

## Objet : Guide de juste prescription 2020

Mail de Pierre Sujobert, février 2020 (pré-covid-19)

« Bonjour à tous

Dans le cadre du PRME-K « Rubih 2 » que Claude Preudhomme et Elizabeth Macintyre ont obtenu au nom du GBMHM, la DGOS a demandé de réactualiser le guide de juste prescription des analyses spécialisées en hématologie. Pour cela, Claude et Elizabeth ont organisé une concertation des groupes coopérateurs cliniques, et une réunion de consensus a eu lieu en décembre 2018 pour aboutir au tableau que vous trouverez en PJ.

De l'eau ayant un peu coulé sous les ponts, il nous a semblé important de refaire circuler ce tableau au sein des groupes coopérateurs cliniques et biologiques, pour s'assurer que ce guide est toujours pertinent et consensuel. Voici donc pourquoi vous recevez ce message (en espérant ne pas avoir fait d'erreur sur les président(e)s de chaque groupe, mais l'information n'est pas si simple à trouver). Je vous laisse le soin de transmettre ce travail de validation à vos confrères au sein de chaque groupe : ... »

Relecture :

LAL, LAM : Audrey Bidet, Wendy Cucchini, Marina Lafage, Isabelle Luquet , Christine Terré

LMC : Christine Lefebvre, Marie-Joelle Mozziconacci

Lymphomes : Elise Chapiro, Christine Lefebvre, Dominique Penther

MDS : V Eclache, F Nguyen-Khac

LLC : V Eclache, F Nguyen-Khac

SMP : Chrystèle Bilhou-Nabéra, V Eclache

Myélome : Agnes Daudignon, Wendy Cucchini, Christine Lefebvre

Propositions GFCH : surlignées en jaune

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	SMD	diagnostic	obligatoire	
FISH (recherche anomalies 7, 5, 8, inversion du 3...)	L	si échec de caryotype: recherche de -7 (CEP7); ou si cytologie évocatrice de 5q- ou autre anomalie	cytogénétique	SMD	diagnostic	obligatoire	
Analyse génomique par hybridation génomique comparative (CGH)	R	si échec de culture	cytogénétique	SMD	diagnostic/suivi	optionnel	
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	SMD	suivi	recommandé	
FISH (recherche anomalies 7, 5, 8, inversion du 3...)	L		cytogénétique	SMD	suivi	recommandé	

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	SMD	diagnostic	obligatoire	obligatoire dans tous les cas de SMD et de SMD/SMP mixtes avec ou sans monocytose
FISH (recherche anomalies 7, 5, 8, 17p, 3...)	L	si échec de caryotype: recherche de -7 (CEP7); ou si cytologie évocatrice de 5q- ou autre anomalie	cytogénétique	SMD	diagnostic	obligatoire	si échec refaire si possible un 2ème tentative de caryotype
Analyse génomique par hybridation génomique comparative (CGH)	R	si échec de culture	cytogénétique	SMD	diagnostic/suivi	optionnel	
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	SMD	suivi	obligatoire	si patient non traité, score à réévaluer
FISH (recherche anomalies 7, 5, 8, 17p, 3...)	L	si échec de culture/suivi d'une anomalie	cytogénétique	SMD	suivi	obligatoire	si patient non traité et si échec refaire si possible un 2ème tentative de caryotype

→ Décision finale ?

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Caryotype (sang ou moelle)	L		cytogénétique	LAL B ou T	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche de la translocation t(9;22) par FISH ou de BCR-ABL1 par RT PCR	L		cytogénétique	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	Deux méthodes de détection indépendantes, cytogénétique et moléculaire sont indispensables pour garantir la détection cette anomalie d'impact thérapeutique majeur
Recherche de réarrangement MLL/KMT2A par FISH	L		cytogénétique	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche des transcrits de fusion BCR-ABL1-like classe ABL (impliquant ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, CSFR1) (RNA-seq / RT-PCR / RT-MLPA / FISH)	R	en l'absence d'autre anomalie	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche des délétions d'IKZF1 (BP-PCR pour les délétions intragéniques récurrentes, MLPA ou CGH/SNP-array pour tout type de délétions)	R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche de réarrangement iAMP21 (FISH ou CGH/SNP-array ou MLPA)	L	si enfant	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche des autres transcrits de fusion récurrents (ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, TCF3-HLF, MLL, ZNF384, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, etc) (RNA-seq ou RT-PCR ou RT-MLPA +/- FISH d'orientation)	R	si enfant	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	obligatoire	
Recherche des autres transcrits de fusion récurrents (ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, TCF3-HLF, MLL, ZNF384, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, etc) (RNA-seq ou RT-PCR ou RT-MLPA +/- FISH d'orientation)	R	si adulte	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	recommandé	
Recherche de réarrangement iAMP21 (FISH ou CGH/SNP-array ou MLPA)	R	si adulte	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	recommandé	
Recherche des réarrangements (CRLF2, EPOR...)	R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/ rechute	en évaluation	
Recherche de réarrangements du locus IGH (14q32) (FISH)	L		cytogénétique	LAL B	diagnostic/ rechute	en évaluation	pour confirmer un réarrangement suspecté au caryotype ou détecter un réarrangement IGH invisible au caryotype; les réarrangements 14q32 sont de pronostic intermédiaire à défavorable

