

Réunion FroGG LAL
du 09/06/2026

Liste de présence

Presentateurs (7)		
BC	BORIE Claire	
CL	CHAT Laureen	
CW	CUCCUINI Wendy	
HL	Hadjer LAZGA	
KR	KIM Rathana	
RJ	RENARD Julie (SLS)	
TG	TUEUR Giulia	
Participants (21)		
	GUERMOUCHE Helene	
BR	Bénédicte Ribourtout	
BZ	Bryan Z	
EL	Elodie LAHARANNE	
F	Faten	
GS	GIMELLI Stefania	
HG	Hippolyte GUERINEAU	
HS	HUEBER Sarah	
JC	Jasmine Chauzeix	
LC	L Cottin	
MC	Marie Agnes RAME COLLON...	
ML	MARINA LAFAGE	
MR	Maxime Roubinet	
NN	NADAL Nathalie	
NG	Nathalie Gachard	
PJ	Pouw Schoumans Jacqueline	
RL	RIGOLLET Lauren	
RC	ROCHE-LESTIENNE Catherine	
SG	Soler Gwendoline	
SV	STATHAKI FERREIRO Elissavet...	
TS	TOUJANI Saloua	...

Réunion sous-groupe FrOGG Du 09/06/2026

CAS DE LAL-B AVEC REMANIEMENT *IGH::ZEB2*

HISTOIRE DE LA MALADIE

- Mme MM, 31 ans
- Depuis deux semaines : AEG, sueurs nocturnes, perte de 5kg en un mois, douleurs osseuses et syndrome hémorragique à type d'épistaxis
- Bilan sanguin réalisé en ville : découverte de bi-cytopénie
- Hospitalisation en hématologie

BILAN SANGUIN

HEMATOLOGIE - CYTOLOGIE

Numération

Leucocytes	x10 ⁹ /L	7.47	4-10
Hématies	x10 ¹² /L	2.98	- 4-5.2
Hémoglobine	g/dL	7.0	- 12-
I6			
Hématocrite	%	21.6	- 35-47
VGM	fL	72.5	- 80-100
TCMH	pg	23.5	- 27-32
CCMH	g/dL	32.4	32-
36.5			
IDR	%	22	+ 10-16
Réticulocytes	%	3.09	
Réticulocytes	x10 ⁹ /L	92.08	25-
100			
Ret-He	pg	22.00	
Plaquettes	x10 ⁹ /L	67	- 150-
400			
Plaquettes morpho...		Absence d'amas plaquettaire.	

Formule Sanguine

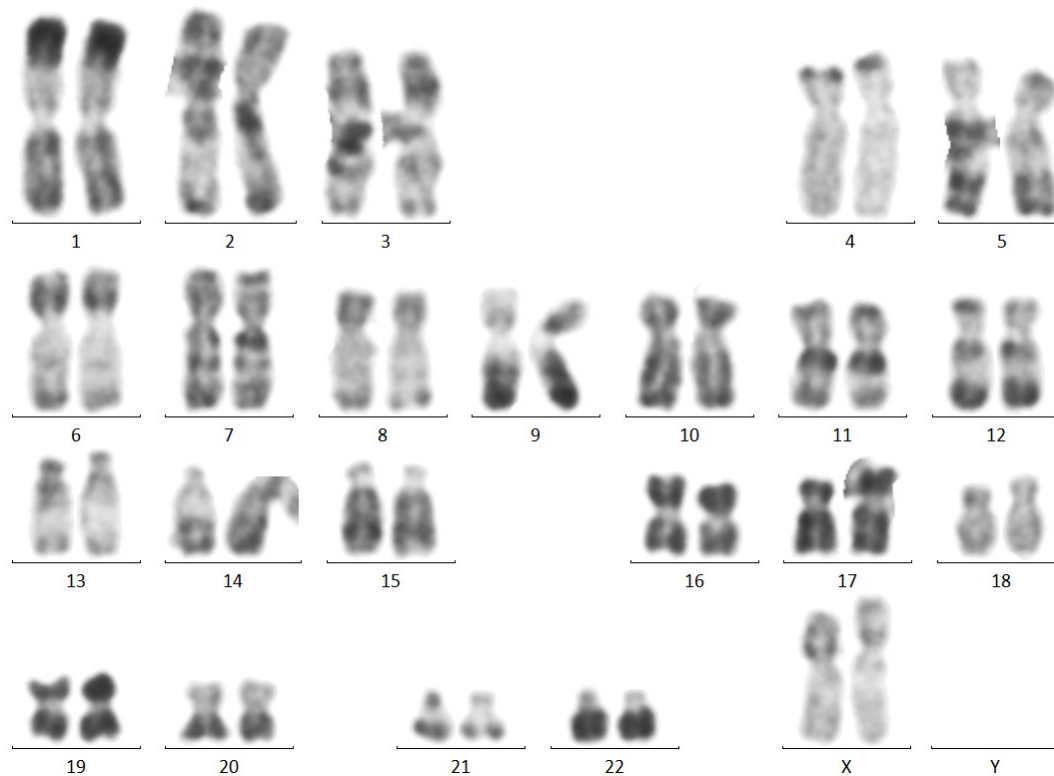
Polynucléaires ne...	² %	65.0	
Polynucléaires ne...	² x10 ⁹ /L	4.86	1.5-7
Polynucléaires éo...	³ %	1.0	
Polynucléaires éo...	³ x10 ⁹ /L	0.07	0-0.5
Polynucléaires ba...	⁴ %	0.0	
Polynucléaires ba...	⁴ x10 ⁹ /L	0.00	0-0.2
Lymphocytes	%	14.0	
Lymphocytes	x10 ⁹ /L	1.05	- 1.5-4
Monocytes	%	4.0	
Monocytes	x10 ⁹ /L	0.30	0.2-1
Blastes	%	7.0	
Blastes	x10 ⁹ /L	0.52	
Myélocytes	%	3.0	
Myélocytes	x10 ⁹ /L	0.22	
Métamyélocytes	%	6.0	
Métamyélocytes	x10 ⁹ /L	0.45	
Erythroblastes	%	5.1	+ <1

BILAN MÉDULLAIRE : CYTOLOGIE & CMF

- Le myélogramme : moelle de richesse normale sans mégacaryocytes, sans signes de dysplasie. Présence de 80% de blastes lymphoïdes de taille hétérogène sans granulations, aspect en faveur d'une LAL.
- CMF sur le sang : présence d'une population d'origine lymphoïde B : CD45+dim, CD34+, CD19+, CD10+, CD22+, intraCD22+, intra mu+/-, intra TdT+/-, CD33-, CD73-, CD66c-, CD25-, CD20-, CD38+/-
- CMF moelle : pas de matériel

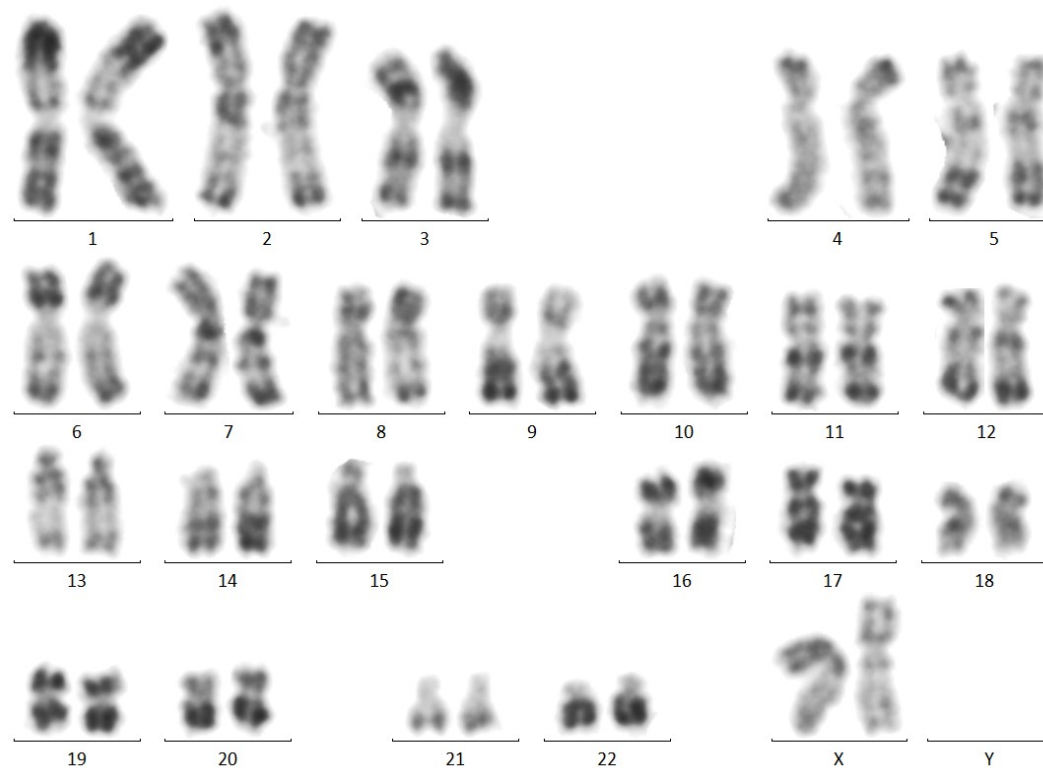
BILAN MÉDULLAIRE : CYTOGÉNÉTIQUE

- Sang : culture 24h, 7% de blastes : 46,XX[28]



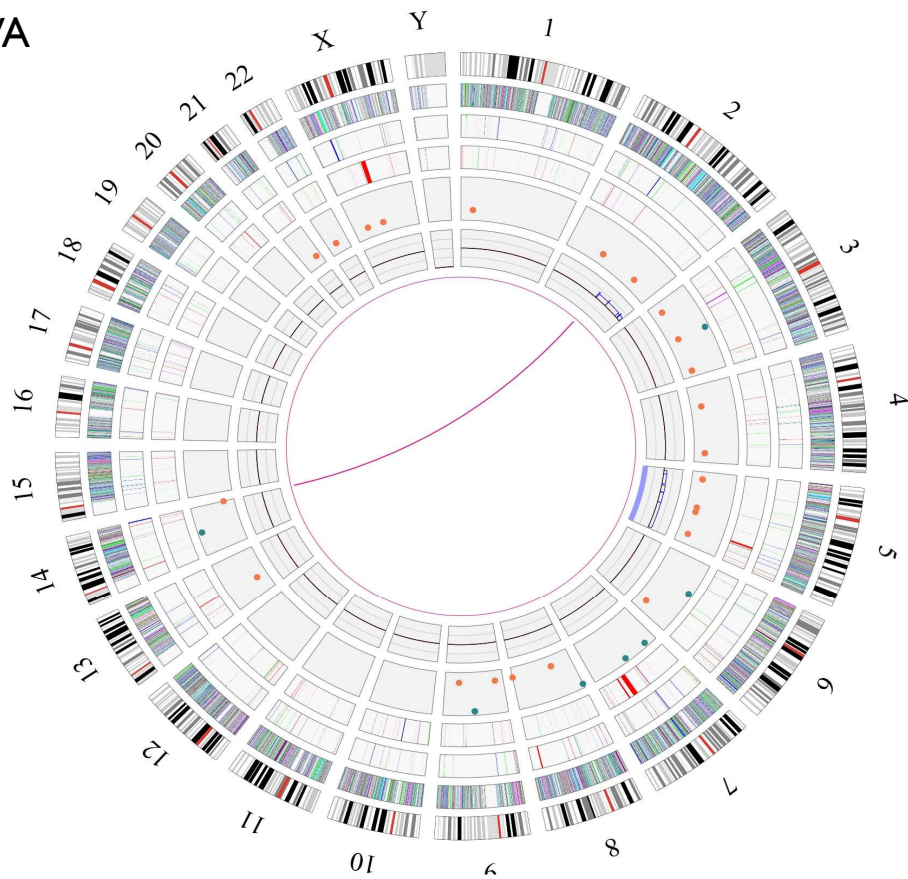
BILAN MÉDULLAIRE : CYTOGÉNÉTIQUE

- Moelle : culture 24h, 64% de blastes : 46,XX[25]. nuc ish (KMT2A)x2[200]

