

Caractérisation génétique des hyperéosinophilies clonales : cytogénétique, profil mutationnel et transcriptomique.

Contacts :

Dr Matthieu DECAMP, service de génétique, CHU de Caen – Hôpital Clémenceau– 14033 CAEN, decamp-m@chu-caen.fr 02.31.27.21.08

Dr Sylvie TONDEUR, Génétique des Hémopathies, Institut de Biologie et de Pathologie, CHU Grenoble Alpes, stondeur@chu-grenoble.fr 04.76.76.88.78

Dr Emilie KLEIN, Laboratoire d'Hématologie Cytogénétique - Hôpital Haut-Lévêque, Avenue Magellan, 33604, PESSAC, emilie.klein@chu-bordeaux.fr 05.57.65.68.41

Une hyperéosinophilie sévère (HE) est définie par un nombre de polynucléaires éosinophiles supérieur à 1,5 G/L. Elles sont le plus souvent réactionnelles à une infection parasitaire, une maladie auto-immune, une tumeur solide, un lymphome T... Plus rarement il s'agit d'une HE clonale. Celle-ci peut représenter un contingent d'une entité bien définie comme une LMC, une LAM avec inv(16) ou t(16;16) et réarrangement *CBFB* (LAM avec éosinophiles), une mastocytose, une néoplasie myéloproliférative *JAK2+*, ou constituer un groupe plus spécifique de la classification OMS lorsqu'un réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* ou *PCM1-JAK2* est observé. En l'absence de ces critères et s'il existe un excès de blastes ou une preuve cytogénétique ou moléculaire de clonalité le diagnostic sera celui de leucémie chronique à éosinophiles sans autre spécification (CEL,NOS)(Arber et al. 2016). A défaut et en cas de persistance supérieure à 6 mois, l'HE sera considérée idiopathique, et dénommée syndrome hyperéosinophilique (HES) idiopathique s'il existe une atteinte d'organe par envahissement.

Peu de données d'incidence sont disponibles pour ces différentes entités.

Parmi les néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes avec HE et réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, ou *PCM1-JAK2*, le réarrangement *FIP1L1-PDGFRA* est le plus fréquent (Gotlib et Cools 2008). De nombreux autres partenaires ont été décrits, cependant leur distribution reste mal connue. De plus, il existe des variants *ETV6-JAK2*, *BCR-JAK2* et d'autres réarrangements de tyrosine kinases qui ne sont pas recherchés en pratique diagnostique courante. De même, les anomalies cytogénétiques additionnelles survenant dans ces entités sont peu décrites. Sur le plan moléculaire une étude récente montre une fréquence accrue de mutations de *RUNX1* dans les réarrangements de *FGFR1* (Baer et al. 2018). De nouvelles études sont nécessaires pour confirmer ces données. Une meilleure caractérisation génétique de ces affections pourrait permettre de mieux comprendre leur physiopathologie et leur évolution ainsi que les mauvaises réponses thérapeutiques parfois observées.

Les CEL,NOS constituent un groupe hétérogène, tant sur le plan de leur évolution que de leur pronostic, et pour lequel les ressources thérapeutiques sont limitées. Cette hétérogénéité reflète leur mauvaise connaissance, notamment génétique. La distribution des anomalies chromosomiques mises en évidence dans les CEL,NOS par cytogénétique conventionnelle ou FISH, est mal connue. Si des anomalies récurrentes non spécifiques sont observées, trisomie 8, trisomie 15, délétion 20q, d'autres anomalies semblent plus spécifiques comme la translocation t(5;12)(q31;p13) avec plusieurs cas décrits (Cools J. et al. 2002 ; Murati A. et al. 2006 ; Katsura et al. 2007 ; Su R.J. et al. 2016). Cette translocation conduit à la dérégulation du cluster des gènes codant pour les cytokines IL3, IL5, GM-CSF en 5q31.

