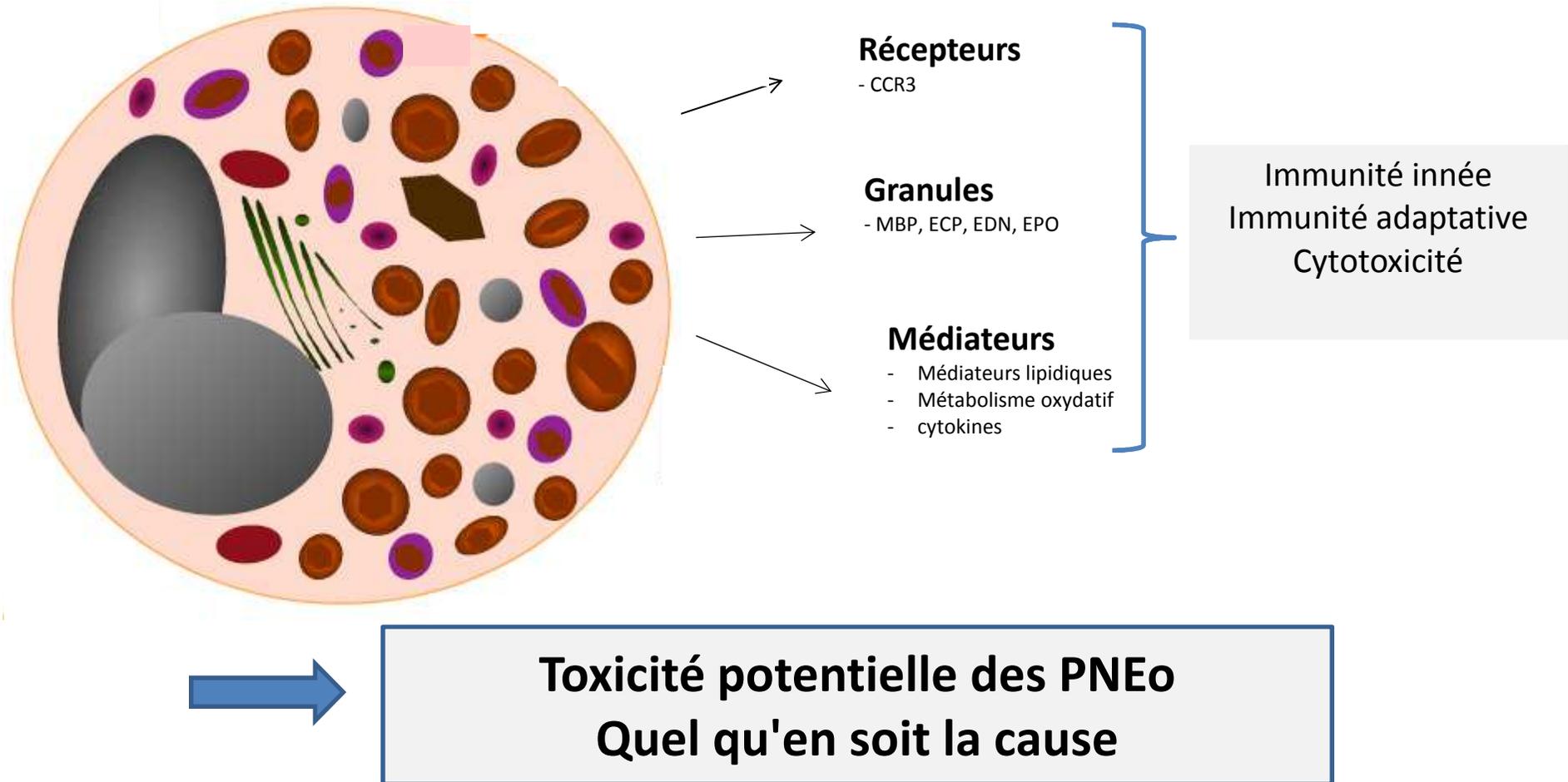


Apport de la quantification des transcrits du PDGFR α et
PDGFR β dans le diagnostic étiologique des
hyperéosinophilies et le suivi des SHE-M.

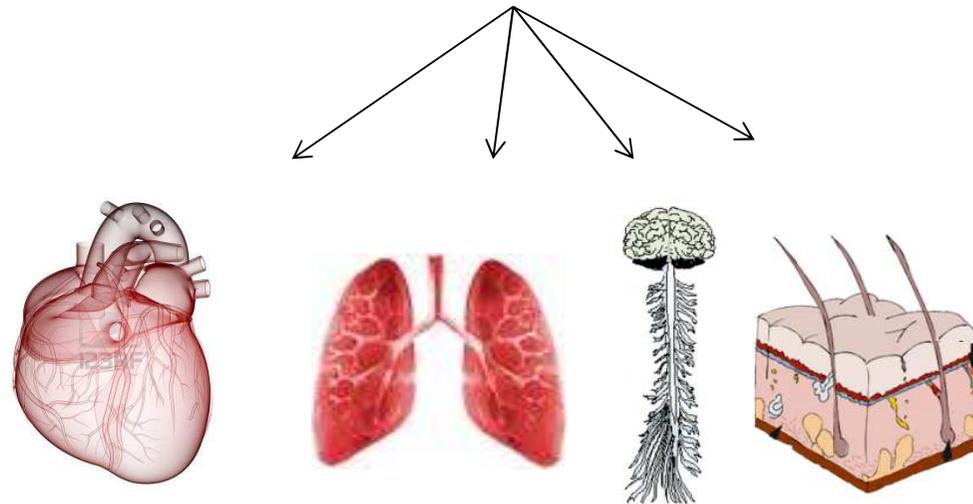
Audrey Bidet
GFCH, 11 octobre 2018

Le PNEo



Lésions tissulaires

Complications



Ogbogu, Immunol Allergy Clin North Am 2007
Moore Ann Int Med 1985
Leiferman, Imm All Clin North Am 2007
McPherson Bf J Dermatol 2006

SHE- Définitions

Eosinophilie sanguine	PNE > 0,5 G/L
Hyperéosinophilie	PNE > 1,5 G/L- X 2 à 1 mois d'intervalle OU Eosinophilie tissulaire - Eosinophilie jugée anormale par un pathologiste - Eosinophilie médullaire > 20% - Dépôts de protéines cationiques en IHC
Syndrome hyperéosinophilique	Hyperéosinophilie ET Atteinte d'organes LIE aux éosinophiles Exclusion d'autres maladies responsables de l'atteinte d'organe
Maladies à éosinophiles restreintes à un organe	Hypereosinophilie ET Atteinte mono-organe liée aux éosinophiles

