Zhang Z et al. Nat Immunol. 2011;12(10):959-65
  - Détecteur cytoplasmique di-GMP et di-AMP cycliques, métabolites bactériens
    - Parvatiyar K et al. Nat Immunol. 2012;13(12):1155-61



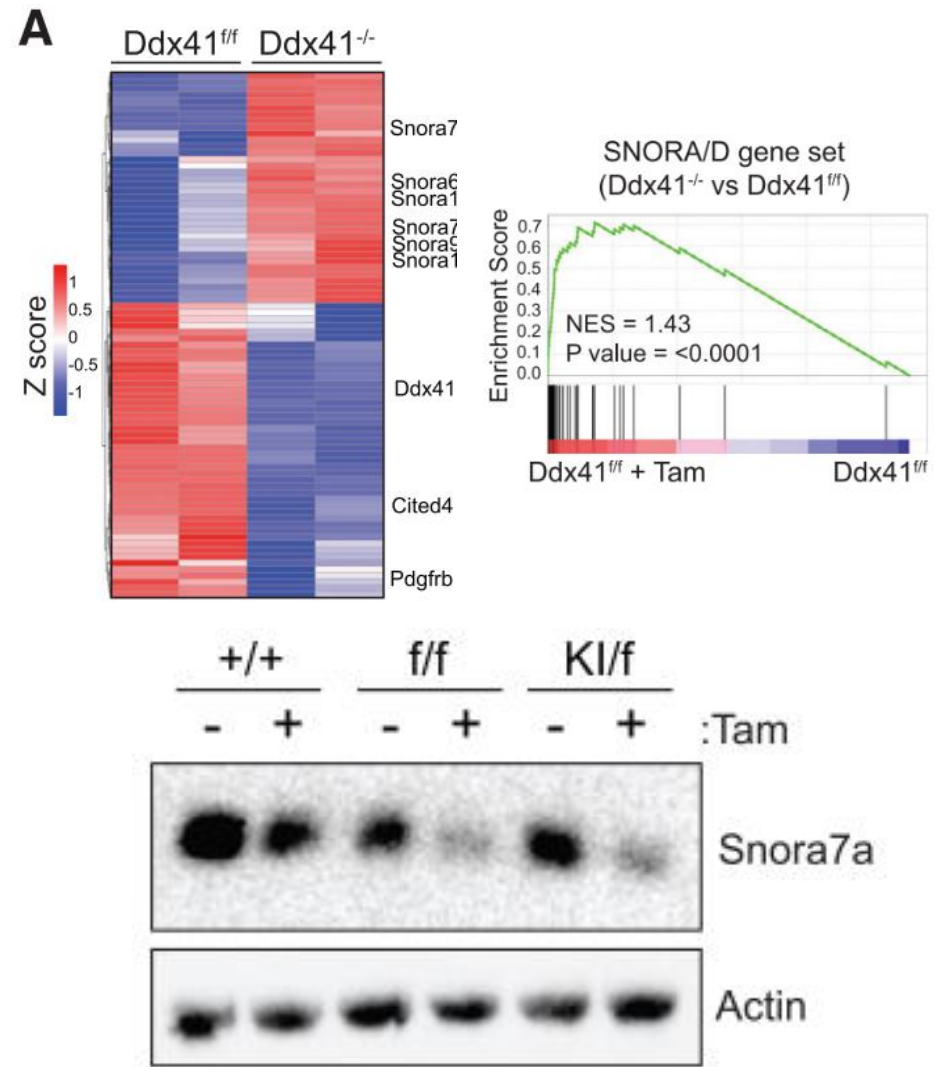
# DDX41, hélicase ARN Facteur d'épissage



