

## Recommandations

# Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des myélomes multiples établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)

## GFCH

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

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 05 mai 2004

Participants : Hervé Avet-Loiseau, Christian Bastard, Véronique Smadja  
Coordonnateur : Christian Bastard

### 1. Bases des recommandations du GFCH

Le myélome multiple est habituellement considéré comme une maladie unique, dont l'analyse cytogénétique, difficile en raison de la faible prolifération des cellules tumorales, met en évidence des résultats complexes, et hétérogènes.

Au cours des dernières années, plusieurs anomalies génétiques ont été soulignées en raison de leur valeur pronostique, en particulier la perte totale ou partielle du chromosome 13, considérée comme un facteur pronostique indépendant, et dont la recherche est utilisée dans certains protocoles pour stratifier les traitements, en association avec la valeur de la bêta 2 microglobuline sérique.

Plus récemment, dans cette hétérogénéité, ont été reconnus deux groupes définis par le nombre de chromosomes :

- un groupe hyperdiploïde, relativement homogène, caractérisé par le gain non aléatoire des chromosomes 3, 5, 7, 9, 11, 15, et 19, associé ou non à des anomalies de structure ;
- un groupe hypodiploïde, ou pseudodiploïde, ou presque tétraploïde, hétérogène, constamment associé à des anomalies de structure, et comportant un nombre élevé d'anomalies 14q32 et de délétions 13q.

Ce dernier groupe est associé à un pronostic soit intermédiaire pour les caryotypes pseudodiploïdes avec translocation t(11;14)(q13;32), soit défavorable. Son existence a également été confirmée par des techniques de cytométrie en flux, qui permettent faire la différence entre un groupe hyperdiploïde et un groupe non hyperdiploïde.

Parmi les translocations récurrentes associées au myélome, il faut noter l'existence d'une translocation cryptique, la t(4;14)(p16;q32) que seules peuvent mettre en évidence les techniques de FISH ou de biologie moléculaire. Cette translocation juxtapose un gène de chaîne lourde d'immunoglobuline avec les gènes FGFR3 et MMSET localisés en 4p16 et se trouve essentiellement présente dans le groupe hypodiploïde. Elle serait associée à un mauvais pronostic.

Dans cette pathologie, un caryotype conventionnel anormal apporte deux ordres de renseignements :

- le premier concerne l'existence d'une population tumorale capable de division et représente donc l'équivalent d'un labelling index ;
- le second concerne les anomalies cytogénétiques elles-mêmes, qu'il s'agisse d'anomalies de nombre ou de structure des chromosomes.

Souhaitable, l'analyse cytogénétique du myélome n'est pas pratiquée en routine.

Elle n'est pas décisionnelle.

Toutefois, il reste intéressant de mieux comprendre les anomalies du myélome avec pour objectif de déterminer :

- quels sont les événements initiaux : anomalies de nombre, translocations impliquant les gènes d'immunoglobuline, délétions ou monosomies etc. ;
- quels sont réellement les facteurs indépendants de pronostic, compte tenu de l'intrication existant entre ploïdie, translocations, monosomie 13 etc.

Les autres techniques utilisables sont celles qui peuvent répondre de façon fiable à des questions comme :

- existe-t-il une monosomie/délétion 13q ? : FISH sur les métaphases anormales ou sur cellules triées, avec des réserves ;

Adresse e-mail : [berger@necker.fr](mailto:berger@necker.fr) (GFCH).

- existe-t-il une translocation t(4;14)(p16;q32) ? : FISH sur cellules triées, RT-PCR en prenant garde au fait que l'un des dérivés de la translocation peut être perdu, et le gène correspondant non hyperexprimé ;

- existe-t-il une translocation t(11;14)(q13;q32) ? : FISH sur cellules triées, hyperexpression de la cycline D1.

Il est important de garder à l'esprit :

- que la FISH interphasique sur cellules non triées n'est interprétable que si le pourcentage de cellules myélomateuses est élevé ;

- que même sur cellules triées, il subsiste des pièges : par exemple, deux signaux de 13 peuvent en fait correspondre à une perte relative du nombre de chromosomes 13 si le caryotype est tétraploïde ;

- qu'il n'y a pas de différence avérée entre la cytogénétique des MGUS (gammopathies de signification indéterminée, considérée comme bénigne), des « smoldering myeloma » (myélomes indolents) et des myélomes multiples agressifs. En conséquence, l'interprétation de la FISH (la cytogénétique est normale dans les deux premiers cas) doit absolument prendre en compte le contexte clinique. La délétion 13q dans une MGUS n'a pas la valeur pronostique qu'elle a dans le myélome ;

- que les translocations impliquant la région 14q32 dans le myélome sont très souvent complexes, impliquant aussi des duplications, des insertions dans d'autres chromosomes ce qui rend extrêmement difficile, là encore, l'interprétation de la FISH interphasique.

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique d'un myélome multiple au diagnostic établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique

Cytogénétique conventionnelle

Caryotype « informatif » profil cytogénétique de myélome hyper ou hypodiploïde

Caryotype non ou peu informatif échec, caryotype normal, anomalie de nombre ou de structure hors profil usuel de myélome

Hyperdiploïdie avec gain des 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 avec ou sans anomalie de structure

FISH sur cellules triées

t(11;14)(q13;q32) dans un contexte habituellement pseudo- ou hypodiploïde

**Réarrangement 14q32 : attention ! Délétion 13q**

**t(4;14)(p16;q32) t(11;14)(q13;q32)**

ou Biologie Moléculaire

**t(4;14)(p16;q32) expression de cycline D1**

Hypodiploïdie dupliquée ou non avec t(14;16)(q32;q23) t(6;14)(p25;q32) t(14;20)(q32;q11)

Cytométrie en flux

autres translocations 14q32

**Hyperdiploïdie % cellules en phase S**

Pas d'indication de FISH

**ou del13q**

**ou t(4;14)(p16;q32)**

sur les métaphases anormales

Hypodiploïdie dupliquée ou non sans

translocation 14q32 :

recherche par FISH ou Biologie Moléculaire d'une translocation t(4;14)(p16;q32)