SHE- introduction



**Problématique rare:
incidence 0,036/100000**



Crane et al., J Allergy Clin Immunol, 2010



CHALLENGE DIAGNOSTIQUE

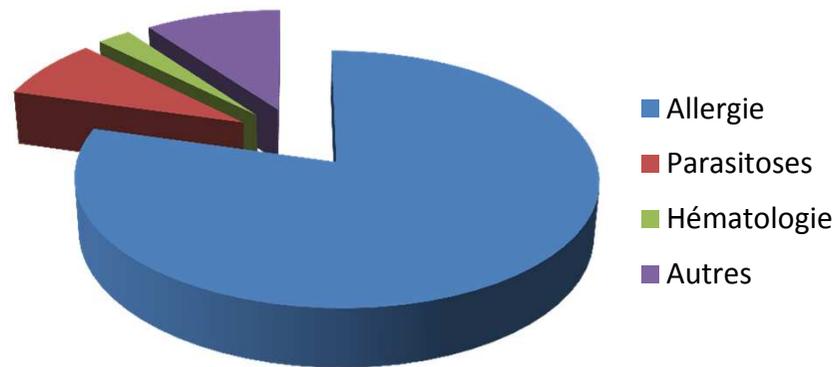


**Evolutions récentes dans la compréhension de la
physiopathologie**



Nouvelles classifications
Nouvelles implications thérapeutiques

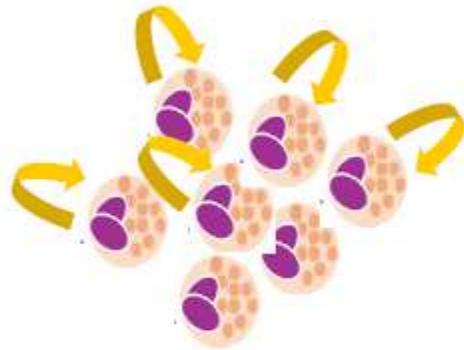
HE/SHE- Etiologies



Autres : Maladies du système immunitaire, affections malignes et maladies spécifiques d'organe

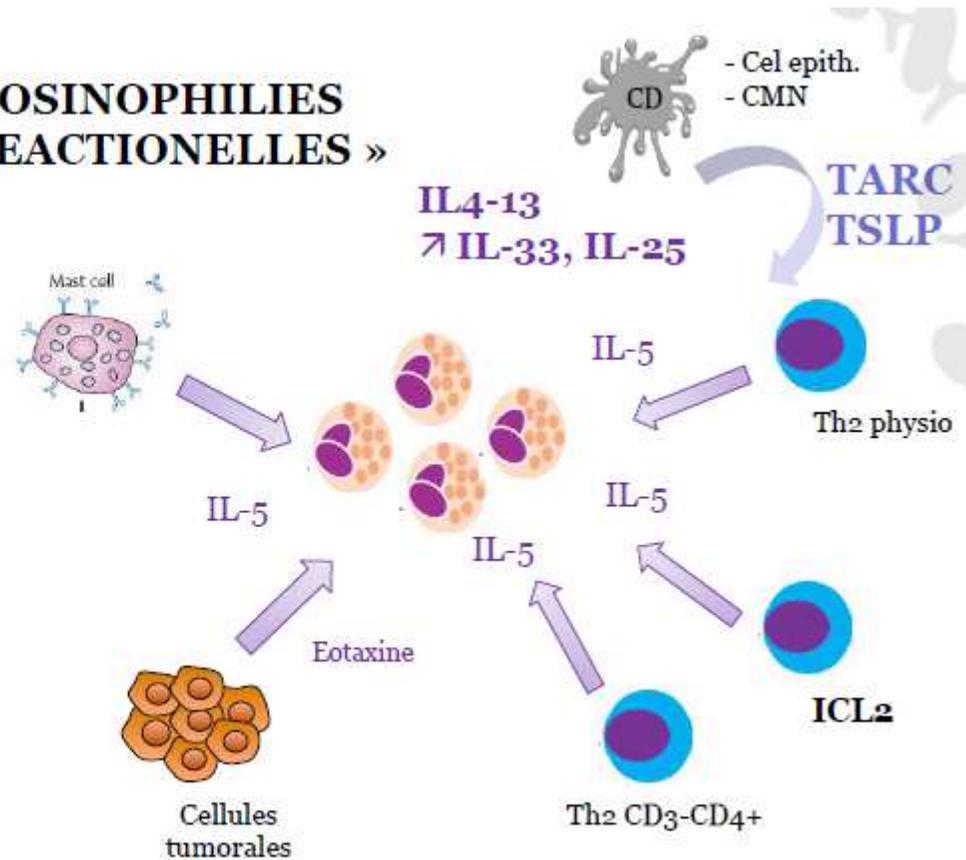
HE/SHE- Mécanismes

EOSINOPHILIES « CLONALES »