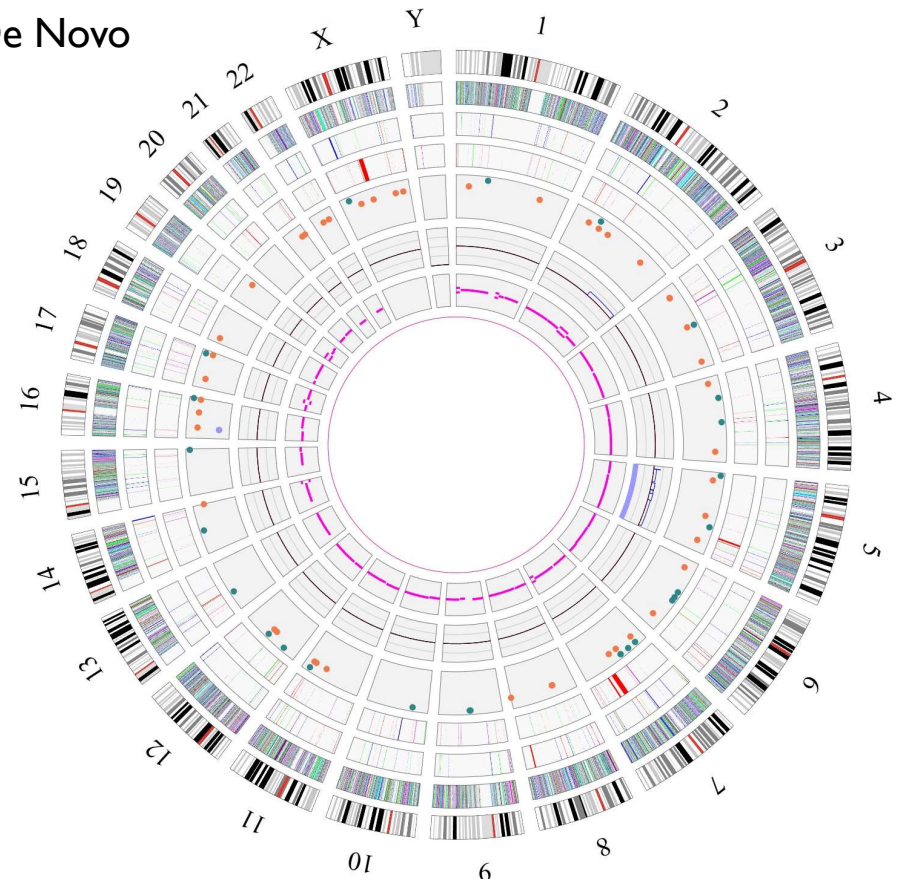


BILAN MÉDULLAIRE : CYTOGÉNÉTIQUE

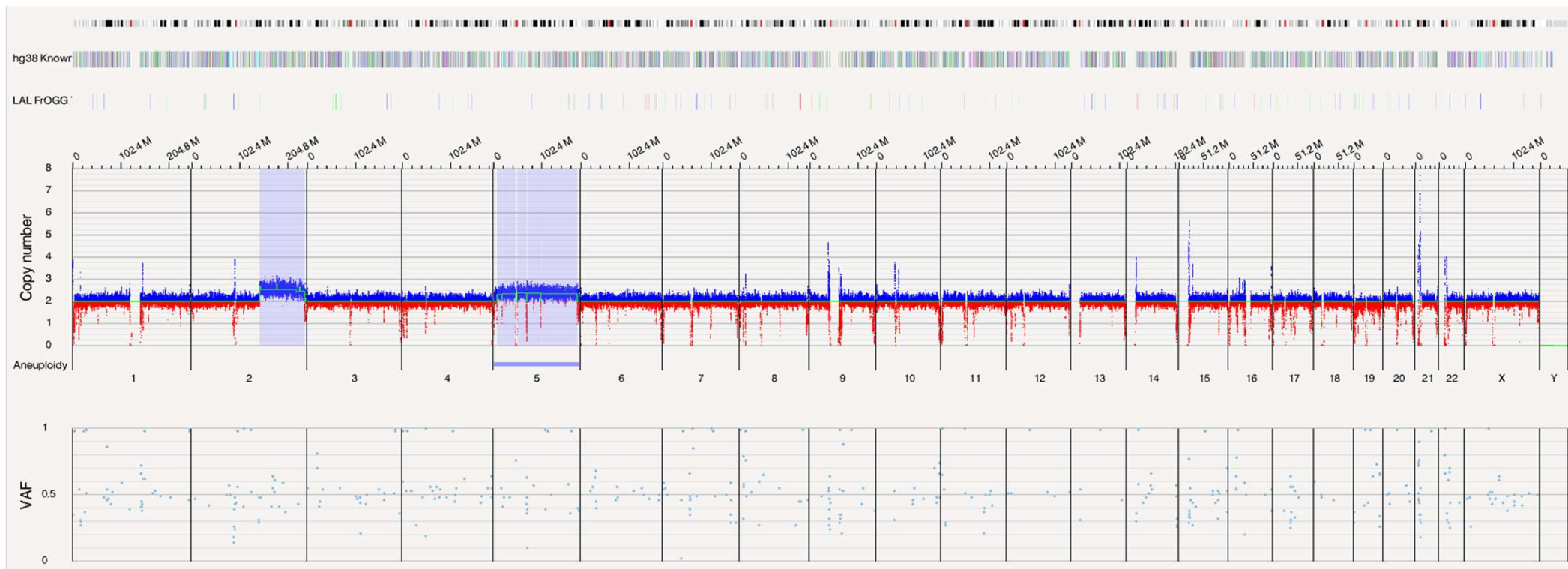
RVA

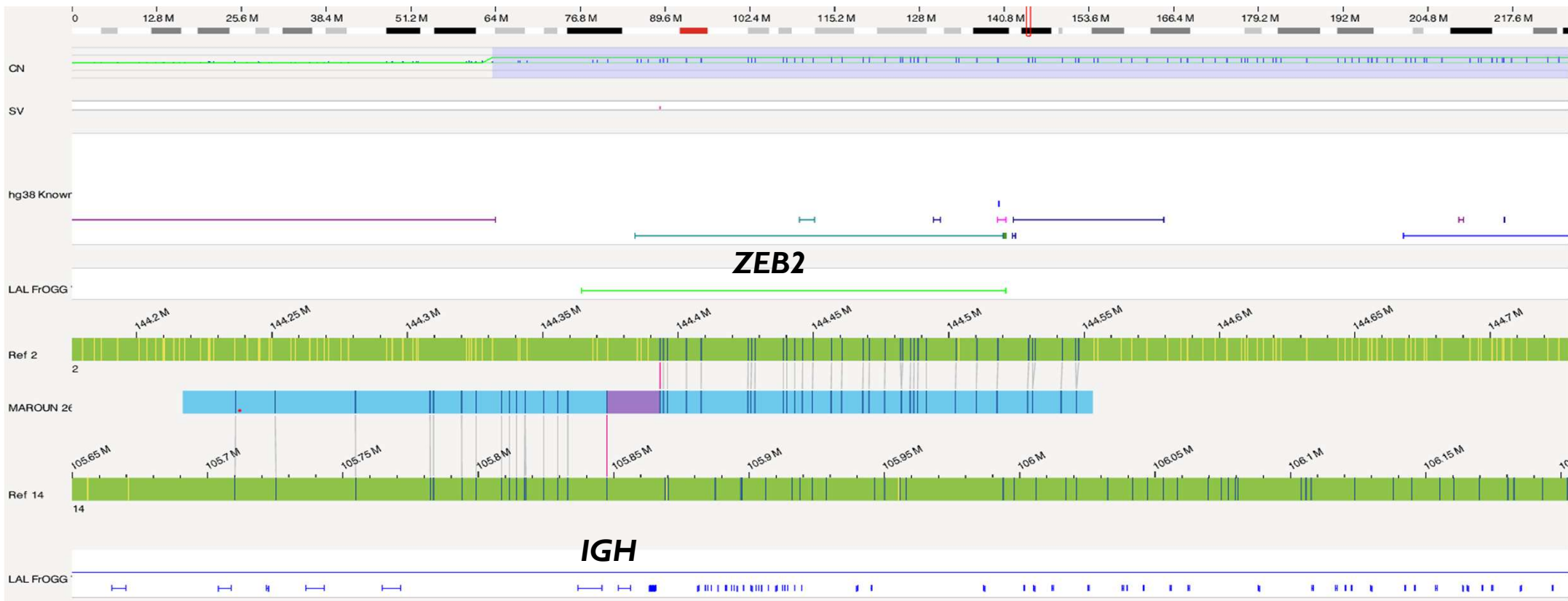


De Novo

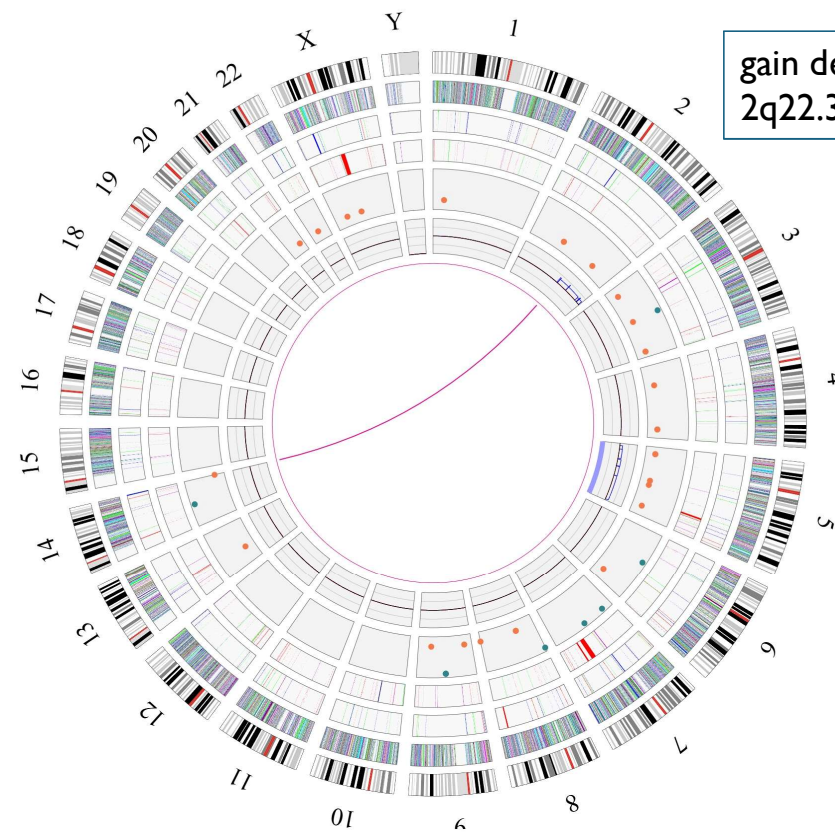


BILAN MÉDULLAIRE : CYTOGÉNÉTIQUE





Conf 0,66 ; VAF 0,26



gain de 95Mb de la région
2q22.3-2q37.3

trisomie 5

délétion de 2.8Mb en 9p22.1p21.3 emportant
les gènes *MTAP*, *MLLT3*, *CDKN2A/B*

der(14) par translocation de ce gain
sur le bras long d'un chromosome 14,
entraînant une fusion *IGH::ZEB2*

délétion de 41Kb en 13q14.11
emportant les exons 1&2 du gène
ELF1

- Au total, profil en faveur d'une LAL-B avec réarrangement *IGH::ZEB2*

BILAN MÉDULLAIRE : BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- RT-MLPA : pas de transcrits récurrents (16% d'infiltration)
- Pas de délétion d'*IKZF1*
- Présence de plusieurs réarrangements clonaux *IG/TCR*
- NGS : Profil moléculaire de LAL-B avec mutation de *ZEB2*

Chr.	Gène	Région de gène	Anomalie (c.)	Anomalie (p.)	Fréquence allélique	Commentaire
12	KRAS (NM_004985)	Exon 02	c.G194T	p.S65I	2%	Mutation faux-sens non récurrente mais délétère d'après les outils de prédiction bio-informatiques
17	SUZ12 (NM_015355)	Exon 15	c.A1814G	p.D605G	3%	Mutation faux-sens non récurrente mais délétère d'après les outils de prédiction bio-informatiques
02	ZEB2 (NM_014795)	Exon 10	c.A3113G	p.H1038R	9%	Mutation faux-sens hotspot

- Analyse limitée par la faible infiltration blastique du prélèvement (16%)

BILAN MÉDULLAIRE : BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

- RNAseq : mise en évidence d'une fusion *IGH::ZEB2*. L'étude de la classification transcriptomique par l'algorithme AllCatchR2 classe la maladie dans le groupe « CEBP/ZEB-alt», sous-groupe moléculaire rare et encore en cours de caractérisation.