Les études de séquençage haut-débit montrent la présence de mutations somatiques myéloïdes chez 20 à 25% des patients souffrants d'une HE idiopathique. Ces données restent d'interprétation délicate étant donnée la prévalence des hématoïèses clonales de potentiel indéterminé. Cependant un chevauchement entre HE idiopathiques et CEL,NOS semble exister puisque la survie des patients étiquetés HE idiopathiques avec mutations myéloïdes est intermédiaire entre celle des patients CEL,NOS et celle des patients HE idiopathiques sans mutation myéloïde, justifiant la poursuite de leur caractérisation génomique et transcriptomique. (Pardanani, A. et al., 2016 ; Wang SA. et al., 2016 ; Lee JS. et al. 2017).

Objectifs :

- Description de l'épidémiologie des néoplasies myéloïdes ou lymphoïdes avec réarrangement *PDGFRA* (hors *FIP1L1-PDGFRA*), *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2* et variants :
 - Fréquence des partenaires
 - Type et fréquence des anomalies cytogénétiques additionnelles
 - Identification du partenaire si non réalisée
 - Profil mutationnel de ces entités (panel NGS myéloïde)
- Caractéristiques génomiques et transcriptomiques des CEL,NOS et HE idiopathiques :
 - Type et fréquence des anomalies cytogénétiques des CEL,NOS
 - Profil mutationnel des CEL,NOS et HE idiopathiques (panel NGS myéloïde)
 - Recherche de transcrite de fusion par RNAseq ciblé et étude d'expression du cluster IL3, CSF2 (GM-CSF), IL5 dans les CEL,NOS et HE idiopathiques.

Critères d'inclusions :

- Néoplasie myéloïde ou lymphoïde avec réarrangement de *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCM1-JAK2* ou ses variants **à l'exception des réarrangements *FIP1L1-PDGFRA***,
- CEL,NOS
- HES et HE idiopathiques

Critères d'exclusions :

- HE *FIP1L1-PDGFRA* +
- HE secondaire (cf. check-list)

Bibliographie

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 19 mai 2016;127(20):2391-405.

Baer C, Muehlbacher V, Kern W, Haferlach C, Haferlach T. Molecular genetic characterization of myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangement of *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* or *PCM1-JAK2*. *Haematologica*. août 2018;103(8):e348-50.

Cools, J. et al., 2002. Evidence for position effects as a variant ETV6-mediated leukemogenic mechanism in myeloid leukemias with a t(4;12)(q11-q12;p13) or t(5;12)(q31;p13). *Blood*, 99(5), pp.1776–84.

Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*. nov 2008;22(11):1999–2010.

Katsura, 2007. Myelodysplastic syndrome accompanied by basophilia and eosinophilia with t(5;12)(q31;p13). *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 178, pp.85–88.

Lee, JS. et al., 2017 Idiopathic hypereosinophilia is clonal disorder? Clonality identified by targeted sequencing. *PLoS One*. 2017 Oct 31;12(10):e0185602. doi: 10.1371/journal.pone.0185602. eCollection 2017.

Murati, A. et al., 2006. t(5;12)(q23-31;p13) with ETV6-ACSL6 gene fusion in polycythemia vera. *Leukemia*, 20(6), pp.1175–8.

Pardanani, A. et al., 2016. Predictors of survival in WHO-defined hypereosinophilic syndrome and idiopathic hypereosinophilia and the role of next-generation sequencing. *Leukemia*, 30(9), pp.1924–6.

Reiter, A. & Gotlib, J., 2016. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*, 129(6), pp.blood-2016-10-695973.

Su, R.J. et al., 2016. Chronic eosinophilic leukemia, NOS with t(5;12)(q31;p13)/ETV6-ACSL6 gene fusion: A novel variant of myeloid proliferative neoplasm with eosinophilia. *Human Pathology: Case Reports*, 5, pp.6–9.

Wang, SA et al., 2016. Targeted next-generation sequencing identifies a subset of idiopathic hypereosinophilic syndrome with features similar to chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 29(8), pp.854–864.