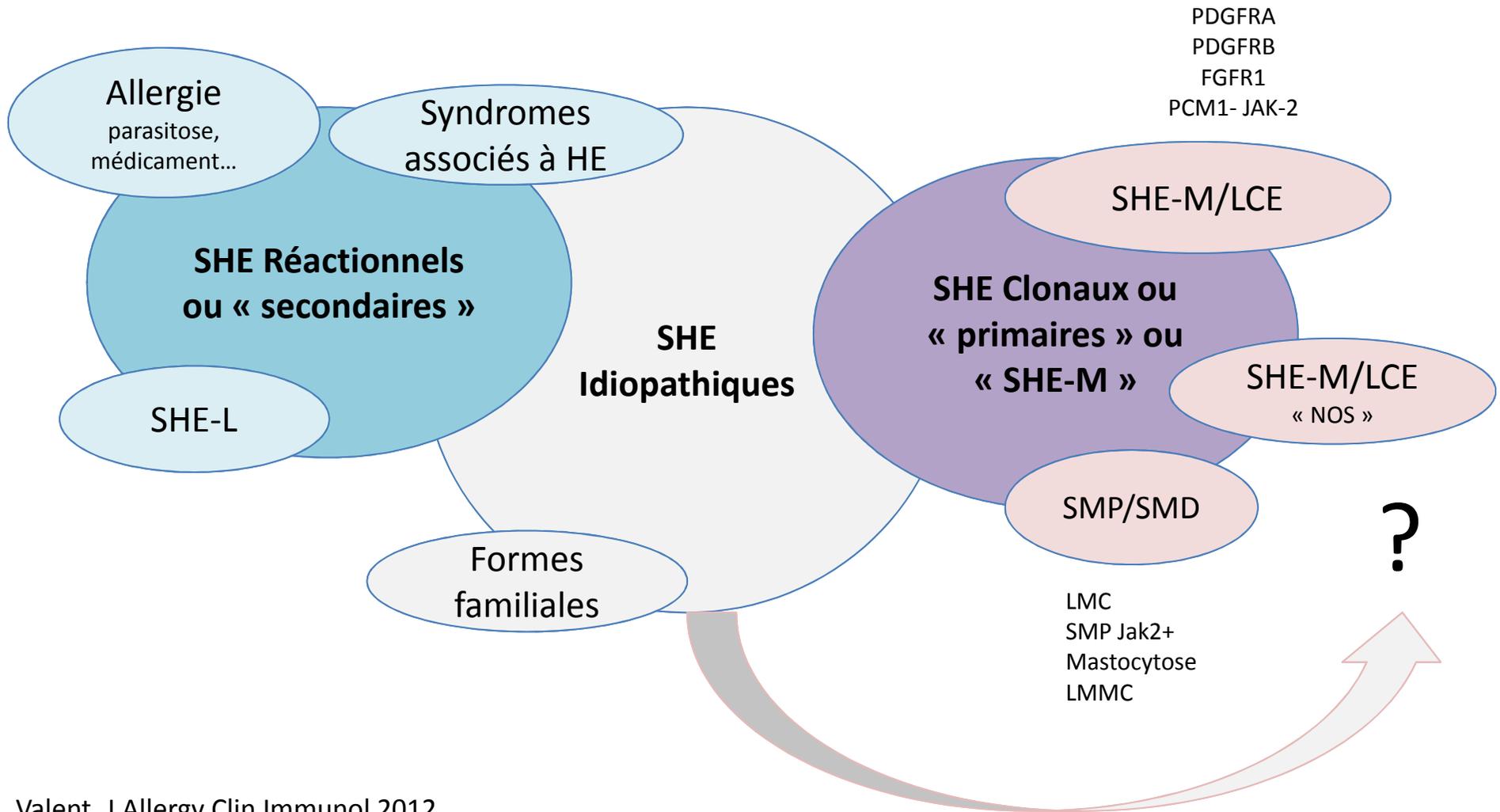
- Leucémies chroniques à PNE
- SMP
- SMD

EOSINOPHILIES « REACTIONELLES »



- Toutes les autres

HE/SHE- Etiologies



Valent, J Allergy Clin Immunol 2012

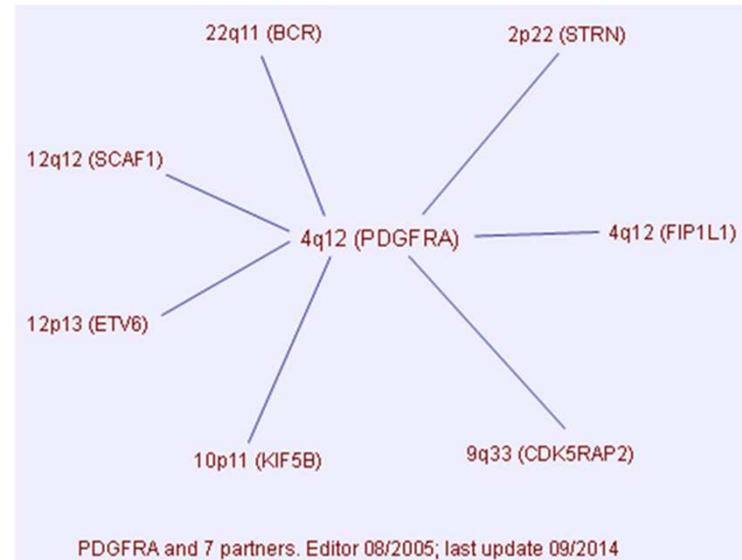
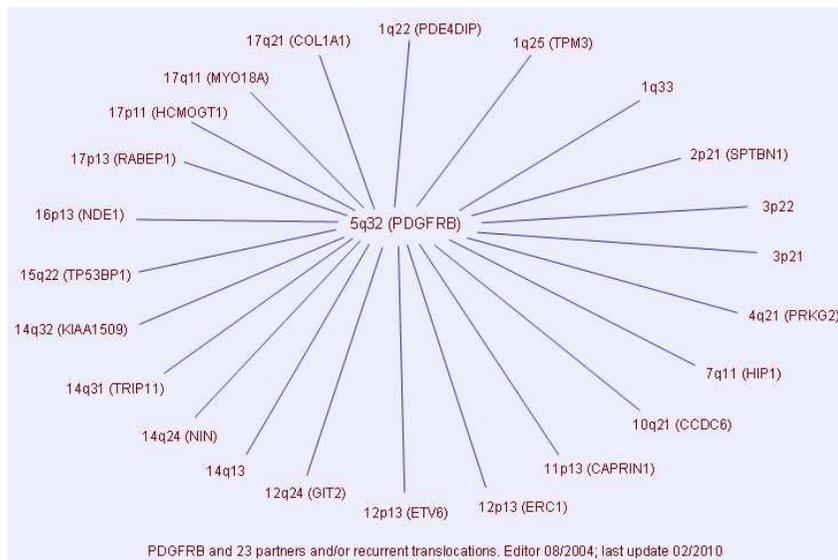
Arber, The 2016 Revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia, Blood 2016

SHE-M ou « clonaux »

