



Syndromes Myélodysplasiques (SMD)

Le panel NGS "SMD" consiste en une analyse de 41 gènes : *ASXL1/BCOR/BCORL1/BRAF/CALR/CBL/CEBPA/CSF3R/DNMT3A/ETNK1/ETV6/EZH2/FLT3/GATA2/GNB1/HRAS/IDH1/IDH2/JAK2/KIT/KMT2A-MLL/KRAS/MPL/NF1/NPM1/NRAS/PHF6/PPM1D/PRPF8/PTPN11/RUNX1/SETBP1/SF3B1/SRSF2/STAG2/TET2/TP53/UBA1/U2AF1/WT1/ZRSR2*.

Il présente un triple intérêt **diagnostique, pronostique et théranostique** et doit être associé à une étude cytogénétique médullaire.

- ▶ L'intérêt **pronostique** est prédominant car il permet de calculer le score moléculaire IPSS-M. Ce score est calculé à partir de données clinico-biologiques : âge du patient, données de la NFS-plaquettes (taux d'hémoglobine, numération des PNN et numération plaquettaire) et pourcentage de blastes médullaires. Il intègre également le score cytogénétique IPSS-R et la présence ou non de mutations dans deux groupes de gènes : un premier groupe de 16 gènes dits « principaux » : *TP53, KMT2A-MLL, FLT3, ASXL1, CBL, DNMT3A, ETV6, EZH2, IDH2, KRAS, NPM1, NRAS, RUNX1, SF3B1, SRSF2, U2AF1* et un second groupe de 15 gènes dits « secondaires » : *BCOR, BCORL1, CEBPA, ETNK1, GATA2, GNB1, IDH1, NF1, PHF6, PPM1D, PRPF8, PTPN11, SETBP1, STAG2* et *WT1*. Ce score permet de classer un patient en risque « très faible », « faible », « modérément faible », « modérément élevé », « élevé » et « très élevé ». Ce score permet donc de guider la stratégie thérapeutique. A noter également l'impact négatif d'une mutation *TP53* dans le cadre d'un syndrome 5q- traité par lénalidomide (facteur de résistance au traitement).
- ▶ Sur un plan **diagnostique**, la recherche des mutations *TP53* et *SF3B1* permet de définir 2 nouvelles entités OMS et ICC 2022 :
 - « SMD avec faible taux de blastes et mutation *SF3B1* » (SMD-SF3B1). La présence d'une mutation *SF3B1* est associée à un pronostic favorable dans les SMD. L'absence de mutation *TP53* ou *RUNX1* doit être vérifiée pour définir cette entité.
 - « SMD avec mutation *TP53* », de pronostic péjoratif. Cette entité est établie à partir de 2 mutations *TP53* (VAF ≥ 10%) OU une mutation *TP53* associée à (1) une délétion del(17p) démontrée par cytogénétique (2) une VAF > 50%, (3) une LOH au niveau du locus TP53.

Ce panel SMD permet également une aide **diagnostique** en cas de suspicion de SMD sans cytologie médullaire évocatrice (myélogramme sans signe de dysmyélopoïèse) et sans présence d'anomalie clonale en cytogénétique évocatrice d'un SMD si une ou plusieurs mutations rapportées dans les SMD sont observées. La notion de CHIP (hématopoïèse clonale de signification indéterminée liée à l'âge) devra alors impérativement être discutée.