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Recherche de gènes/transcrits de fusion BCR-ABL1-like classe ABL (impliquant ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, CSFR1) (RNA-seq / RT-PCR / RT-MLPA / FISH)	L/R	en l'absence d'autre anomalie "classante"	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	
Recherche de réarrangement iAMP21 (FISH ou CGH/SNP-array ou MLPA)	R	si adulte	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	recommandé	
Recherche des autres gènes/transcrits de fusion récurrents (ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, TCF3-HLF, MLL, ZNF384, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, etc) (RNA-seq ou RT-PCR ou RT-MLPA +/- FISH d'orientation)	R	si adulte	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	recommandé	
Recherche de réarrangement iAMP21 (FISH ou CGH/SNP-array ou MLPA)	L	si enfant	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	
Recherche des autres gènes/transcrits de fusion récurrents (ETV6-RUNX1, TCF3-PBX1, TCF3-HLF, MLL, ZNF384, CRLF2, JAK2, MEF2D, PAX5, etc) (RNA-seq ou RT-PCR ou RT-MLPA +/- FISH d'orientation)	R	si enfant	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	
Recherche des délétions d'IKZF1 (BP-PCR pour les délétions intragéniques récurrentes, MLPA ou CGH/SNP-array pour tout type de délétions)	R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	
Recherche des réarrangements (CRLF2, EPOR...)	L/R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	en évaluation	
Analyse génomique par single nucleotid polymorphism (SNP) array	L/R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	en évaluation	
Recherche de réarrangement MLL/KMT2A par FISH	L		cytogénétique	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	
Recherche de réarrangements du locus IGH (14q32) (FISH)	L		cytogénétique	LAL B	diagnostic/rechute	recommandé	commentaire enlevé
Recherche de la translocation t(9;22) par FISH ou de BCR-ABL1 par RT PCR	L		cytogénétique et biologie moléculaire	LAL B	diagnostic/rechute	obligatoire	Deux méthodes de détection indépendantes, cytogénétique et moléculaire sont indispensables pour garantir la détection de cette anomalie d'impact thérapeutique majeur
Caryotype (sang ou moelle)	L	moelle préférable au sang	cytogénétique	LAL B ou T	diagnostic/rechute	obligatoire	

# LAM

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation
FISH MLL	L	si pas d'anomalies spécifiques	cytogénétique	LAM	diagnostic	obligatoire
FISH 12p (Nup98)	R	si caryotype normal	cytogénétique	LAM	diagnostic	recommandé
Recherche d'une inversion du chromosome 3 ou d'une t(3;3) par FISH ou d'une surexpression du gène EVI1 (MECOM) par RT-qPCR	R	si échec du caryotype	cytogénétique	LAM	diagnostic	recommandé
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	LAM	diagnostic/ rechute	obligatoire
Caryotype +/- FISH si anomalie au diag	L		cytogénétique	LAM	suivi	optionnel