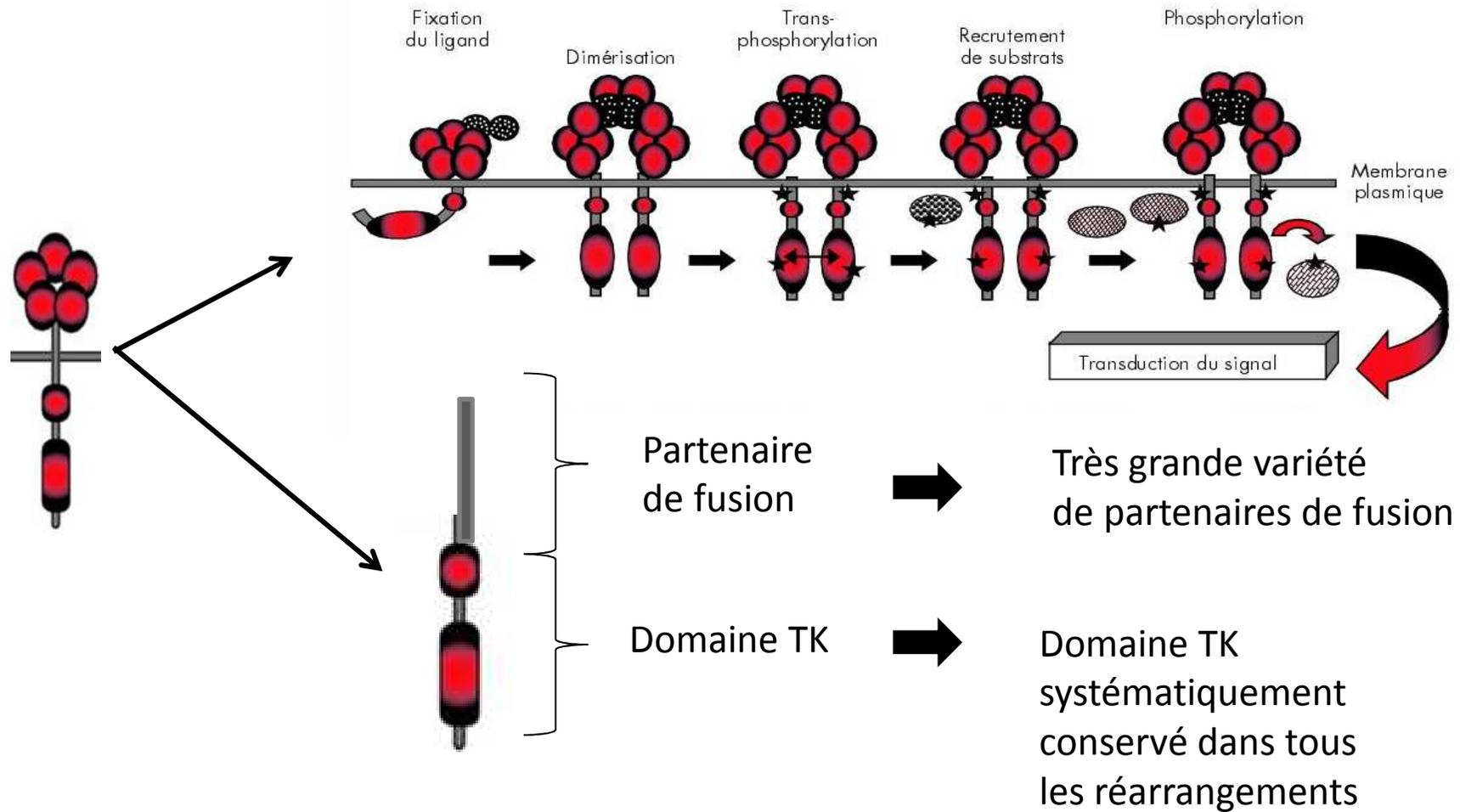
Table 10. Molecular genetic abnormalities in myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia

Disease	Presentation	Genetics	Treatment
<i>PDGFRA</i>	Eosinophilia ↑Serum tryptase ↑Marrow mast cells	Cryptic deletion at 4q12 <i>FIP1L1-PDGFRA</i> , at least 66 other partners	Respond to TKI
<i>PDGFRB</i>	Eosinophilia Monocytosis mimicking CMML	t(5;12)(q32;p13.2) <i>ETV6-PDGFRB</i> , at least 25 other partners	Respond to TKI
<i>FGFR1</i>	Eosinophilia Often presents with T-ALL or AML	Translocations of 8p11.2 <i>FGFR1</i> -various partners	Poor prognosis; do not respond to TKI
<i>PCM1-JAK2</i>	Eosinophilia Rarely presents with T-LBL or B-ALL Bone marrow shows left-shifted erythroid predominance and lymphoid aggregates	t(8;9)(p22;p24.1) <i>PCM1-JAK2</i>	May respond to JAK2 inhibitors