Provisional entities in B-ALL

Subtype	Frequency	Genomics
<i>ETV6::RUNX1</i> -like	<5%, mostly children; worse prognosis than <i>ETV6::RUNX1</i>	Fusions or CNAs in ETS family genes including <i>ETV6</i> , <i>FUS</i> and also <i>IKZF1</i> ; some cases harbor germline loss-of-function <i>ETV6</i> mutations
<i>PAX5</i> altered (<i>PAX5</i> alt)	10% of children and adults	Various mutations (especially compound heterozygosity for R38;R140), intragenic amplifications, and non-kinase fusions (<i>ETV6</i> most common); <i>CDKN2A</i> co-mutations common
<i>ZEB2</i> H1038R/ <i>IGH::CEBPE</i>	< 1%	<i>ZEB2</i> H1038R or <i>IGH::CEBPE</i> ; Frequent <i>NRAS</i> mutations (50%), <i>LMO1</i> upregulation and downregulation of <i>SMAD1</i> and <i>BMP2</i>

Duffield et al. 2023

PRISE EN CHARGE : INCLUSION DANS LE GRAALL B

- Pré-phase par Prednisolone pendant 7 jours
- Induction
 - Vincristine 2,00mg J1, J8, J15, J22
 - Daunorubicine 92,50mg J1, J2, J3
 - Cyclophosphamide 1400mg J1, J15
 - L-Asparaginase 11000UI J8, J10, J12, J20, J22, J24, J26, J28
- 3x PL triple > Mtx + Cyta + Méthylprednisolone
- Myélogramme post-induction : rémission cytologique avec récupération incomplète

Focus sur les LAL-B de l'adulte avec altérations de CEBP/ZEB2

Rathana KIM
MCU-PH

Hôpital Saint-Louis – AP-HP.Nord – Université de Paris
Institut de la Leucémie Saint-Louis
Service d'hématologie biologique – DMU BioGe'M
Inserm UMR1342 Institut de Recherche Saint-Louis
rathana.kim@aphp.fr

Introduction

Leucémies aiguës lymphoblastiques

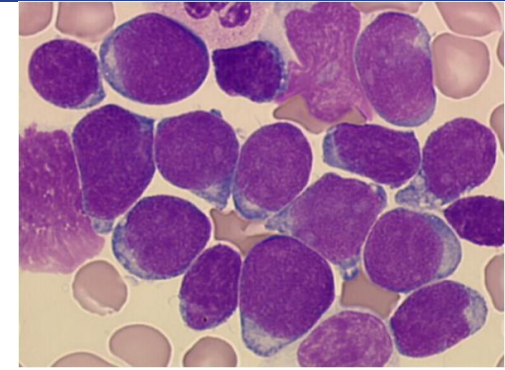
Les fondements des progrès réalisés

✓ Optimisation de la polychimiothérapie

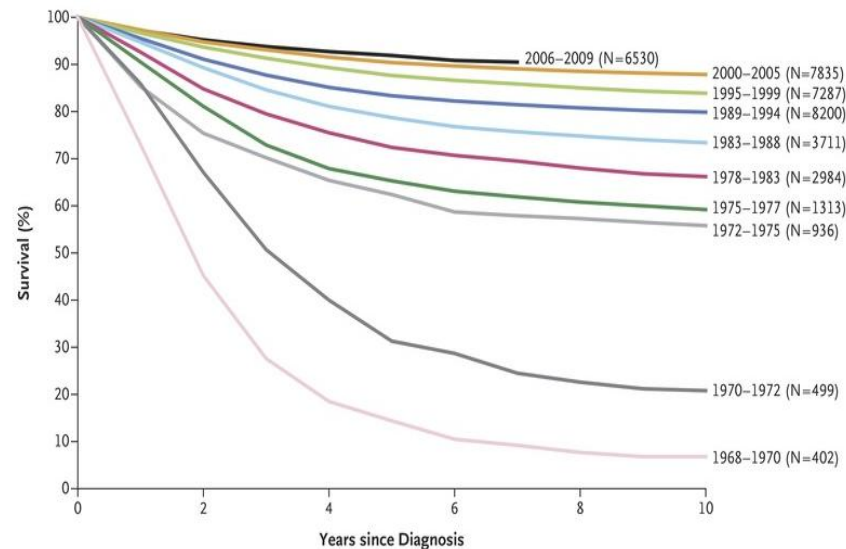
- Dose-intensité
- Traitement d'entretien
- ITK pour les LAL-B Ph+

✓ Stratification en fonction du risque

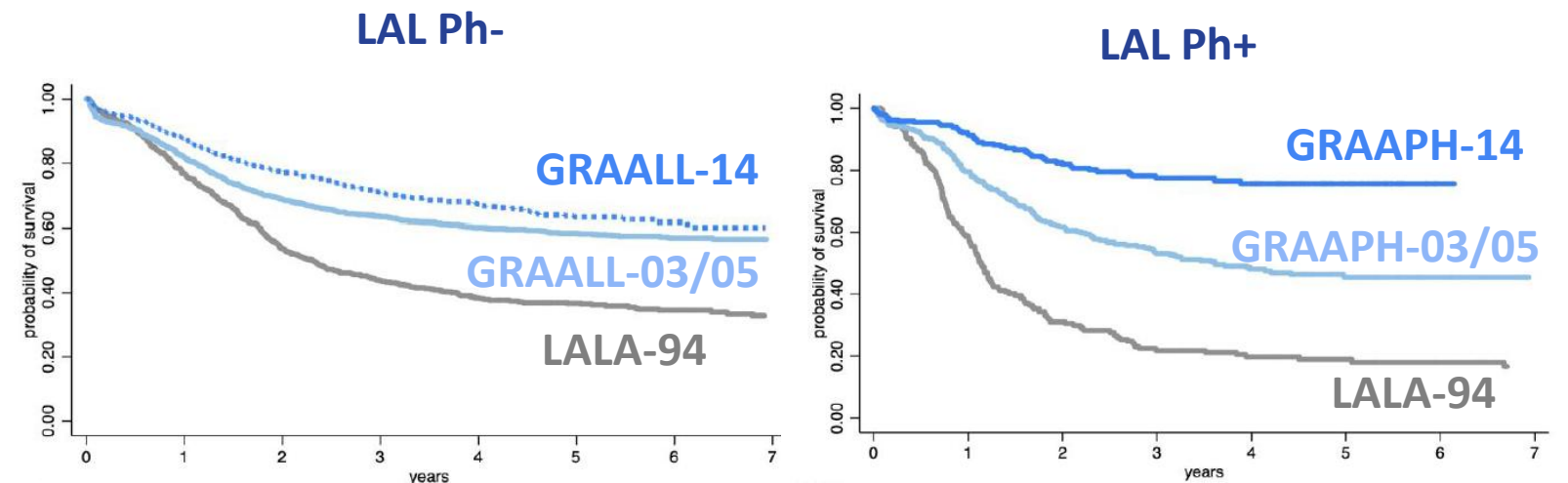
- Sous-type génétique
- Réponse précoce au traitement



Pronostic des LAL pédiatriques

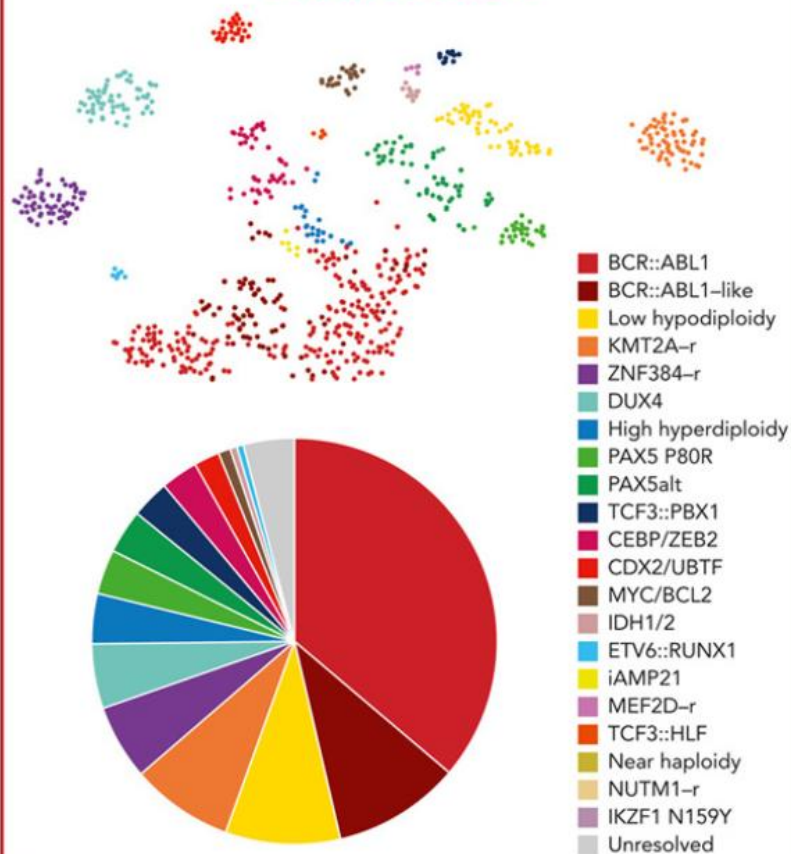


Pronostic des LAL de l'adulte

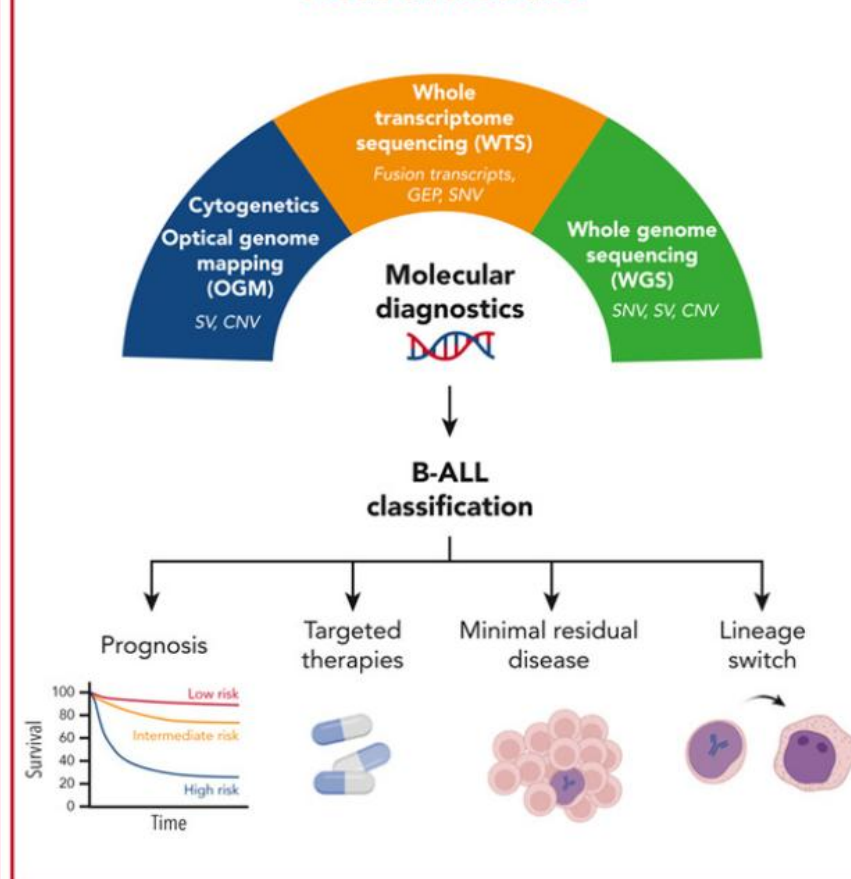


Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Genetic subtypes



Precision Medicine



Analyses cytogénétiques

place essentielle

(caryotype, FISH, OGM)