# DDX41, hélicase ARN

## Une ribosomopathie

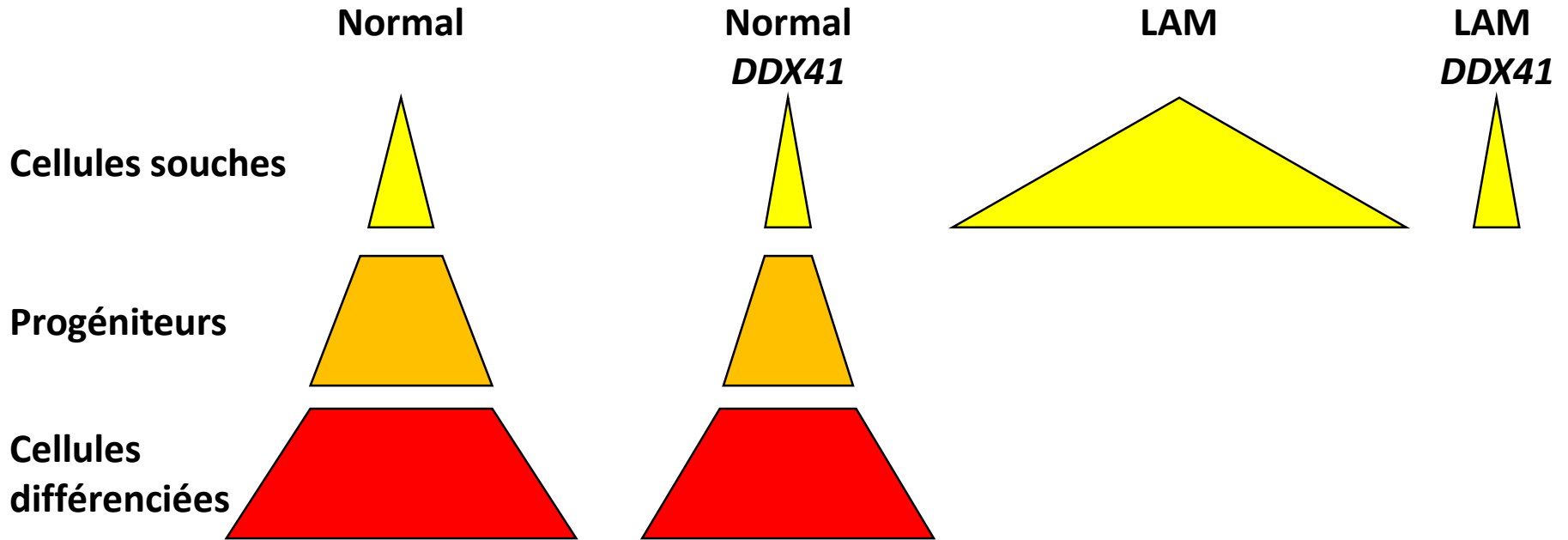
- *Ddx41* nécessaire à l'hématopoïèse
- Cellules hématopoïétiques *Ddx41*<sup>-/-</sup>
  - Surexpression snoRNAs immatures ARN participant à la production de rRNA et tRNA
  - Défaut production de snoRNA matures
    - Défaut de synthèse des rRNA
    - Défaut de formation des ribosomes
    - Défaut de traduction des ARNm



# LAM DDX41

**LAM et MDS DDX41**  
**Une maladie génétique du sujet âgé**

# LAM DDX41





# LAM

## Mutations germinales

	<i>RUNX1</i>	<i>CEBPA</i>	<i>GATA2</i>	<i>DDX41</i>
Hémopathie	SMD/LAM	LAM	SMD/LAM	<b>SMD/LAM</b>
Age médian d'apparition	33 ans	25 ans	24 ans	<b>62 ans</b>
Mutations germinales	RUNT	N-terminal	Doigts de zinc	<b>N-terminal</b>
Mutations secondaires plus fréquentes	<i>RUNX1</i>	<i>CEBPA</i> C-terminal	<i>ASXL1</i> , <i>SETBP1</i> , <i>STAG2</i> , <i>EZH2</i> , <i>monosomie 7</i>	<b><i>DDX41</i></b> <b>p.Arg525His</b>
Pronostic	Mauvais si somatique	Bon mais récidives	Mauvais	<b>Rechute fréquente</b>