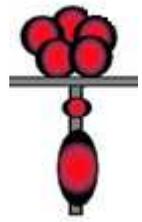
Arber, Blood 2016



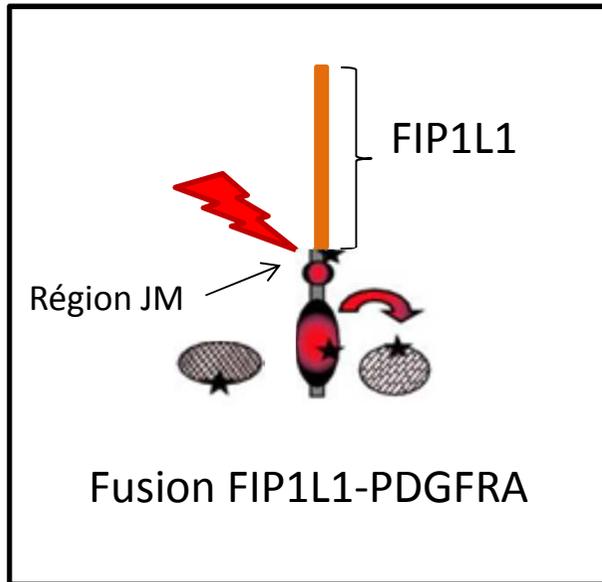
Physiopathologie



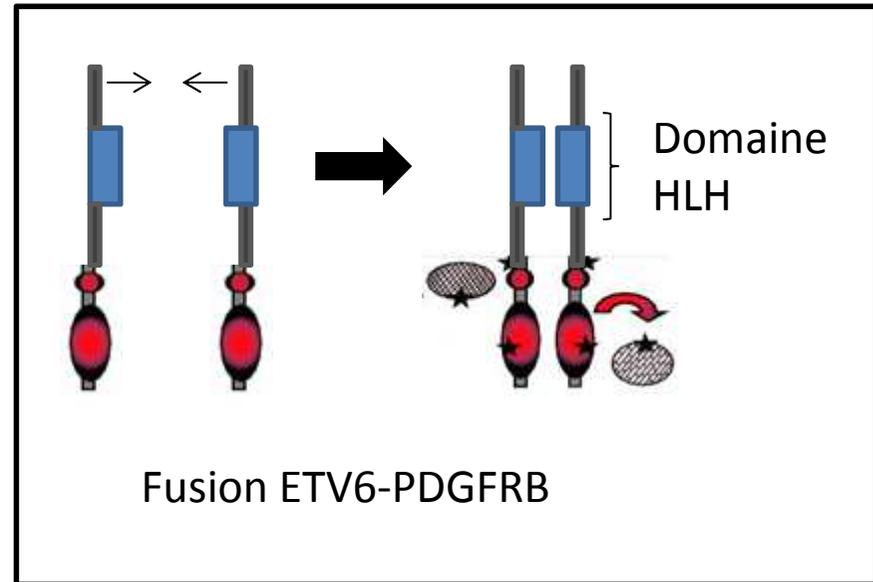
Physiopathologie



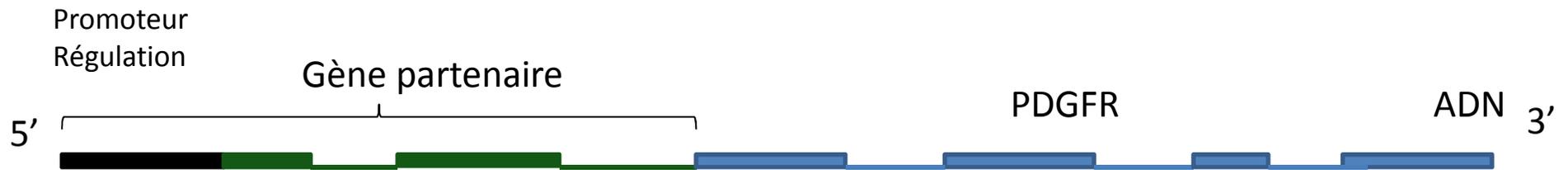
PDGFR



Fusion FIP1L1-PDGFR



Fusion ETV6-PDGFR



Transcription

+++

La fusion du PDGFR soumet le gène de fusion
au profil d'activité et de régulation du partenaire de fusion

=> une modification du niveau d'expression du récepteur à la surface cellulaire

Deux retours d'expérience

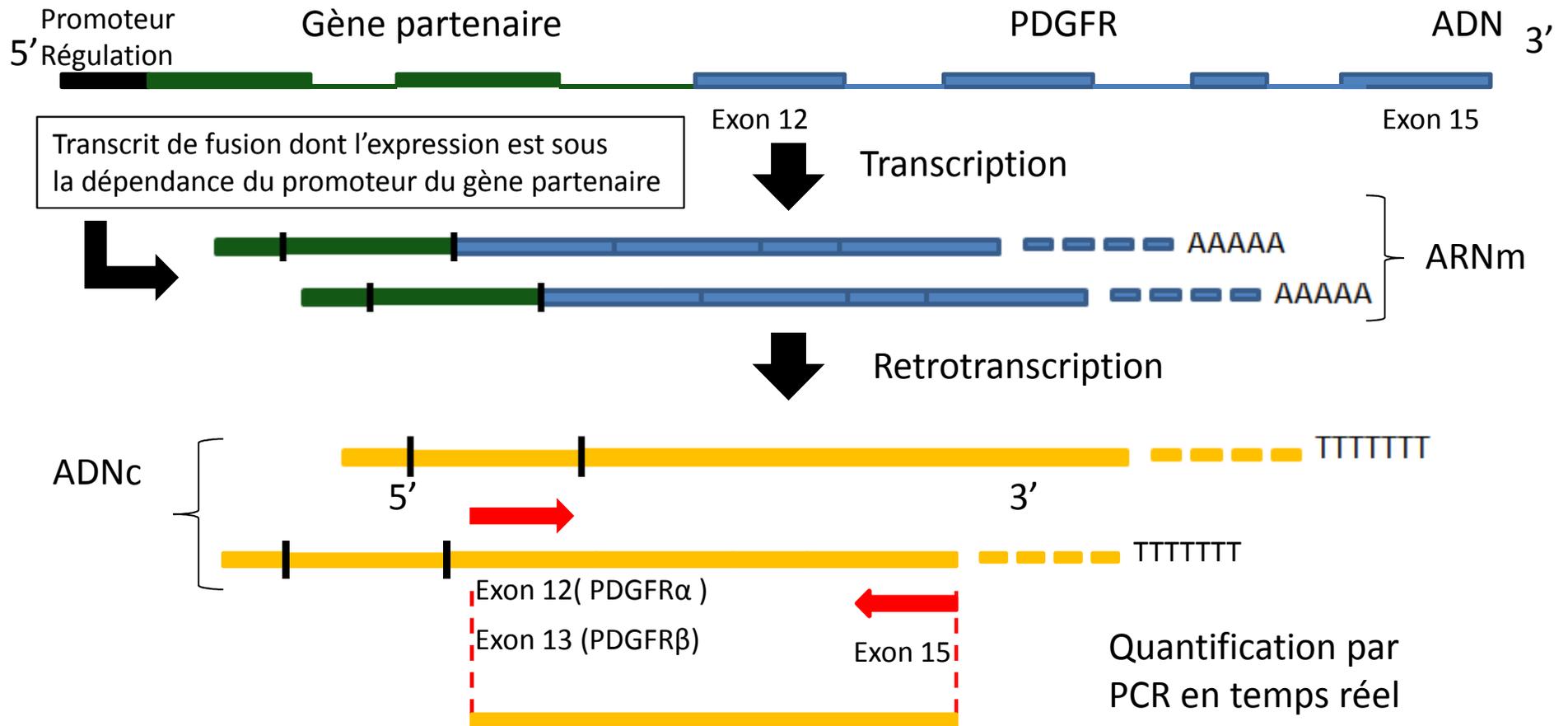
Mise en place d'une PCR générique pour la quantification de la surexpression des régions 3' de *PDGFRA* et *PDGFRB*

Intérêt de la PCR spécifique quantitative *ETV6-PDGFRB* dans le cadre de l'arrêt des ITK

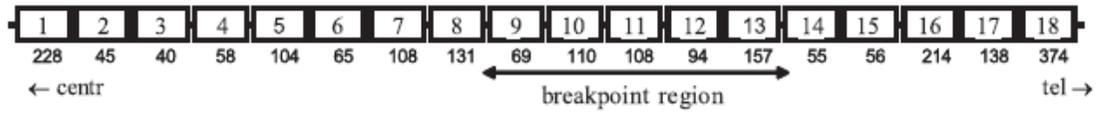
Quantification de la surexpression des *PDGFR*

Hypothèse : La surexpression du gène de fusion serait un indicateur d'une fusion sous-jacente

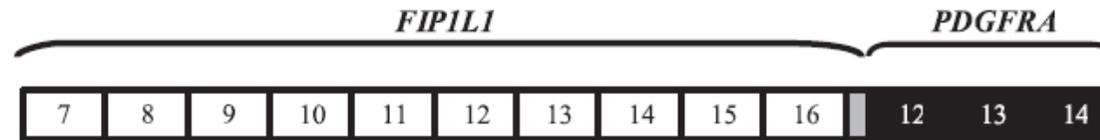
Mesure du niveau d'expression par RT-PCR quantitative



