

CR journée du GFCH du 18/10/2017

Prochaine journée le **jeudi 1^{er} février 2018**

- **Revue de dossiers des études en cours** : MDS hyperdiploïdes, Pathologies myéloïdes avec t(X;20)/t(Xq13), Pathologies myéloïdes avec anomalie 3q21, MDS inclassables
- **Informations** :
 - nouveaux membres (Zsofia Balogh, Yann Ferret, Mathieu Decamp, Geneviève Lefort)
 - à la demande de 2 membres, la question a été posée de changer les jours des réunions du GFCH jusqu'ici en alternance, à savoir les mercredi et jeudi. Vote à main levée pour les propositions suivantes : 18 voix pour mercredi et jeudi ; 14 voix pour mardi et jeudi ; 1 voix pour le jeudi seulement : à revoir le jeudi 1^{er} février 2018 (en présence des membres qui n'étaient pas présents ce mercredi, avec un biais possible dans les réponses)
 - dates EEQ : soumission du 6/11 au 26/11 ; rapports individuels le 15/01/18 ; droits de réponse du 15/01 au 28/01/18 ; rapport global le 1^{er} février.
 - ACLF/ATC du 12 au 14 septembre 2018 à St Malo avec au programme, concernant l'acquis : Hervé Avet-Loiseau (NGS dans les myélomes) et Romain Guieze (NGS dans les LLC) ; Isabelle Plot (CNV constitutionnel/cancer) en séance plénière
 - SFH 2018 du 28 au 30/03/18 : session GFCH (en tant que groupe coopérateur) le 28/03 le matin, consacrée à la complémentarité entre le caryotype et les techniques moléculaires (SNP, NGS) :
 - Nicolas Duployez : comparaison caryotype et SNP dans les LAL
 - Romain Guieze : génomique des LLC
 - Olivier Kosmider : Caryotype et NGS dans les MDS
 - Eric Delabesse : Caryotype et NGS dans les LAM
 - Discussion concernant les propositions pour l'écriture des articles relevant des études GFCH qui avaient été faites à la réunion de juin 2017 : 3 personnes responsables d'une étude ; comité d'écriture d'articles ; medical writer (coût). Une des conclusions est que l'aide à l'écriture d'articles ne peut être faite que par quelqu'un qui connaît bien le thème :

Travail sur les LLC avec translocations Ig rares coordonné par L Michaux : F Nguyen-Khac propose d'essayer d'aider à la finalisation de l'article, qui est déjà bien avancé.

- Lettre de demande de revalorisation des actes de cytogénétique : avec tableau regroupant les principales cibles FISH réalisées dans les hémopathies (ajout de la mention « après purification des plasmocytes » pour les myélomes). Propositions : envoi de la lettre au président de la SFH et au Président de l'Inca pour obtenir un courrier d'accompagnement et de soutien ; envoi de la lettre du GFCH avec ces courriers de soutien à l'UNCAM et au ministère de la Santé avant la fin de l'année 2017.
- **Présentation d'article : Nathalie Gachard**. Cf diaporama. Exploration moléculaire d'un cas d'hémopathie mixte avec hyperéosinophilie (SMP puis lymphome lymphoblastique T) avec translocation t(3;13)(q13;q12), aboutissant à un transcrite de fusion *GOLGB1-FLT3*. Conséquences : activation constitutive du domaine kinase de *FLT3*. Sensibilité aux inhibiteurs pankinase *in vitro*.

- **Cas de cytogénétique :**

Antoine Ittel : chromosome 16 tri- et tétra-radial clonal dans un cas de leucémie prolymphocytaire-B à caryotype complexe. cf diaporama.

Mathieu Decamp : exploration moléculaire d'une t(5;12)(q31;p13) n'impliquant pas le gène *PDGFRB*. Conséquence : augmentation de l'expression de l'IL3 par dérégulation via un cluster d'enhancers en 5q31. **Appel à collaboration :** tout réarrangement 5q31 avec hyperéosinophilie non PDGFRB.