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation
Identification du partenaire de MLL (gène/transcrit MLL-X)	R	si FISH /caryotype positif	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
Recherche de rearrangement 12p/ETV6 (FISH ,RT-MLPA,...)	L	si anomalie 12p ou si pas d'anomalies spécifiques au caryotype	cytogénétique	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire chez l'enfant / recommandé adulte
Recherche de délétion 5q et de monosomie 7 par FISH	L	si échec du caryotype	cytogénétique	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
Détection des gènes/transcrits de fusion AML1-ETO, CBFβ-MYH11 ou PML-RARA (FISH, RT-PCR,...)	L/R	si échec du caryotype ou discordance cytologie/cytogénétique	cytogenetique ou biologie moléculaire	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
Recherche d'une inversion du chromosome 3 ou d'une t(3;3) par FISH	L	si échec du caryotype ou discordance cytologie/cytogénétique	cytogénétique	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
FISH MLL	L	si pas d'anomalies spécifiques	cytogénétique	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
Recherche de rearrangement NUP98 (FISH ,RT-MLPA,...)	L/R	si pas d'anomalies spécifiques au caryotype	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAM	diagnostic/rec hute	recommandé/ obligatoire chez l'enfant
Recherche du gène/transcrit de fusion ETO2/GLIS2 (FISH , RT-MLPA, ...)	L/R	si pas d'anomalies spécifiques au caryotype (en particulier M7)	cytogénétique ou biologie moléculaire	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire chez l'enfant
Etude pan-génomique CGH, SNP	R		cytogénétique ou biologie moléculaire	LAM	diagnostic	en évaluation
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	LAM	diagnostic/rec hute	obligatoire
Caryotype +/- FISH si anomalie au diag	L		cytogénétique	LAM	suivi	optionnel

## LAM : version « ultime » ?

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	LAM	diagnostic/rechute	obligatoire
FISH MLL si pas d'anomalies spécifiques	L	si pas d'anomalies spécifiques	cytogénétique	LAM	diagnostic	obligatoire
recherche de la translocation t(8;21) par FISH/ des transcrits de fusion AML1-ETO par RT-PCR	L	si échec du caryotype ou discordance cytologie/cytogénétique	cytogénétique	LAM	diagnostic	obligatoire
recherche de l'inv(16) par FISH/ des transcrits de fusion CBFβ-MYH11 par RT-PCR	L	si échec du caryotype ou discordance cytologie/cytogénétique	cytogénétique	LAM	diagnostic	obligatoire
recherche de la translocation t(15;17) par FISH/ des transcrit de fusion PML-RARA par RT-PCR	L	si cytologie évocatrice ou douteuse	cytogénétique	LAM	diagnostic	obligatoire
FISH 12p, Nup98	R	si caryotype normal	cytogénétique	LAM	diagnostic	recommandé
Recherche d'une inversion du chromosome 3 ou d'une t(3;3) par FISH ou d'une surexpression du gène EVI1 (MECOM) par RT-qPCR	R	si échec du caryotype	cytogénétique	LAM	diagnostic	recommandé
Caryotype +/- FISH si anomalie au diag	L		cytogénétique	LAM	suivi	optionnel

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Recherche des transcrits de fusion BCR-ABL (sang) par RT-PCR	L		cytogénétique ou biologie moléculaire	LMC	diagnostic obligatoire		le test doit pouvoir identifier tous les transcrits, même rares
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	LMC	diagnostic obligatoire		
Recherche de la translocation t(9;22) par FISH	L	si échec de caryotype, Phi Masqué ou translocation variante ou absence de transcrit en RT-PCR	cytogénétique	LMC	diagnostic obligatoire		
Caryotype (moelle)	L	selon les recommandations ELN 2020	cytogénétique	LMC	suivi	optionnel*	*(i) il est possible de réaliser un caryotype pour détecter des anomalies clonales non Phi (ii) le caryotype est obligatoire en cas de suspicion de transformation/accélération
Recherche de la translocation t(9;22) par FISH	L		cytogénétique	LMC	suivi		inutile sauf si c'est la seule technique qui permet de suivre le réarrangement BCR-ABL
Caryotype (moelle)	L		cytogénétique	LMC	suivi après arrêt de traitement	inutile	

# Lymphomes

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation
Analyse moléculaire: Identification d'anomalies structurales de valeur diagnostique forte (par PCR, FISH)	L	si doute diagnostique	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	obligatoire
Caryotype (biopsie tumorale)	L	si doute diagnostique ou indication particulière, en deuxième intention	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	recommandé
SNP array (biopsie tumorale)	R	si doute diagnostique	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	recommandé
FISH (biopsie tumorale)	L/R	si doute diagnostique	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	recommandé
FISH (biopsie tumorale)	L/R	si suspicion de lymphome de Burkitt / suspicion de lymphome "double hit" ou "triple-hit"	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	obligatoire
Caryotype (sang ou moelle ou liquide biologique)	L	si absence de diagnostic anatomopathologique ET si envahissement	cytogénétique	Lymphome	diagnostic ou rechute	obligatoire