FIP1L1 (4q11-q12)



PDGFRA (4q11-q13)



- A

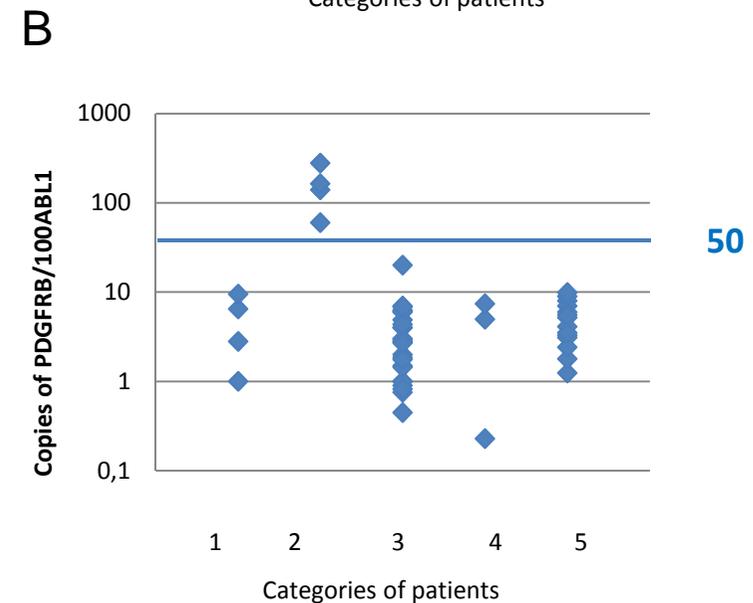
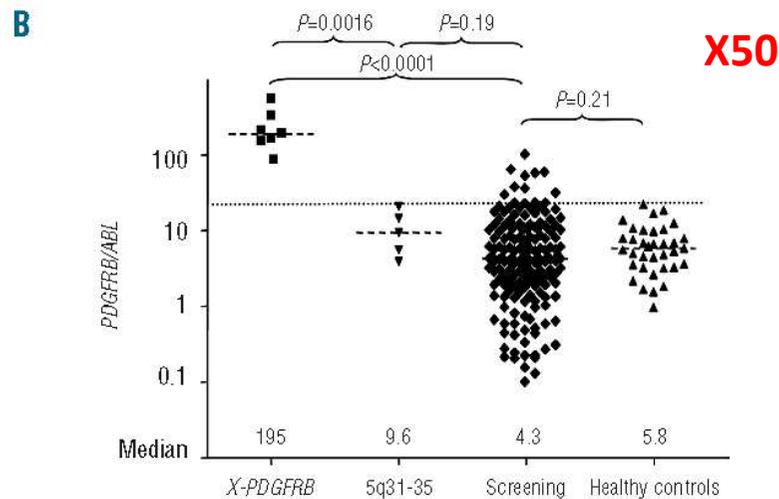
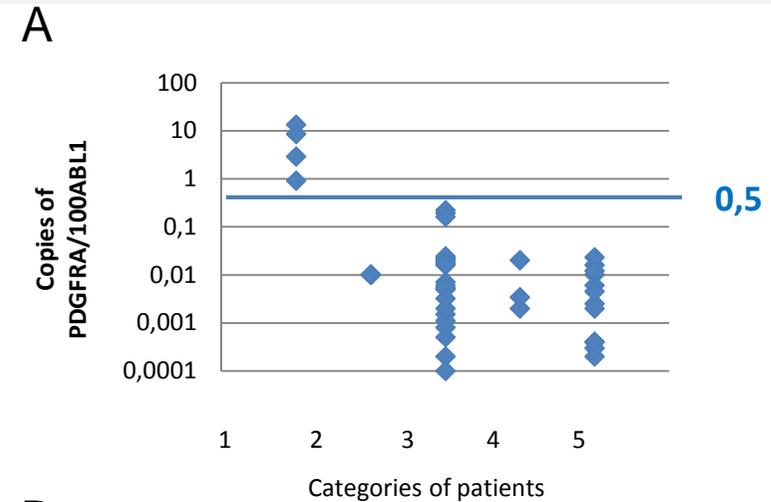
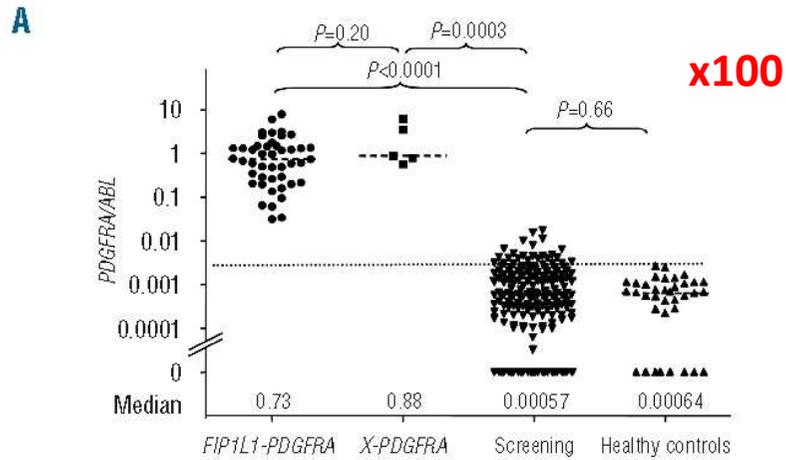
7	8	9	10	11	12		12	13	14
---	---	---	----	----	----	--	----	----	----
- B