- **Le point sur une pathologie : Jean Soulier : Les aplasies médullaires. cf diaporama.** Présentation des hémopathies constitutionnelles associées à un tableau d'aplasie médullaire ou de cytopénie, avec un focus sur :

Maladie de Fanconi : détection par test à la mitomycine ; instabilité chromosomique mais non mutationnelle ; anomalies cytogénétiques : gain 1q (avantage sélectif, cassure dans l'hétérochromatine avec potentiel effet de dosage génique et cible putative *MDM4*, inhibiteur de *TP53*), gain 3q (*EVI1*), délétion 7q, anomalies *RUNX1*. Valeur pronostique de ces 3 dernières anomalies qui peuvent être recherchées dans le suivi cytogénétique des patients. Des cas de réversion génétique confinée au « clone » médullaire existent.

- **Cas cytogénétique : Bénédicte Ribourtout : cf diaporama.** LAM avec dysgranulopoïèse majeure, à caryotype normal avec présence d'un transcrit *CBFB-MYH11* de type rare, détecté par RNA-seq et confirmée par FISH dans un contexte de mutation *JAK2 V617F*.

- **Philippe Ruminy : La RT-MLPA appliquée aux leucémies aiguës. Cf diaporama.** Technique de RT-MLPA développée à Rouen, transférée dans plusieurs laboratoires français permettant la détection rapide d'un nombre important de transcrits de fusion (260 oligonucléotides sont inclus dans le mix). Dans la très grande majorité des cas de LA au diagnostic, la RT-MLPA confirme les données du caryotype. Il reste quelques cas non détectés par la RT-MLPA (*MLL* exon 10 ; *PML/RARA bcr2* car points de cassures variables dans l'exon 6 de *PML* ; t(9;22) avec cassure dans l'exon 8 du *BCR*, très rare).

- **Yann Ferret : Présentation de travaux : Maladie résiduelle des LAM avec mutation *IDH1/2* par PCR digitale. Cf diaporama.** Les mutations de *IDH1/2* concernent 15% des LAM, sont hétérozygotes, activatrices et constituent des cibles thérapeutiques potentielles. La PCR digitale est un outil reproductible, simple, avec une limite de détection pour la maladie résiduelle *IDH1/2* de 10^{-3} . La persistance d'un taux *IDH1/2* muté n'est pas systématiquement corrélée à la rechute.

- **Point Flash : Audrey Bidet : Culture des MDS/LAM :** temps de culture 24h ou 48h (72h possible si prélèvement du vendredi, mais avec une qualité moins bonne des chromosomes), 24h pour les LAM3 ; en cas d'utilisation de G-CSF (moelle pauvre), le temps de culture adapté semble être de 48h. Quelques laboratoires utilisent le surnageant d'une lignée de carcinome (5637) avec des résultats concluants ; est ce que cette technique pourra être gardée par

rapport au cofrac et au marquage CE (qui risque de devenir obligatoire pour tous les réactifs utilisés ?). Des milieux de culture complets prêts à l'emploi sont disponibles sur le marché (CE-IVD), mais ne permettent pas de s'affranchir de la vérification du lot à chaque nouvel arrivage.

- **Appel à collaboration : Baptiste Gaillard** : recensement des cas de t(8;9)(p22;p24), intérêt du Ruxolitinib dans ces pathologies.

- **Observatoire des Leucémies prolymphocytaires B : Florence Nguyen-Khac** : poursuite du recensement de ces cas de B-PLL, rares : validation cytologique indispensable (double lecture réalisée à La Pitié-Salpêtrière et Lyon) puis relecture des caryotypes de cas avérés de B-PLL au GFCH avec description la plus détaillée possible des anomalies observées. FISH complémentaire à La Pitié-Salpêtrière. Congélation de matériel à prévoir en cas de nouveau diagnostic. Suivi cytogénétique recommandé.

- **Le point sur les études clôturées :**
 - Lymphomes de bas grade : en cours de soumission
 - LApDC : en cours
 - MDS avec anomalie 11q
 - LLC avec anomalie 17p : manuscrit en cours de finalisation
 - LAL avec anomalie du 19
 - LLC avec translocations Ig rares
 - SLP et t(2;7)
 - Pathologies myéloïdes et i(Xq)
 - Leucémies prolymphocytaires B
 - LMC et anomalies clonales Ph neg

Concernant l'étude sur les i(X) : 45 patients inclus à ce jour, la relecture des lames est en cours, les lames et les dossiers sont centralisés à Avicenne par Virginie Eclache et le matériel pour étude moléculaire est à transmettre à Rouen chez Dominique Penther.