Analyses moléculaires

Techniques ciblées (transcrits de fusion +++, panel peu informatif)

Transcriptome

exome et génome (PFMG)

Five members of the *CEBP* transcription factor family are targeted by recurrent *IGH* translocations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL)

Takashi Akasaka,¹ Theodore Balasas,¹ Lisa J. Russell,² Kei-ji Sugimoto,¹ Aneela Majid,¹ Renata Walewska,¹ E. Loraine Karran,¹ David G. Brown,¹ Kelvin Cain,¹ Lana Harder,³ Stefan Gesk,³ Jose Ignacio Martin-Subero,³ Mark G. Atherton,⁴ Monika Brüggemann,⁵ María José Calasanz,⁶ Teresa Davies,⁷ Oskar A. Haas,⁸ Anne Hagemeijer,⁹ Helena Kempinski,¹⁰ Michel Lessard,¹¹ Debra M. Lillington,¹² Sarah Moore,¹³ Florence Nguyen-Khac,¹⁴ Isabelle Radford-Weiss,¹⁵ Claudia Schoch,¹⁶ Stéphanie Struski,¹¹ Polly Talley,¹⁷ Melanie J. Welham,¹⁸ Helen Worley,² Jon C. Strefford,² Christine J. Harrison,² Reiner Siebert,³ and Martin J. S. Dyer¹

27 patients

t(14;19)(q32;q13) *IGH::CEBPA* n=10

t(8;14)(q11;q32) *IGH::CEBPD* n=10

t(14;14)(q11;q32) or inv(14)(q11q32) *IGH::CEBPE* n=4

t(14;20)(q32;q13) *IGH::CEBPB* n=3

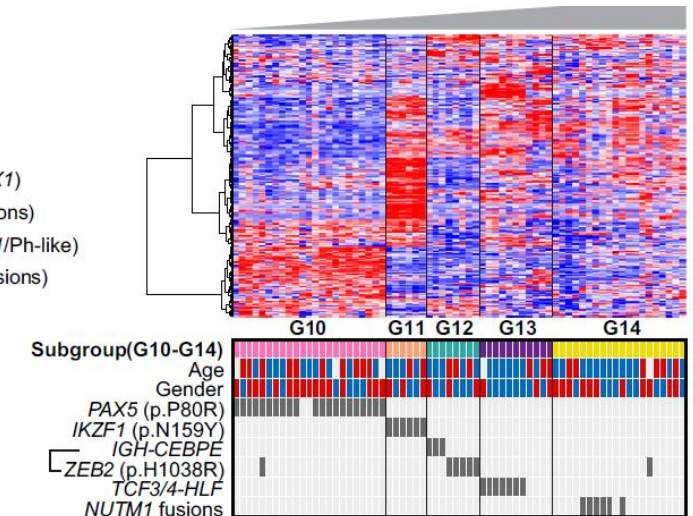
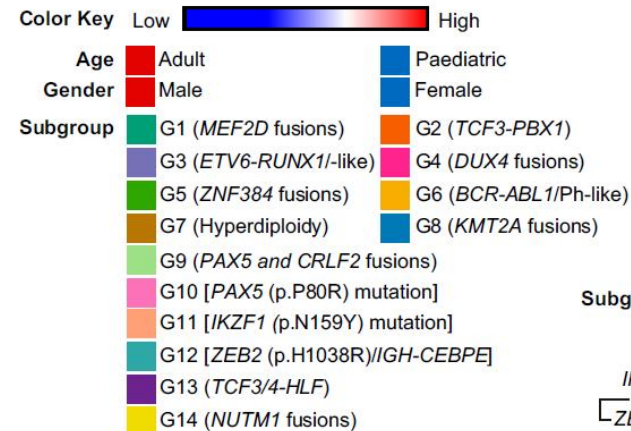
Transcriptional landscape of B cell precursor acute lymphoblastic leukemia based on an international study of 1,223 cases

Jian-Feng Li^{a,1}, Yu-Ting Dai^{a,1}, Henrik Lilljebjörn^{b,1}, Shu-Hong Shen^c, Bo-Wen Cui^a, Ling Bai^a, Yuan-Fang Liu^a, Mao-Xiang Qian^d, Yasuo Kubota^e, Hitoshi Kiyoi^f, Itaru Matsumura^g, Yasushi Miyazaki^h, Linda Olsson^b, Ah Moy Tanⁱ, Hany Ariffin^j, Jing Chen^c, Junko Takita^k, Takahiko Yasuda^l, Hiroyuki Mano^m, Bertil Johansson^{b,n}, Jun J. Yang^{d,o}, Allen Eng-Juh Yeoh^p, Fumihiko Hayakawa^q, Zhu Chen^{a,r,s,2}, Ching-Hon Pui^{o,2}, Thoas Fioretos^{b,n,2}, Sai-Juan Chen^{a,r,s,2}, and Jin-Yan Huang^{a,s,2}

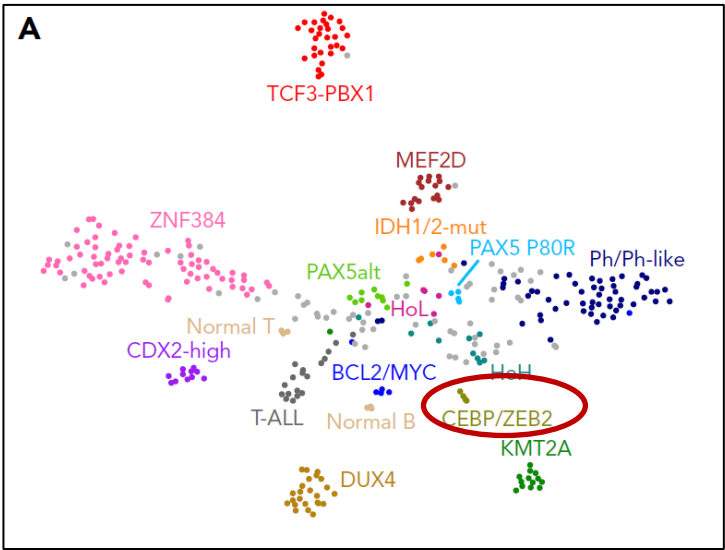
Significance

In BCP ALL, molecular classification is used for risk stratification and influences treatment strategies. We reanalyzed the transcriptomic landscape of 1,223 BCP ALLs and identified 14 subgroups based on their transcriptional profiles. Eight of these (G1 to G8) are previously well-known subgroups, harboring specific genetic abnormalities. The sample size allowed the identification of six previously undescribed subgroups, consisting of cases harboring *PAX5* or *CRLF2* fusions (G9), *PAX5* (p.P80R) mutations (G10), *IKZF1* (p.N159Y) mutations (G11), either *ZEB2* (p.H1038R) mutations or *IGH-CEBPE* fusions (G12), *HLF* rearrangements (G13), or *NUTM* rearrangements (G14). In addition, this study allowed us to determine the prognostic impact of several recently defined subgroups. This study suggests that RNA sequencing should be a valuable tool in the routine diagnostic workup for ALL.

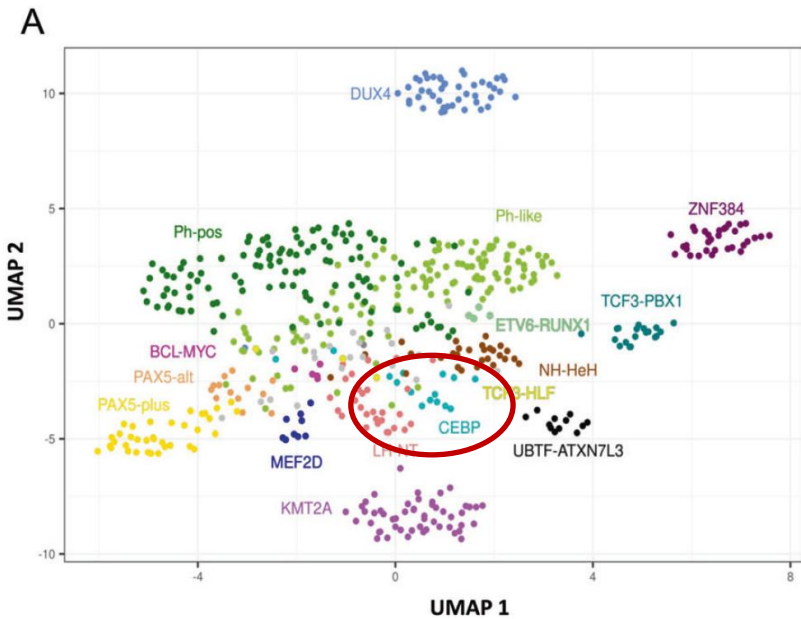
PNAS 2019



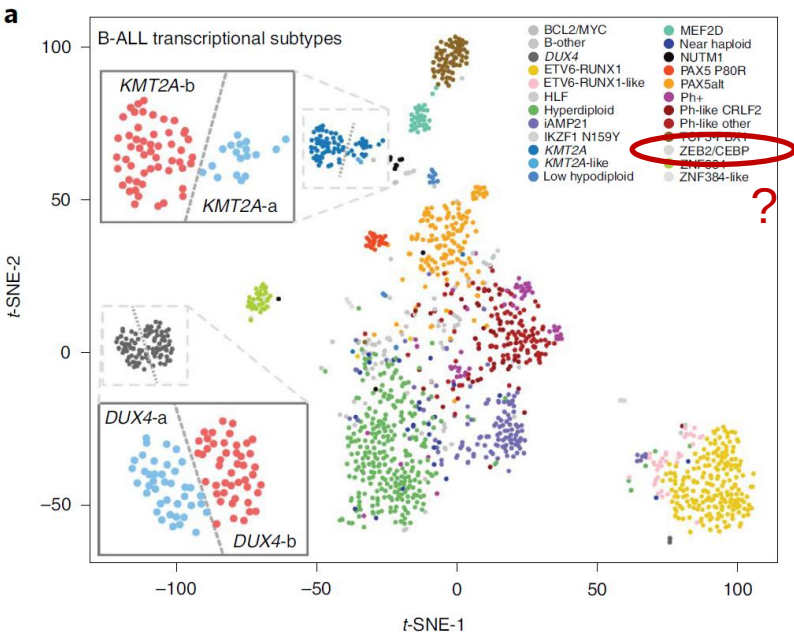
LAL-B avec réarrangements des gènes CEBP : Etat de la littérature