7	8	9	10	11		12	13	14
---	---	---	----	----	--	----	----	----
- C

7	8	9	10		12	13	14
---	---	---	----	--	----	----	----
- D

7	8	9		12	13	14
---	---	---	--	----	----	----

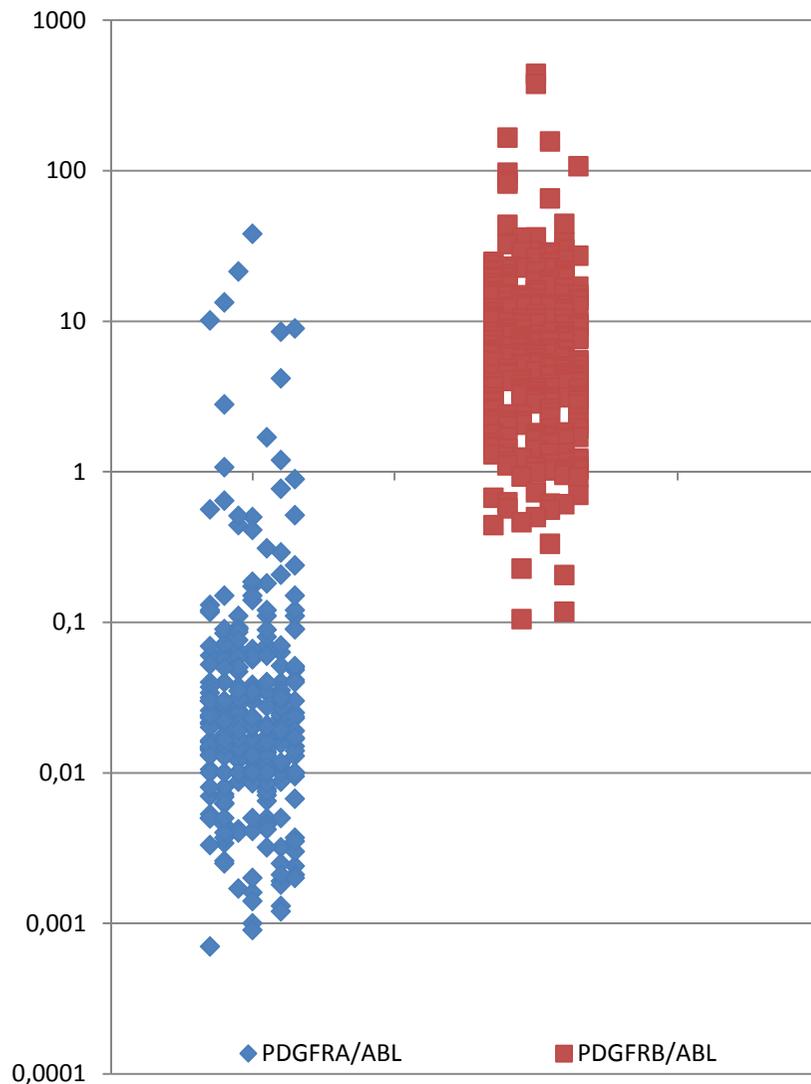
Quantification de la surexpression des *PDGFR* : au diagnostic



Erben *et al*, Haematologica, 2010

group 1 (PDGFR α rearrangement), 2 (PDGFRB rearrangement), 3 (reactive/lymphoid eosinophilia), 4 (Myeloid hyper eosinophilia) or 5 (idiopathic hyper eosinophilia)

Expérience bordelaise au diagnostic depuis 2012



345 demandes entre 2012 et 2018

PDGFRA

0,5 < 7 patients < 1 -> 0 *FIP1L1-PDGFRB*

12 patients > 1 : 8 *FIP1L1-PDGFRB*

1 *BCR-PDGFRB*

1 *t(4;12)(q12;p13)* avec FISH *PDGFRA*

remaniée, PCR *ETV6-PDGFRB* et *CHIC2-ETV6* négatives

2 non documentés (1,07 et 1,68)

PDGFRB

9 patients > 50 : 3 *ETV6-PDGFRB*

5 avec remaniement *PDGFRB* en FISH:

t(5;12)(q33;p13): non *ETV6*

t(5;10)(q33;q21) : *CCND6* confirmé

t(5;14)(q33;q32) : *CCDC88C* ?

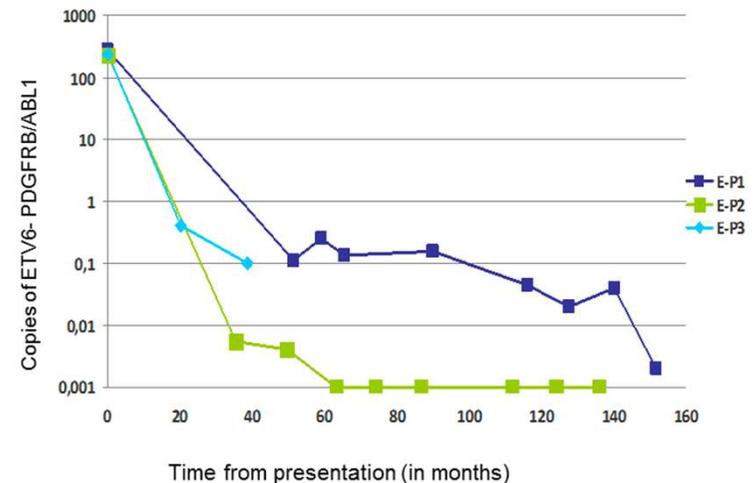
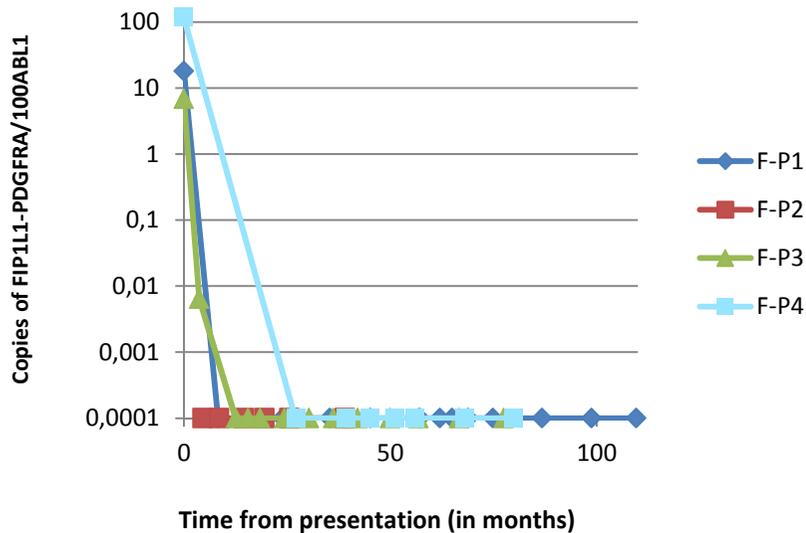
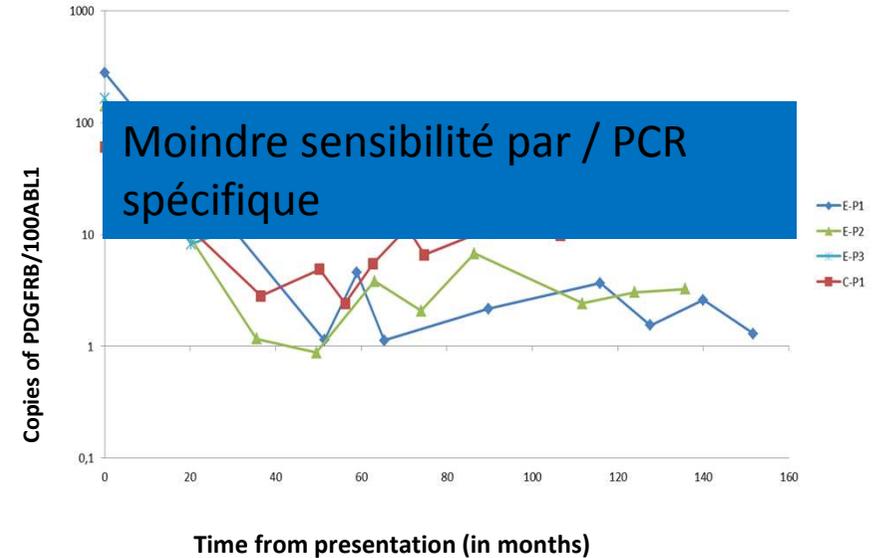
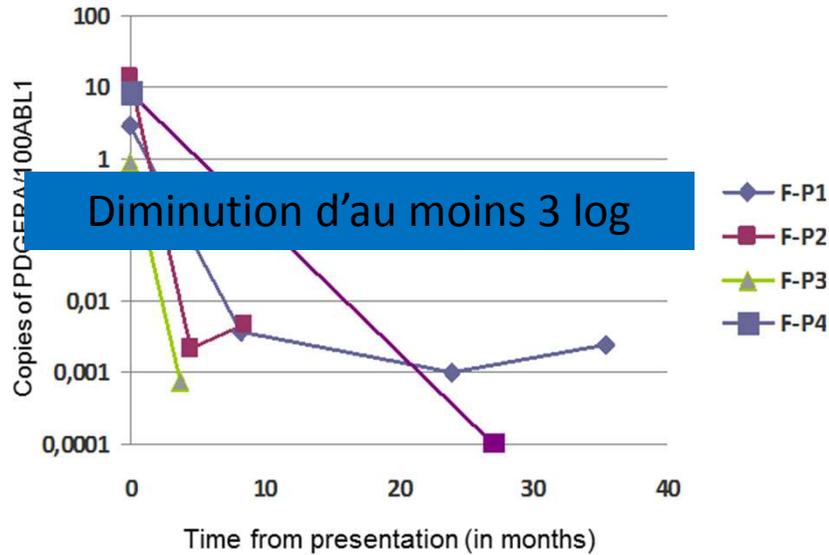
del(5q), *add(12p)*: non *ETV6*