Check-list HE réactionnelles

Causes d'hyperéosinophilie réactionnelle (selon la publication de Valent et al. *Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes*. J Allergy Clin Immunol. 2012)

	Éliminé	Non recherché
Helminthiases	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres parasitoses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Réactions allergiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atopies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Effet indésirable ou allergie liée à la prise d'un médicament	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspergillose pulmonaire allergique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Maladies auto-immunes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pathologie inflammatoire chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres affections rares :		
- Syndrome de Gleich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Syndrome de Churg-Strauss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Syndrome éosinophilie-myalgie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Syndrome d'Omenn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Syndrome des hyper-IgE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GVH chronique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphome de Hodgkin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lymphoprolifération B ou T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Histiocytose de Langerhans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mastocytose systémique indolente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tumeurs solides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IDENTIFICATION DU PATIENT

NOM : 3 premières lettres du **nom**, 2 premières lettres du **prénom** :/.....

Date de Naissance (JJ/MM/AAAA) :/...../.....

Sexe : M F

Document d'information remis au patient* oui non

Formulaire de non opposition* oui non

Check-list HE réactionnelles complétée* : oui non

**documents à transmettre au clinicien et formulaire de non-opposition et check-list à nous retourner complétés.*

CYTOGENETICIEN

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

.....

Tel : **Fax**:

Mail :

BIOLOGISTE MOLECULAIRE

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

.....

Tel : **Fax**:

Mail :

CYTOLOGISTE

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

.....

Tel : **Fax**:

Mail :

PATHOLOGISTE

NOM, Prénom :

Centre :

Adresse :

.....

Tel : **Fax:**

Mail :

DIAGNOSTIC

Néoplasie myéloïde ou lymphoïde avec réarrangement de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ou PCM1-JAK2 ou variant. Préciser :

.....

CEL,NOS

HE / HES idiopathique

Date du diagnostic (JJ/MM/AAAA) :/...../.....

Numération des polynucléaires éosinophiles au diagnostic :

RENSEIGNEMENTS CLINICO-BIOLOGIQUES

Antécédents carcinologiques et traitements associés :

Syndrome tumoral :

Atteinte organique liée à l'HE (en particulier cardiaque, pulmonaire, ou cutanée, et examens complémentaires réalisés) :

Présence d'une HE sur les numérations antérieures (préciser depuis combien de temps) :

Numération Formule Sanguine au diagnostic :

fait :

non fait :

joindre photocopie

Myélogramme :

fait :

non fait :

joindre photocopie

Biopsie Ostéo-Médullaire :

fait :

non fait :

joindre photocopie

EVOLUTION DE LA MALADIE

1^{ère} ligne :

Date :

Réponse :

Durée :

2^{ème} ligne :

Date :

Réponse :

Durée :

3^{ème} ligne et autre:

Date :

Réponse :

Durée :

Date des dernières nouvelles :/...../.....

Statut à la date des dernières nouvelles :

Vivant

réponse cytologique

réponse cytogénétique

réponse moléculaire

Décédé de la maladie

Décédé d'une autre cause

MATERIEL DISPONIBLE

Culot Cytogénétique

OUI

Date :

NON

Cellules DMSO

OUI

Date :

NON

ADN

OUI

Date :

NON

ARN/ADNc

OUI

Date :

NON

DOSSIER CYTOGENETIQUE

Date de prélèvement :

Type de prélèvement :

Sang

Moelle

Autre :

Culture(s) :

	Durée	Facteur(s) de croissance	Synchronisation	Détection du clone*
1				
2				
3				

*nombre de mitose(s) anormale(s) / nombre de mitose(s) normale(s) pour chaque culture réalisée

Etude FISH

1^{ère} Sonde utilisée (fournisseur / localisation) :

Nombre de métaphases anormales / nombre de métaphases analysées:

Nombre de noyaux anormaux / nombre de noyaux analysés:

Type anomalie :

2^{ème} Sonde utilisée (fournisseur / localisation) :

Nombre de métaphases anormales / nombre de métaphases analysées:

Nombre de noyaux anormaux / nombre de noyaux analysés:

Type anomalie :

3^{ème} Sonde utilisée (fournisseur / localisation) :

Nombre de métaphases anormales / nombre de métaphases analysées:

Nombre de noyaux anormaux / nombre de noyaux analysés:

Type anomalie :

Formule ISCN 2016 :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

COMMENTAIRES DU SOUS-GROUPE : lieu, date :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

COMMENTAIRES DU GROUPE : date:

.....

.....

.....

.....

.....

.....