Yasuda Blood 2021



Bastian Blood 2022



Brady Nat Genetics 2022

Provisional entity: B-ALL, with mutated *ZEB2* (p.H1038R)/
IGH::CEBPE

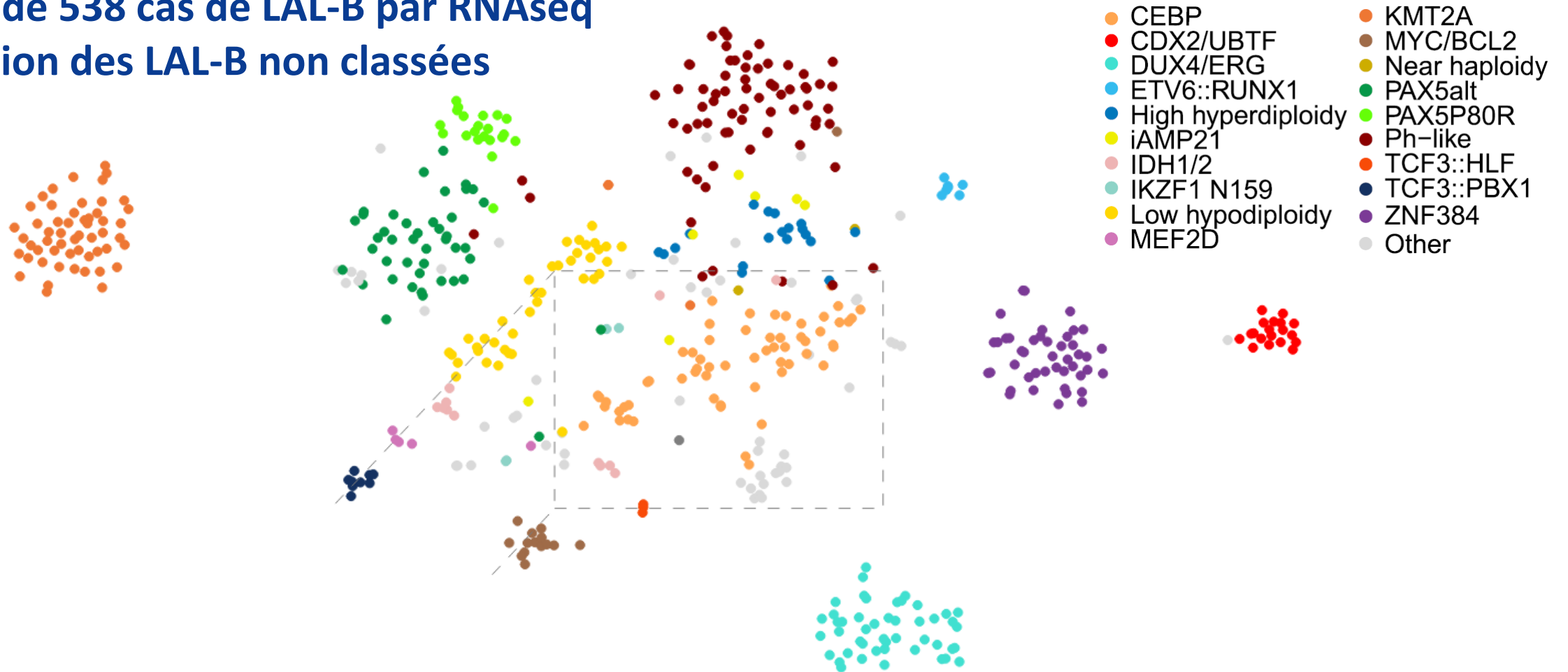
ICC, Arber et al., Blood 2022

Objectif du travail :
Implications des dérégulations des gènes CEBP et de ZEB2 dans les
LAL-B non classées

Identification des LAL-B avec dérégulation d'un gène CEBP

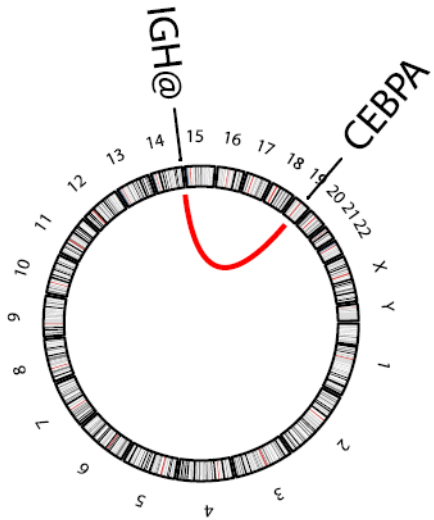
Analyse de 538 cas de LAL-B par RNAseq

Exploration des LAL-B non classées



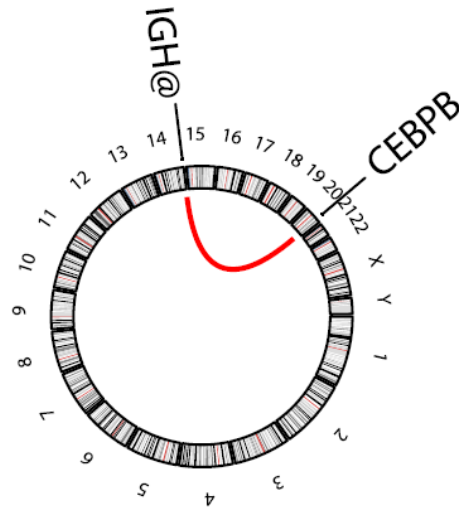
**61 cas de LAL-B avec alteration d'un gène CEBP
(RNAseq et/ou cytogénétique dont OGM)**

LAL-B avec fusion *IGH::CEBP* (n=49, 80%)



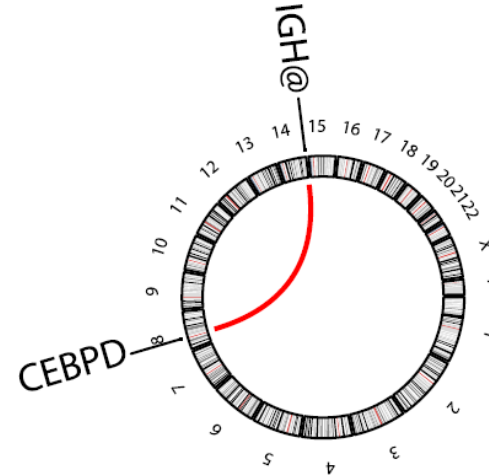
19 cas

- Caryotype n=12
- RNAseq fusion n=13
- OGM n=6/7



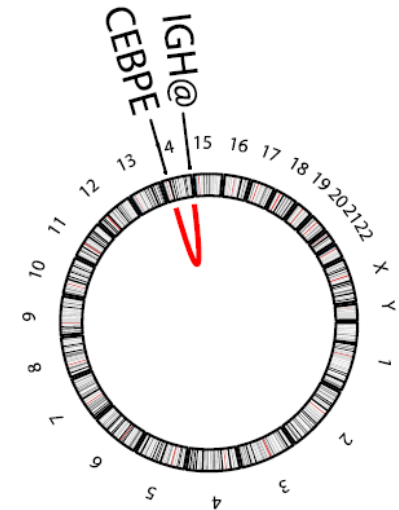
13 cas

- Caryotype n=2
- RNAseq fusion n=7
- OGM n=8/8



12 cas

- Caryotype n=5
- RNAseq fusion n=9
- OGM n=3/3



5 cas

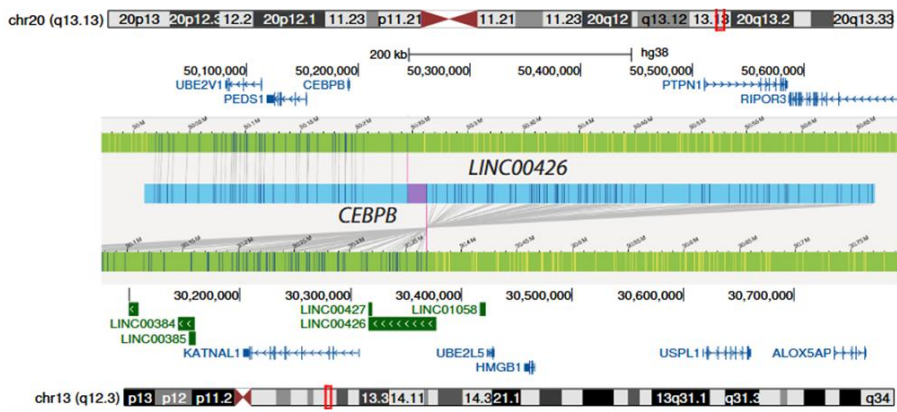
- Caryotype n=2
- RNAseq fusion n=5
- OGM n=1/2

Identification des LAL-B avec dérégulation d'un gène CEBP

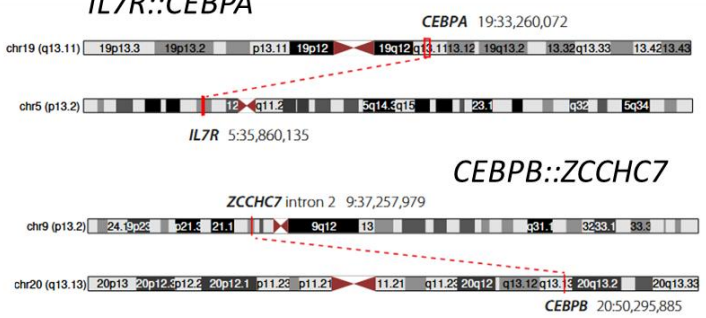
LAL-B avec autres alterations de CEBP (n=12, 20%)

Fusions non IGH (n=5)

t(13;20)(q12.3;q13.3)