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation
Complément d'analyse en cytogénétique : caryotype et/ou FISH et/ou RT-PCR cycline D1	L	si score de Matutes inférieur ou égal à 3	cytogénétique	LLC	diagnostic	obligatoire
FISH 17p13 et 11q22	L	si traitement envisagé	cytogénétique	LLC	diagnostic	obligatoire
FISH 12, 13q14	L	si traitement envisagé	cytogénétique	LLC	diagnostic	obligatoire selon les recommandations européennes
FISH 2p, 6q, 8p, 8q, IGH, autres en fonction du caryotype	L	si traitement envisagé	cytogénétique	LLC	diagnostic	en évaluation
Caryotype (sang)	L	si traitement envisagé	cytogénétique	LLC	diagnostic / rechute	fortement recommandé
FISH 17p13	L	si absente avant traitement	cytogénétique	LLC	rechute	obligatoire
Caryotype (sang)	L		cytogénétique	LLC	rechute	recommandé
FISH sondes supplémentaires : 2p, 6q, 8p, 8q, IGH, autres	L	en fonction du caryotype	cytogénétique	LLC	rechute	en évaluation

# myélome

Caryotype*		*caryotype possible pour leucémie à plasmocytes	cytogénétique	myélome	diagnostic	inutile
FISH sur moelle totale			cytogénétique	myélome	diagnostic	inutile
FISH del(17p) sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique	myélome	diagnostic/ 1ère rechute	obligatoire
FISH 1p32/1q sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique	myélome	diagnostic/ 1ère rechute	obligatoire
FISH t(11;14) ou RT-CCND1 sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique ou biologie moléculaire	myélome	diagnostic/ 1ère rechute	obligatoire
FISH t(4;14) ou RT IGH-MMSET sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique ou biologie moléculaire	myélome	diagnostic/ 1ère rechute	obligatoire
FISH t(14;16) t(14;20) sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique	myélome	diagnostic/ 1ère rechute	optionnel
FISH MYC (8q24) sur plasmocytes triés	L/R		cytogénétique	myélome	rechute	optionnel
FISH del(13) sur plasmocytes triés			cytogénétique	myélome	diagnostic	inutile
Evaluation de la ploïdie (CMF, QMPSF, Feulgen, FISH, cytogénétique)			cytogénétique ou biologie moléculaire	myélome	diagnostic	inutile

analyse	Analyse à réaliser en local (L), ou référent (R)	condition	secteur	pathologie	phase de la maladie	niveau de recommandation	remarque
Caryotype (sang ou moelle)	L	si patient éligible à l'allogreffe	cytogénétique	myélofibrose primitive	diagnostic	obligatoire	sur sang -culture 48h en présence de G-CSF
Caryotype (sang ou moelle)	L	si patient non éligible à l'allogreffe	cytogénétique	myélofibrose primitive	diagnostic	recommandé	sur sang -culture 48h en présence de G-CSF
Recherche des transcrits de fusion BCR-ABL1	L	à faire si hyperleucocytose / thrombocytose	cytogénétique ou biologie moléculaire	myélofibrose primitive	diagnostic	obligatoire	
Caryotype (sang ou moelle)	L	pour évaluer la réponse au traitement ou en post-allogreffe	cytogénétique	myélofibrose primitive	suivi	optionnel	
Caryotype (moelle)	L	si JAK2 V617F/exon 12 négatif et forte présomption de SMP (EPO normale ou basse...)	cytogénétique	Polyglobulie de Vaquez	diagnostic	recommandé	
Caryotype (sang ou moelle)	L		cytogénétique	SMP atypique	diagnostic	obligatoire	
<b>Recherche d'anomalies du 7 et trisomie 8 par FISH</b>	<b>L</b>	<b>si échec du caryotype</b>	<b>cytogénétique</b>	<b>SMP atypique</b>	<b>diagnostic</b>	<b>recommandé</b>	
Caryotype (sang ou moelle)	L	pour évaluer la réponse au traitement	cytogénétique	SMP atypique	suivi	optionnel	
Caryotype (sang ou moelle)	L	si suspicion d'évolution hématologique	cytogénétique	SMP atypique	suivi	<b>obligatoire</b>	
Recherche de la translocation t(9;22) par FISH ou de BCR-ABL1 par RT PCR	L	le test doit pouvoir identifier tous les transcrits, même rares	cytogénétique ou biologie moléculaire	Thrombocytémie essentielle	diagnostic	obligatoire	
Caryotype (moelle)	L	pour éliminer syndrome 5q- si présentation atypique (anémie, macrocytose)	cytogénétique	Thrombocytémie essentielle	diagnostic	recommandé	