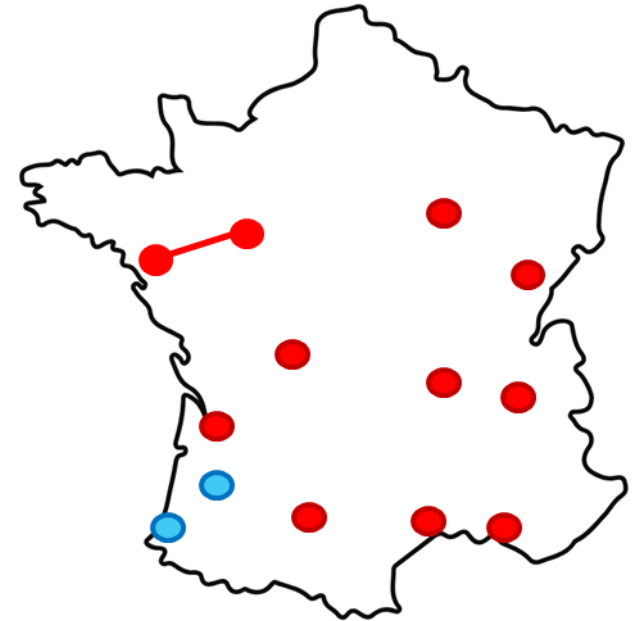
**Table 1. Genes recommended as yielding clinically actionable results by the American College of Medical Genetics and Genomics, the National Comprehensive Cancer Network, and the World Health Organization**

Disorder/syndrome	Genes
Familial MDS/AML	<i>ANKRD26</i> , <i>CEBPA</i> , <i>DDX41</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>MBD4</i> , <i>MECOM/EVI1</i> , <i>PTPN11</i> , <i>RUNX1</i> , <i>SAMD9</i> , <i>SAMD9L</i> , <i>SRP72</i> , <i>TET2</i>

# LUCID, Pierre Van de Perre

## Leukemia in carriers of germline DDX41 mutation

- Evaluation du risque cumulé d'hémopathies en fonction de l'âge des porteurs de mutation germinale de DDX41
- Enquête génétique familiale (cohorte rétro-prospective) : cas index + apparentés
- Objectif
  - Consensus de test génétique et de suivi des apparentés porteurs
  - Prévention primaire
  - Stratégie de greffe
- 10 centres avec duo hématologue + généticien volontaires
  - Angers-Nantes, Besançon, Bordeaux, Grenoble, Limoges, Marseille,
  - Montpellier, Saint-Etienne, Toulouse, Troyes
- 2 centres avec hématologue volontaire
  - Mont-de-Marsan, Bayonne
- Contact : [vandeperre.pierre@iuct-oncopole.fr](mailto:vandeperre.pierre@iuct-oncopole.fr)



# Remerciements

## **FILO**

### Toulouse

**Laëtitia Largeaud**

**Julie Rieunier**

**Christian Recher**

### Bordeaux

**Audrey Bidet**

**Arnaud Pigneux**

### Angers

Anne Bouvier

### Nantes

Yannick Le Bris

### Orléans

Marlène Ochmann

### Paris, Cochin

Justine Decroocq

Olivier Kosmider

## **ALFA**

### Lille

**Nicolas Duployez**

Laurène Fenwarth

**Claude Preudhomme**

### Paris, Saint-Louis

**Matthieu Duchmann**

**Marie Sebert**

Lionel Ades

Emmanuelle Clappier

Pierre Fenaux

Raphaël Itzykson

Rathana Kim

Jean Lemoine

Jean Soulier

Hervé Dombret

### Bobigny, Avicenne

Claude Gardin

### Villejuif, Institut Gustave-Roussy

Jean-Baptiste Micol

### Lyon

Xavier Thomas

### Versailles

Juliette Lambert

### Paris, Saint-Antoine

**François Delhommeau**

Pierre Hirsch

### Troyes

Alberto Santagostino