IL7R::CEBPA



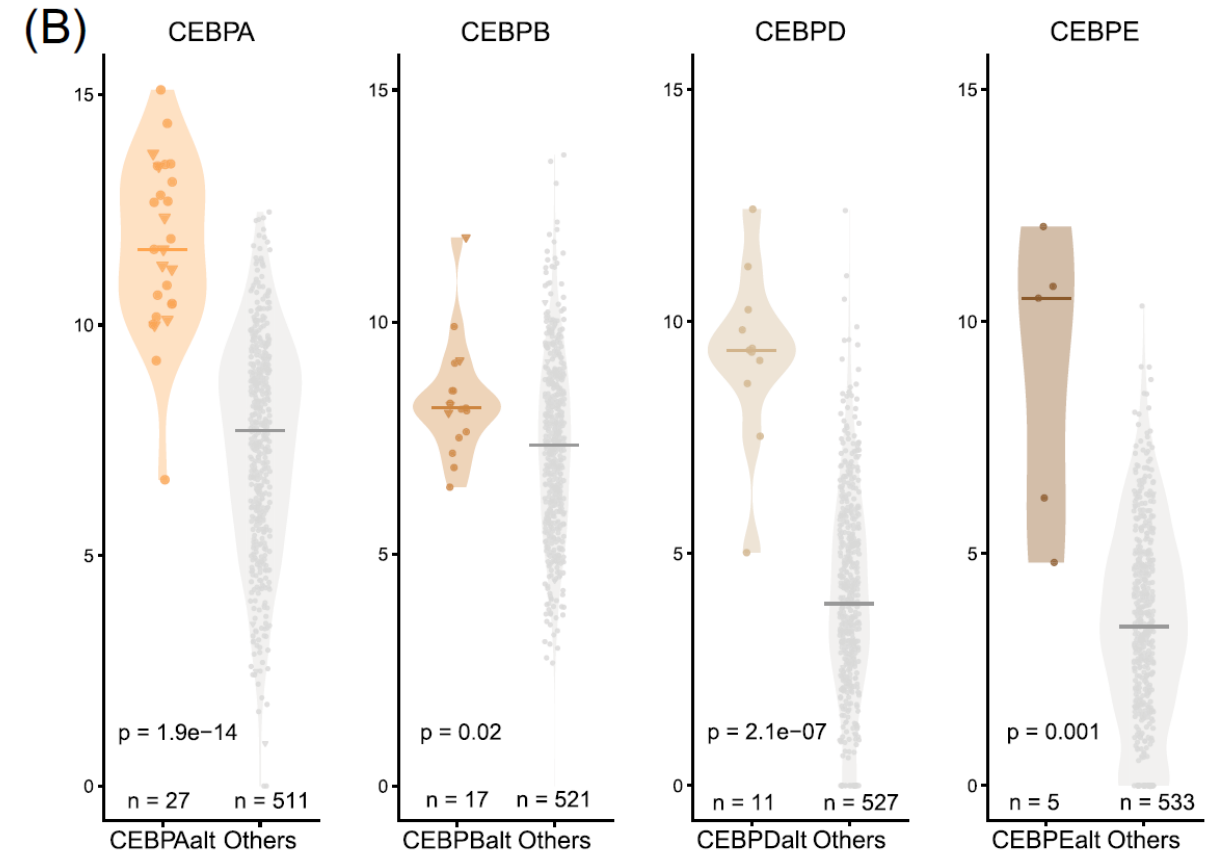
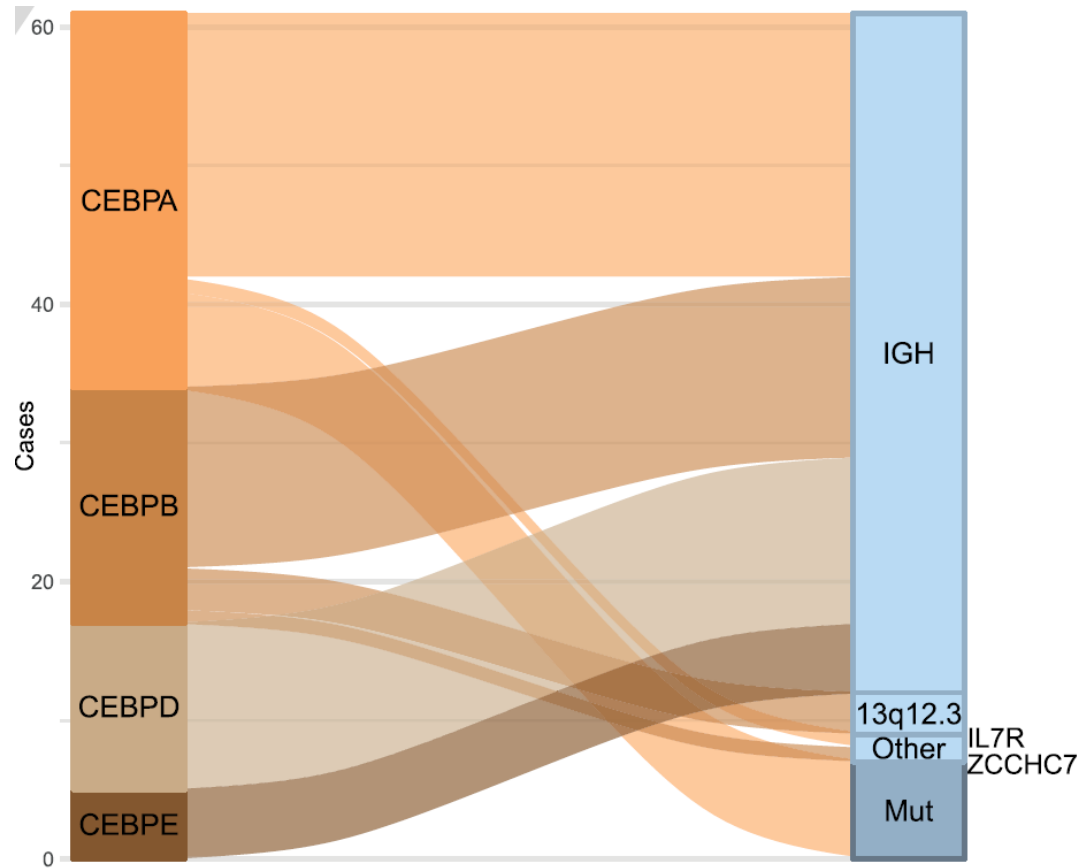
Mutations non codantes 3' CEBPA (n=7)



Région chromatinienne ouverte dans les cas mutés

Probable introduction d'un élément régulateur positif de CEBPA

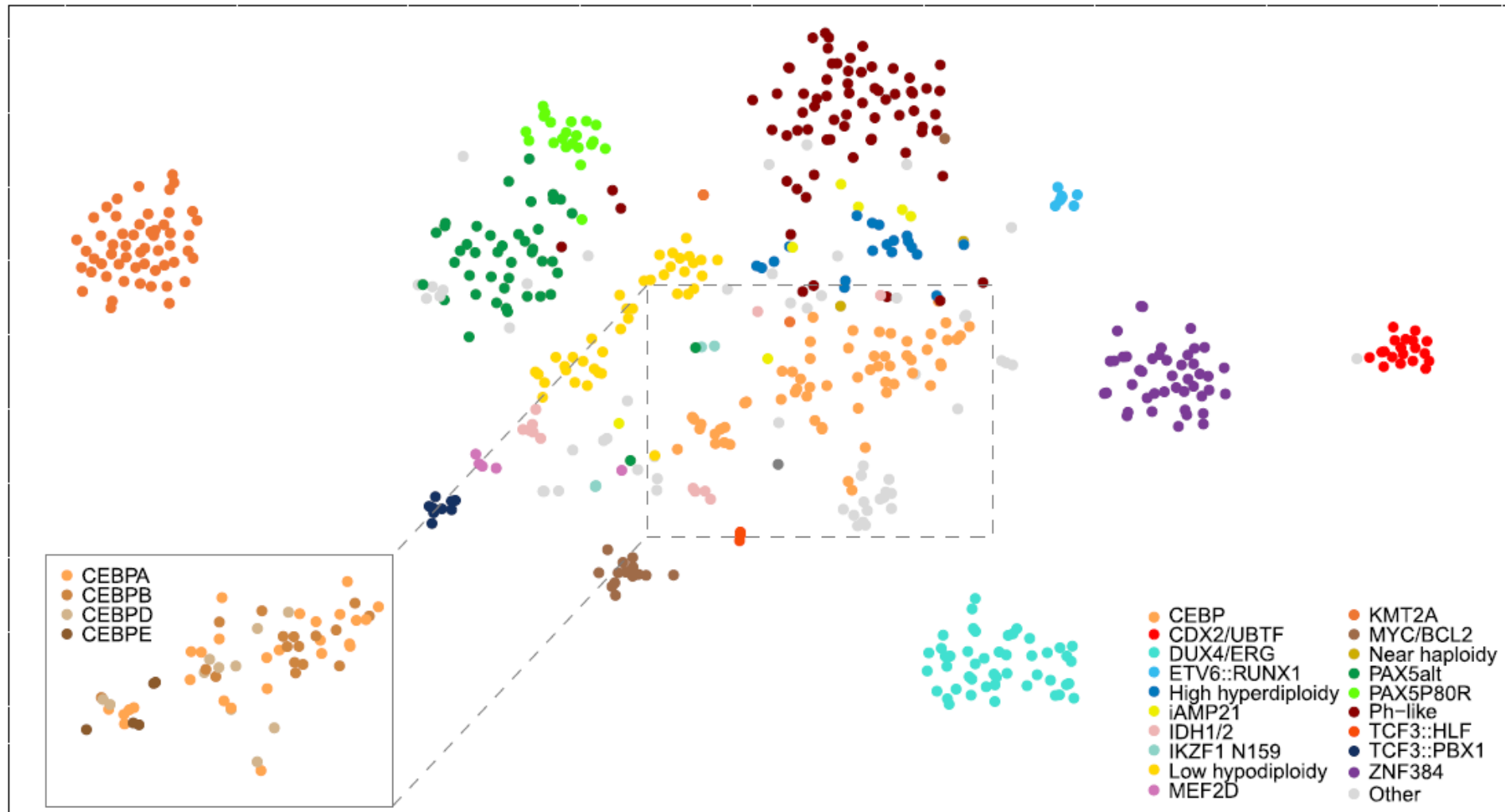
Identification des LAL-B avec dérégulation d'un gène CEBP



Identification de 61 cas avec alteration de CEBP

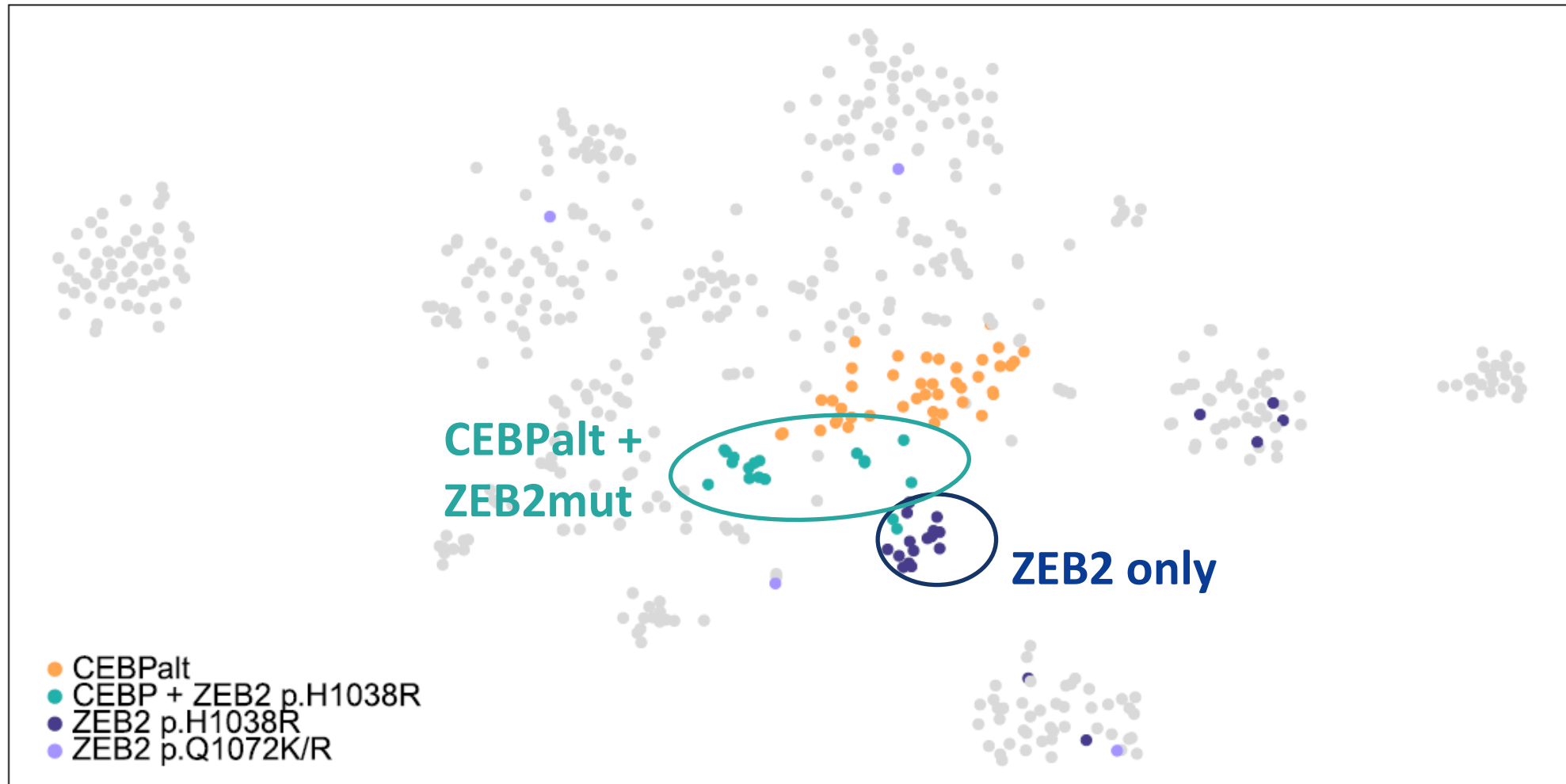
Fréquence au sein du protocole GRAALL-2014 : 35/591 (6%)