caryo normal, FISH *PDGFRB* remanié

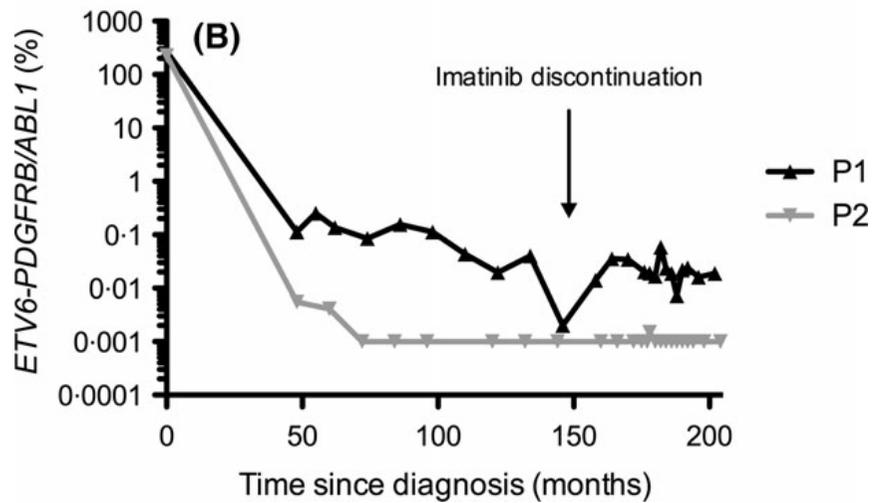
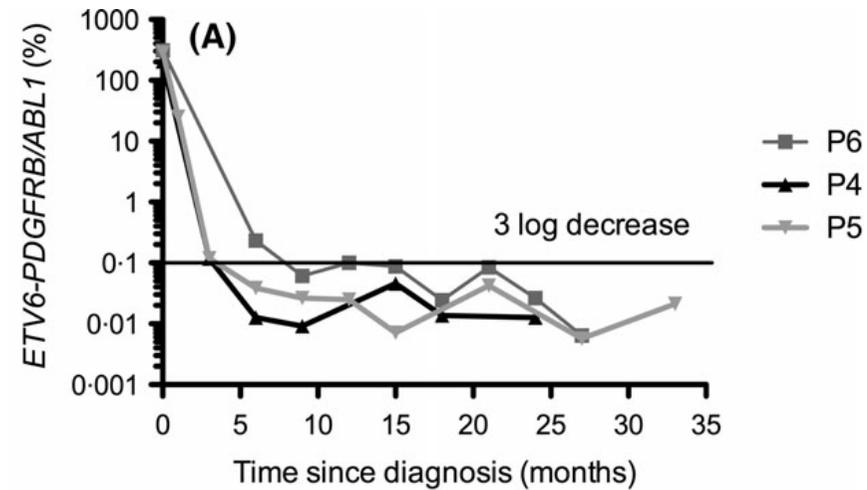
(perte du signal vert distal)

1 non documenté

Quantification de la surexpression des PDGFR : Suivi des patients traités par Imatinib



PCR spécifique quantitative *ETV6-PDGFRB* et Arrêt de traitement



Conclusions

La quantification de la fraction 3' des transcrits *PDGFR* est un outil :

- simple
- non invasif
- peu onéreux

pour détecter les remaniements *PDGFR*.

Elle permet également le suivi moléculaire quantitatif de patients pour qui une PCR quantitative spécifique de transcrit, plus précise et plus sensible, ne peut pas être mise en œuvre.

Patients avec un transcrit *ETV6-PDGFRB* sous Imatinib obtiennent une réponse moléculaire rapide et souvent profonde.

Sous contrôle d'un suivi moléculaire rigoureux, certains patients peuvent stopper leur traitement après avoir obtenu une réponse moléculaire profonde mais pas nécessairement complète.