

Recommandations

Introduction aux recommandations pour la prise en charge cytogénétique des hémopathies

GFCH, N. Dastugue

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 03 mai 2004

L'analyse cytogénétique est de pratique courante dans un nombre croissant d'hémopathies. Le développement rapide des connaissances et la diversité des techniques de cytogénétique applicables a conduit le Groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH) à proposer des recommandations pour la prise en charge des hémopathies malignes dans le but d'homogénéiser cette prise en charge et de rationaliser les prescriptions.

1. Place de la cytogénétique dans la prise en charge d'une hémopathie

L'intérêt du caryotype (obtenu par technique cytogénétique conventionnelle) et des techniques de cytogénétique moléculaire (*fluorescence in situ hybridization* ou FISH), pour l'étude des hémopathies tient à leur rôle dans l'établissement du diagnostic, à leur valeur prédictive pour évaluer le pronostic et, pour certaines pathologies, à leur place dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Ainsi s'explique la prise en compte de plus en plus fréquente des résultats cytogénétiques dans l'élaboration des protocoles thérapeutiques des hémopathies.

La place de la cytogénétique dans la prise en charge thérapeutique diffère selon la pathologie. Il faut distinguer les hémopathies pour lesquelles l'information cytogénétique est déterminante pour les décisions thérapeutiques : la cytogénétique est, dans ces cas, décisionnelle et tous les protocoles thérapeutiques précisent le caractère obligatoire de l'analyse cytogénétique. Le caryotype sera, si nécessaire, complété par des techniques de FISH pour identifier les anomalies récurrentes les plus importantes pour les choix

thérapeutiques. D'autres hémopathies n'ont pas encore intégré la cytogénétique de façon aussi systématique et la cytogénétique n'a pas d'impact direct sur les décisions thérapeutiques. Dans cette situation, les recommandations sont destinées à homogénéiser et optimiser la prise en charge cytogénétique si l'analyse cytogénétique est pratiquée (acte optionnel).

La notion d'acte « décisionnel » est évolutive et les données récentes de la littérature ont montré que l'évolution des connaissances est particulièrement rapide dans le domaine de la génétique des hémopathies, générant un accroissement de la demande d'examen cytogénétiques. Cette demande accrue se traduit aussi par l'inclusion des paramètres génétiques dans les protocoles thérapeutiques les plus récents.

Devant cette multiplication des demandes, il a semblé opportun au GFCH de définir la place de chaque analyse cytogénétique pour les principales hémopathies. Les recommandations proposées ici ont pour objectif de distinguer ce qui apparaît en 2004 comme un examen indispensable car décisionnel, optionnel mais recommandé car utile à une meilleure exploration de la pathologie, et des analyses qui ne sont pas forcément indispensables. Ces définitions devront être régulièrement réévaluées pour toujours faire le lien entre les données acquises, leur utilité et leur applicabilité pratique dans les laboratoires de cytogénétique.

2. Principe d'élaboration des recommandations pour la prise en charge des hémopathies

Les cytogénéticiens du GFCH ont participé à neuf groupes de réflexion, selon la répartition suivante : leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), leucémie aiguë myéloblastique (LAM), leucémie myéloïde chronique (LMC), autres syndromes myéloprolifératifs (SMP), syndromes myélodysplas-

Adresse e-mail : berger@necker.fr (N. Dastugue).

siques (SMD), lymphomes de l'enfant, lymphomes de l'adulte, leucémie lymphoïde chronique (LLC) et myélome multiple.

Les recommandations sont centrées sur la place des techniques cytogénétiques au diagnostic de l'hémopathie, sauf pour la LMC où une large place est consacrée à l'intérêt de la cytogénétique dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Bien entendu, il a été tenu compte de la complémentarité avec les autres techniques mais sans les détailler.

Les recommandations sont le plus souvent constituées d'un texte et d'un tableau. Le texte situe la place de la cytogénétique et précise ce qui justifie les recommandations édictées ensuite. Le texte constitue un commentaire détaillé du tableau, tandis que le tableau permet une lecture rapide des recommandations.

3. Places respectives du caryotype et de la FISH

Le caryotype est et restera un examen de première intention car il permet une analyse globale du génome et donc la détection de la majorité des anomalies en un seul examen (cytogénétique conventionnelle).