Identification des LAL-B avec altération d'un gène CEBP



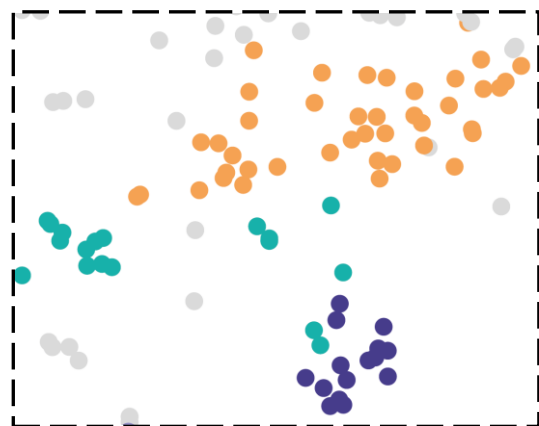
*Chaque gène de CEBP n'est pas associé
à profil d'expression génique distinct*

Identification des LAL-B avec altération d'un gène CEBP et les mutations ZEB2

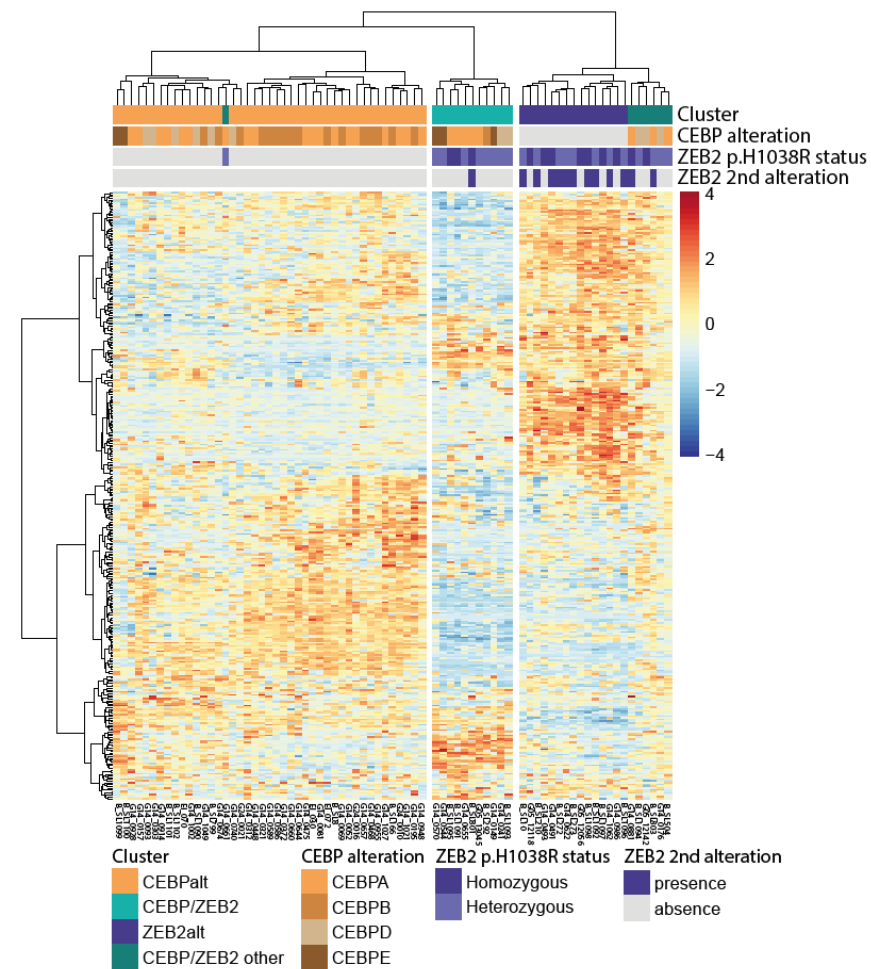


La mutation *ZEB2* p.H1038R est principalement identifiée en association avec une altération de *ZEB2* ou de manière isolée

Identification des LAL-B avec altération d'un gène CEBP et les mutations ZEB2

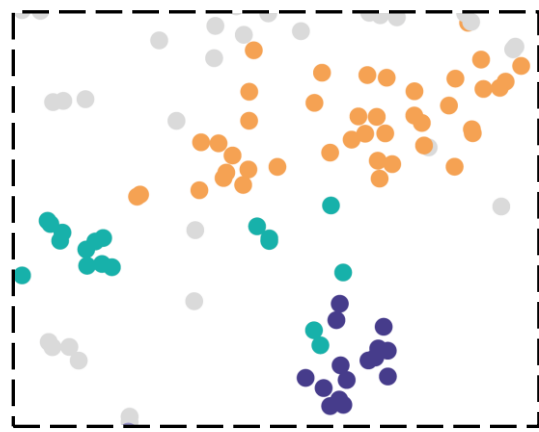


- CEBPalt
- CEBP + ZEB2 p.H1038R
- ZEB2 p.H1038R

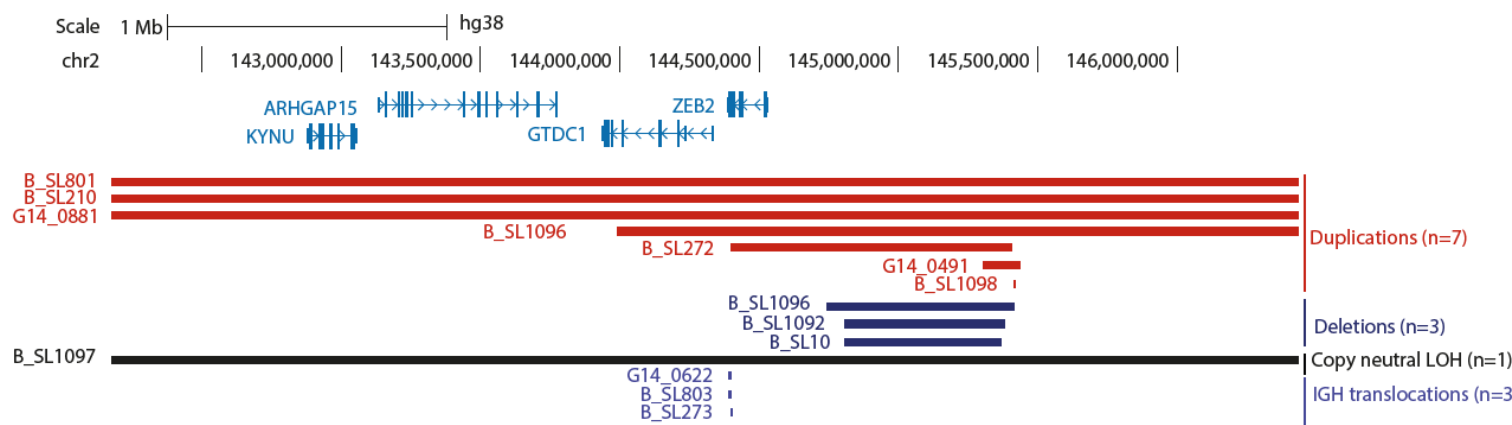


Les altérations de CEBP et la mutation ZEB2 p.H1038R définissent 3 groupes transcriptionnels distincts

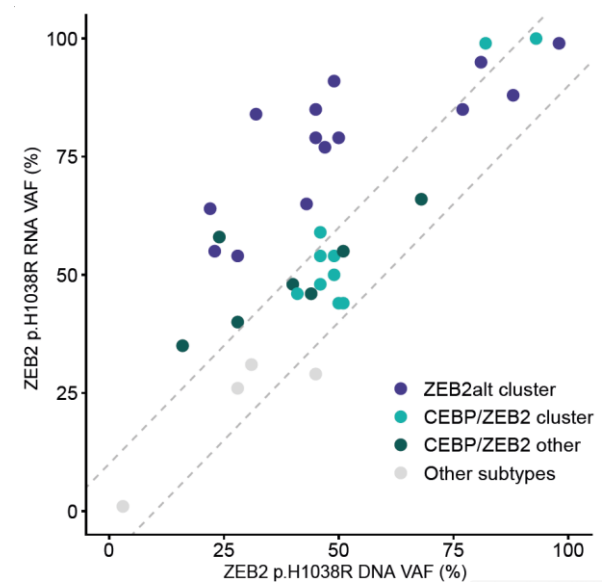
Mise en évidence d'une nouvelle entité de LAL-B ZEB2alt



- CEBPalt
- CEBP + ZEB2 p.H1038R
- ZEB2 p.H1038R

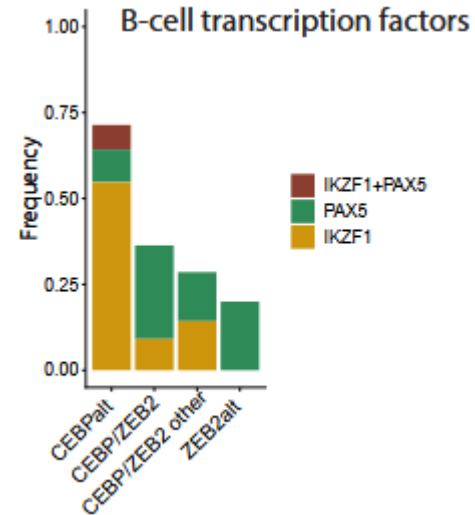
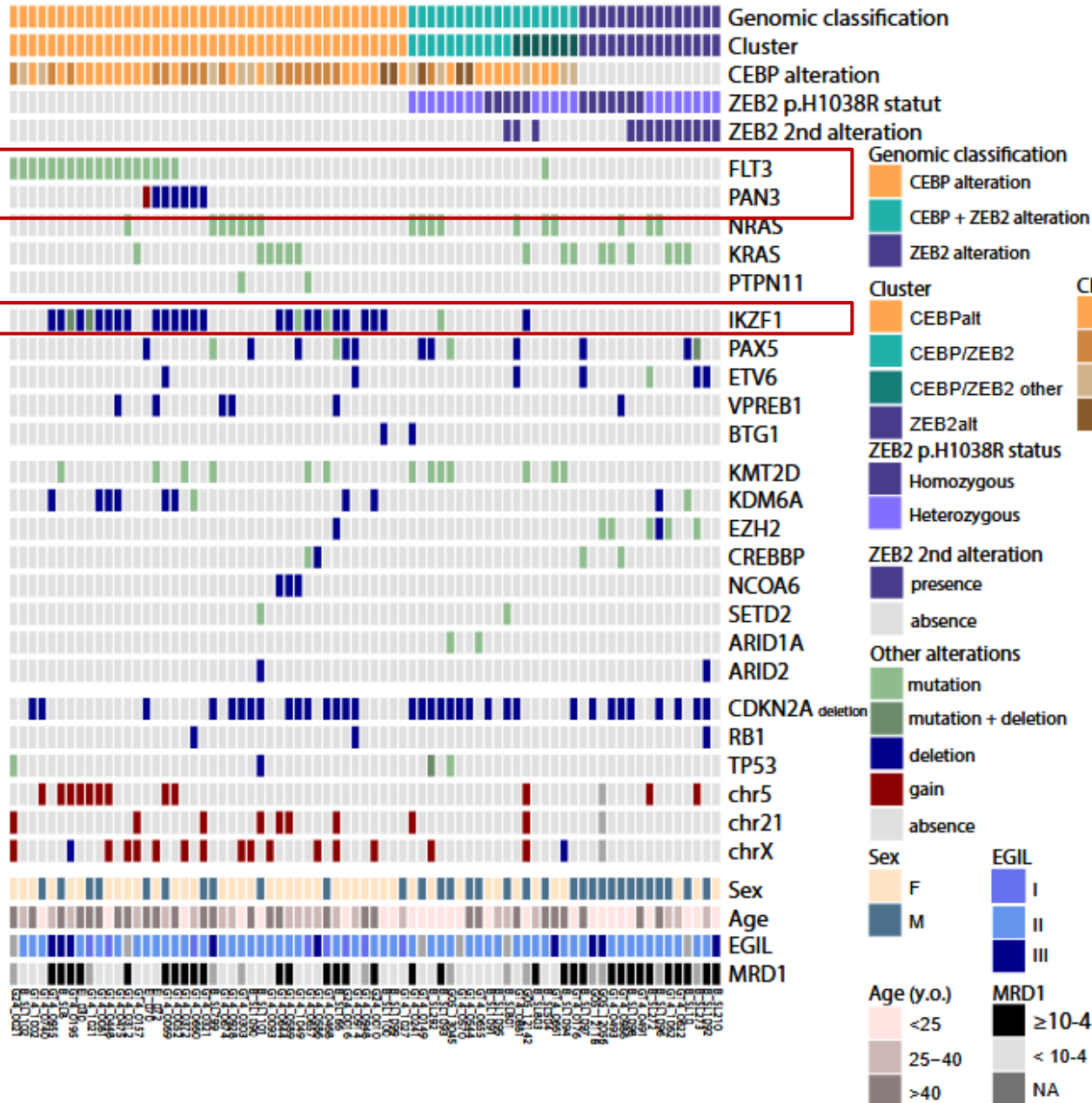


Mise en évidence d'altérations de ZEB2 dans les cas avec mutation isolée de ZEB2 p.H1038R

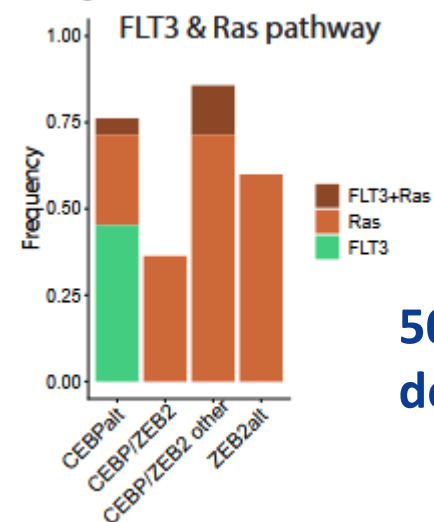
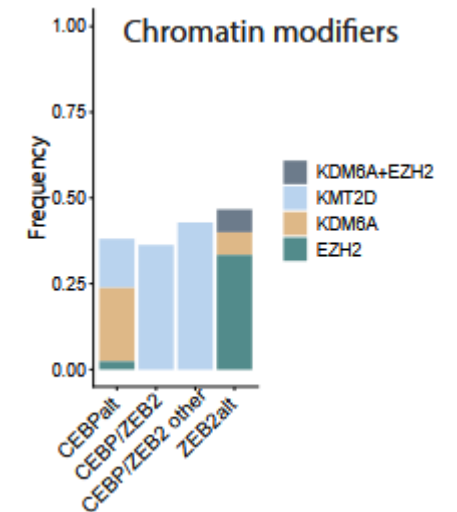


Altérations responsables d'une expression favorisée de l'allèle muté

Les altérations additionnelles renforce la description des 3 entités



**62% avec deletion
d'*IKZF1***



50% cas avec altération de FLT3

Caractéristiques clinico-biologiques

	CEBP/ZEB2	CEBPalt	ZEB2alt	<i>p value</i>
Number of patients	18	43	15	
Patient-related characteristics				
Age, years (range)	24 [14;64]	37 [16;78]	21 [13;52]	0.0097
Sex, M/F (ratio)	9/9 (1.0)	12/31 (0.4)	12/3 (4.0)	0.002
Disease-related characteristics				
WBC count, x10 ⁹ /L	5.5 [0.55;163]	7.8 [0.61;383]	4.4 [1.6;23.0]	0.20
CNS involvement	0/18 (0.0%)	7/42 (16.7%)	0/15 (0.0%)	0.06
Immunophenotypic classification (EGIL)				0.11
Pro-B (I)	0/15 (0.0%)	8/41 (19.5%)	0/14 (0.0%)	
Common (II)	14/15 (93.3%)	28/41 (68.3%)	11/14 (78.6%)	
Pre-B (III)	1/15 (6.7%)	5/41 (12.2%)	3/14 (21.4%)	
Mature (IV)	0/15 (0.0%)	0/41 (0.0%)	0/14 (0.0%)	
Response-related characteristics				
Favorable PB prednisone response at day 8	13/17 (76.5%)	32/36 (88.9%)	11/11 (100.0%)	0.19
Favorable BM response at day 15	13/13 (100.0%)	17/29 (58.6%)	8/10 (80.0%)	0.01
Complete remission	18/18 (100.0%)	41/43 (95.3%)	13/15 (86.7%)	0.21
End-of-induction MRD ≥10 ⁻⁴	5/15 (33.3%)	16/38 (42.1%)	11/11 (100.0%)	0.001
End-of-induction MRD ≥10 ⁻³	3/15 (20.0%)	10/38 (26.3%)	7/11 (63.6%)	0.049
End-of-consolidation 1 MRD ≥10 ⁻⁴	3/15 (20.0%)	8/36 (22.2%)	8/10 (80.0%)	0.002

LAL-B CEBP/ZEB2

Patients jeunes ∅ biais de sexe
Bonne réponse précoce

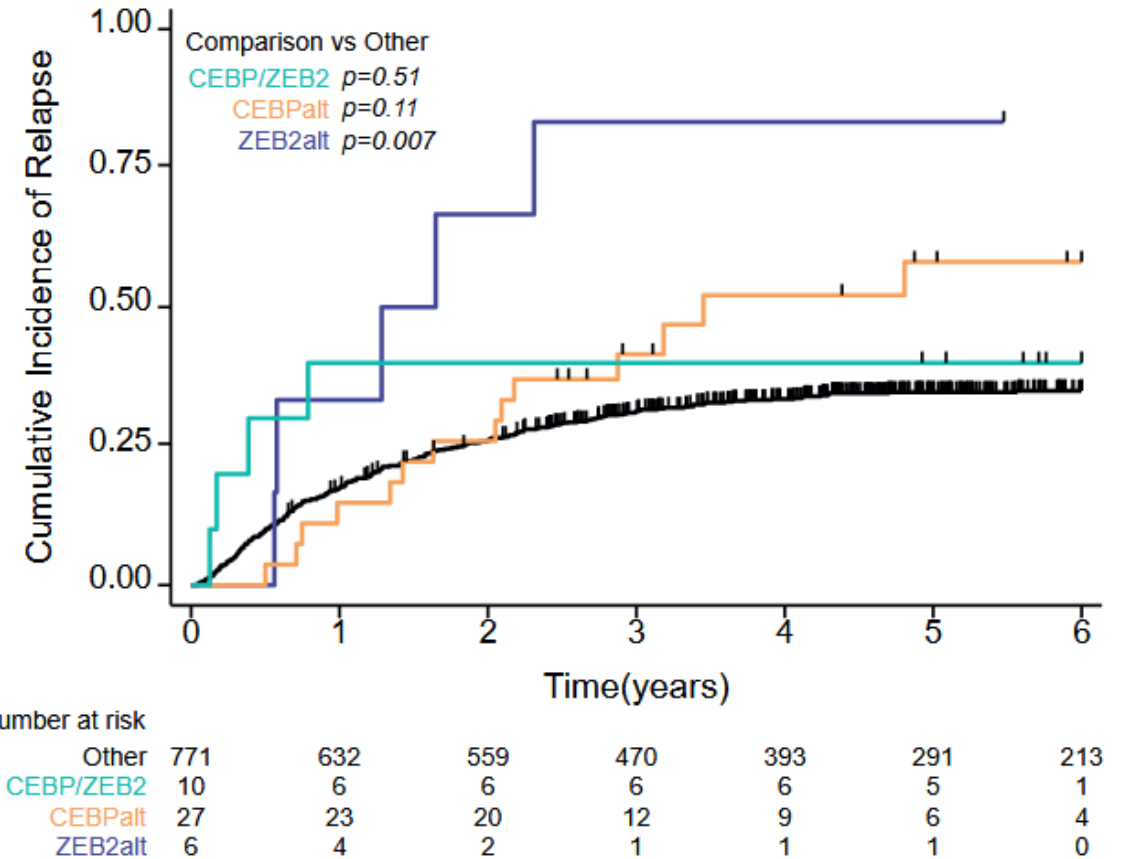
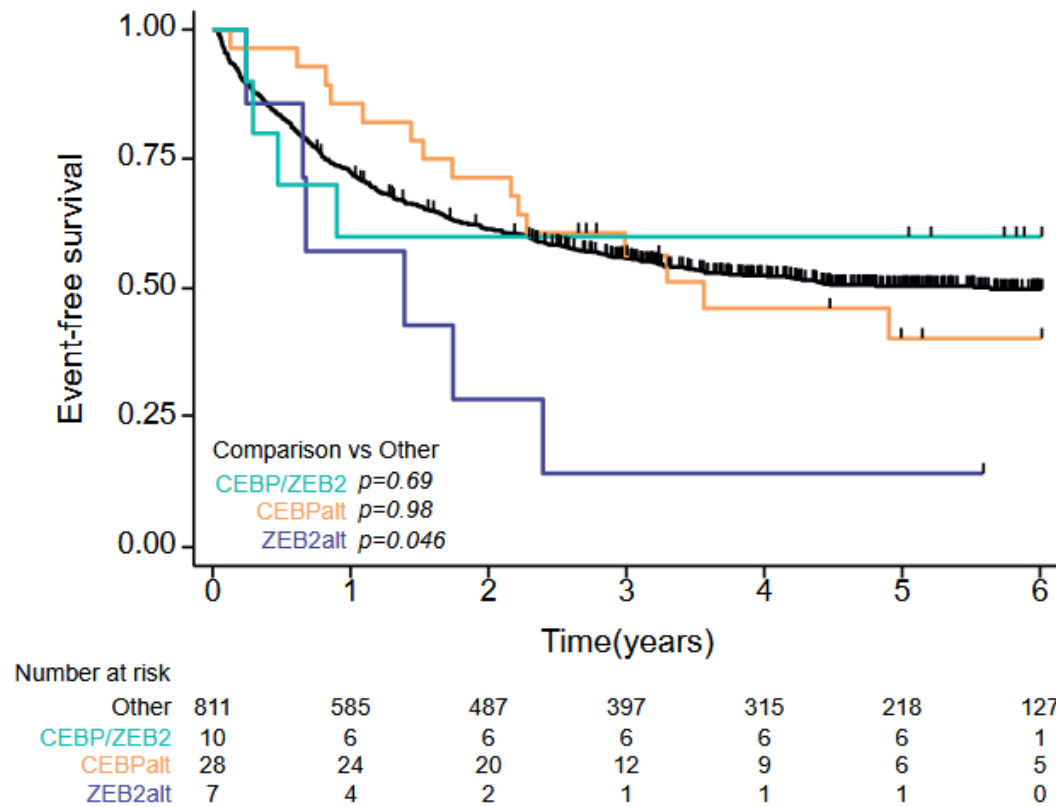
LAL-B CEBPalt

Patientes ♀ +++
Réponse intermédiaire

LAL-B ZEB2alt

Patients jeunes ♂ +++
Chimiorésistance +++

Taux de survie et de rechute dans le protocole GRAALL-2014



CEBPalt ↔ Pronostic intermédiaire
ZEB2alt ↔ Pronostic défavorable

*Manuscrit accepté pour publication
Sous presse*

HemaSphere  eha

**CEBP and ZEB2 alterations define three distinct subtypes of
B-cell acute lymphoblastic leukemia**

Remerciements



Laboratoire d'hématologie et
Institut de Recherche Saint-Louis
UMR1342

Marie Passet
Hugo Bergugnat
Melha Benlebna
Stéphanie Gachet
Lucie Hernandez
Laureen Chat
Julie Renard
Jean Soulier
Emmanuelle Clappier

Tous les investigateurs et biologistes
du GRAALL

GRAALL-2014
M Hunault, T Leguay, F Huguet

EWALL-INO
P Chevalier, Ph Rousselot

Véronique Lhéritier
Hervé Dombret
Nicolas Boissel