Les analyses en FISH sont complémentaires du caryotype et la plupart des sondes disponibles sont conçues pour détecter une anomalie chromosomique (ou un nombre limité d'anomalies). Il s'agit donc d'examens de deuxième intention dont les indications font l'objet des recommandations. Deux grandes situations se présentent : soit le caryotype est informatif, et il n'y a pas d'indication de FISH; soit le caryotype n'est que partiellement informatif ou non informatif, et c'est alors que les indications de FISH prennent toute leur place.

La FISH permet l'analyse des cellules métaphasiques et interphasiques, et l'interprétation correcte de la FISH interphasique nécessite le plus souvent de connaître les données de la FISH métaphasique. Il nous paraît en effet essentiel de considérer la FISH sur noyaux interphasiques comme une technique de FISH insuffisante si elle n'est pas utilisée en parallèle avec une hybridation sur chromosomes métaphasiques à cause des erreurs d'interprétation possibles. La FISH étant le plus souvent pratiquée sur les culots cytogénétiques des techniques cytogénétiques conventionnelles, la double information est accessible.

Pour chaque pathologie, les critères qui ont déterminé les indications de FISH sont fondés sur :

- la fréquence de l'anomalie recherchée ;
- l'existence de formes cryptiques indétectables sur le caryotype conventionnel ;
- l'impact décisionnel de l'anomalie et donc l'urgence de rendu de résultat ;
- la difficulté technique et le coût de l'examen.

Les textes ne recommandent aucune sonde commerciale, et donnent si nécessaire les informations relatives aux propriétés des sondes (taille, localisation...) en précisant les avantages et les inconvénients selon ces différents paramètres.

4. Objectifs des recommandations

4.1. Objectifs immédiats

L'objectif principal des recommandations est l'homogénéisation de la prise en charge cytogénétique des hémopathies. Cette harmonisation des pratiques est principalement ciblée sur les analyses définies comme décisionnelles. La pratique des analyses optionnelles relève de la décision propre de chaque centre qui évaluera la faisabilité en fonction des moyens locaux. Les centres pourront aussi envisager une répartition régionale pour les analyses optionnelles sans caractère d'urgence.

L'harmonisation des pratiques permettra aussi une rationalisation de la prescription. Dans un souci de rapport coût/efficacité, les modèles définis ici ont pour objectif de promouvoir le développement des analyses définies comme « minimum requis pour une prise en charge optimale des patients ».

Pour éviter une multiplication des analyses, les recommandations tiennent compte de l'aspect multidisciplinaire du diagnostic, une hémopathie étant définie par ses aspects cliniques, morphologiques, immunologiques et génétiques.

L'harmonisation des pratiques a aussi un objectif épidémiologique. Les analyses définies comme « optionnelles mais recommandées » permettront une meilleure connaissance d'une anomalie chromosomique en évaluant sa fréquence, la fréquence de ses variants, en corrélant les données cytogénétiques avec les autres caractéristiques biologiques et cliniques du patient et en contribuant à définir sa valeur pronostique.

4.2. Objectifs à long terme

La rationalisation des indications assurera une régulation des coûts tout en assurant la prise en charge thérapeutique optimale des patients. Il s'agit de recommander la meilleure combinaison d'analyses et d'éviter les redondances.

Assurer une mise à jour régulière des recommandations en tenant compte de :

- l'évolution des connaissances (données de littérature sur nouvelles anomalies, données nouvelles sur le pronostic des anomalies récurrentes, sur nouvelles thérapeutiques...);
- l'évolution technique (nouveaux types de sondes, nouvelles techniques...).

Les présentes propositions contribueront au maintien de la qualité des analyses et du savoir-faire des personnels responsables des analyses cytogénétiques, et à la formation des nouveaux intervenants dans la gestion d'une hémopathie.

L'harmonisation des pratiques facilitera la mise en place de la validation en temps réel des résultats cytogénétiques qui auront un effet direct sur la prise de décision thérapeutique. Actuellement, les validations se font par groupes de travail à distance des choix thérapeutiques et ne font que valider les études statistiques réalisées a posteriori.

La validation facilitera aussi la mise en place du contrôle de qualité pour la discipline cytogénétique hématologique

Les recommandations contribueront aussi à la promotion de la recherche clinique en hématologie en permettant la définition de nouvelles anomalies chromosomiques, avec pour conséquences l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le GFCH est l'interlocuteur de la discipline cytogénétique hématologique dans le processus en cours d'harmonisation des pratiques à l'échelle européenne. À l'égal des protocoles thérapeutiques qui évoluent vers les mêmes options thérapeutiques, les pratiques cytogénétiques qui déterminent ces choix tendent à s'homogénéiser.