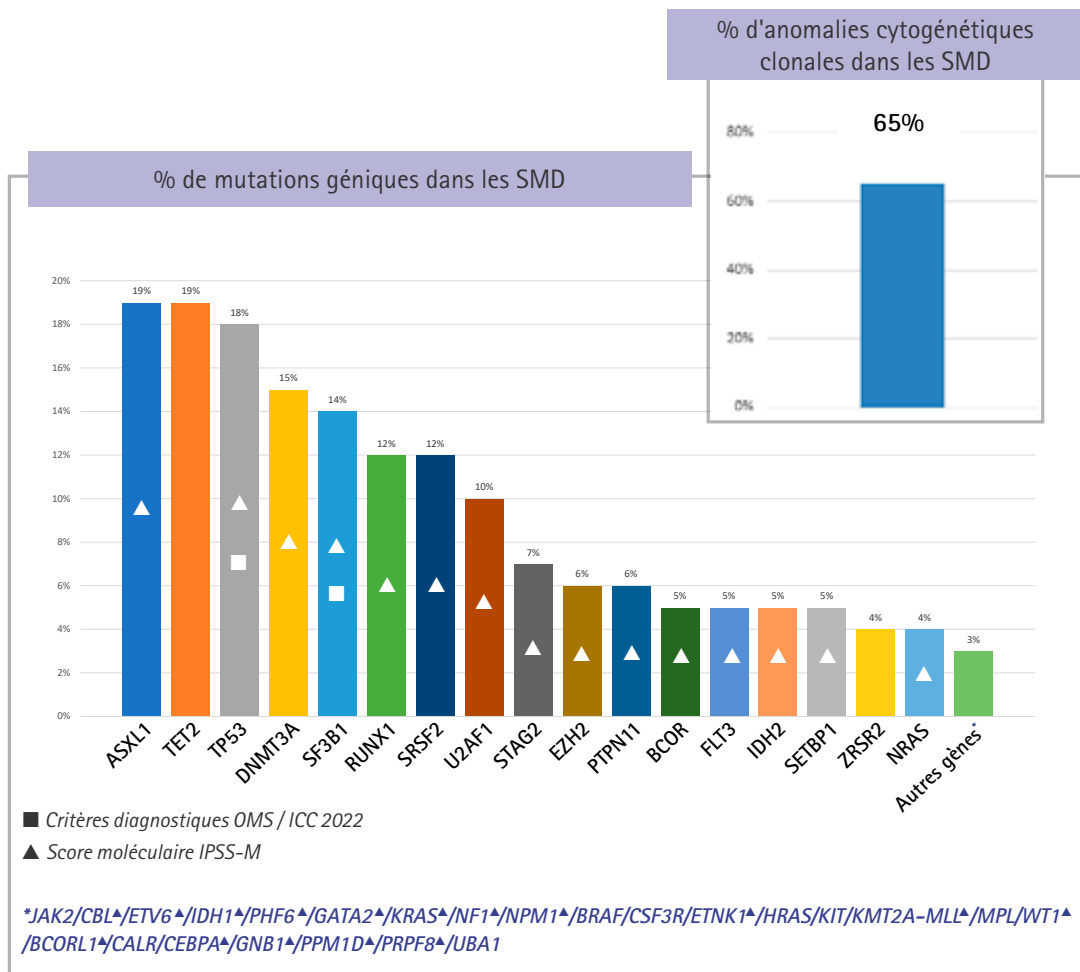
- L'impact **théranostique** peut être également abordé avec ce panel (cibles thérapeutiques *IDH1*, *IDH2*, *FLT3*, *TP53*...).

Enfin, le panel NGS SMD propose également l'analyse mutationnelle du gène *UBA1* associé au syndrome VEXAS (Vacuoles, E1 enzyme, X-linked, Autoinflammatory, Somatic) dans lequel des syndromes myélodysplasiques sont rapportés.

Le panel NGS "SMD" permet donc une analyse exhaustive de mutations somatiques rapportées dans les SMD. Il n'est pas adapté à la recherche de mutations germinales.

Pour rappel, les données d'hématologie cellulaire, histologiques (BOM), de cytogénétique et de biologie moléculaire doivent être confrontées pour un diagnostic et/ou un pronostic d'hémopathie maligne.

Mutations géniques et anomalies cytogénétiques clonales dans les SMD



Source : www.mycancergenome.org

Panel NGS "SMD"- Gènes concernés

Gène	Transcript	Exon rank	Gène	Transcript	Exon rank
<i>ASXL1</i>	NM_015338	Full coding region	<i>KRAS</i>	NM_033360	Full coding region
<i>BCOR</i>	NM_017745	Full coding region	<i>MPL</i>	NM_005373	Full coding region
<i>BCORL1</i>	NM_021946	Full coding region	<i>NF1</i>	NM_000267	Full coding region
<i>BRAF</i>	NM_004333	Full coding region	<i>NPM1</i>	NM_002520	Full coding region
<i>CALR</i>	NM_004343	Full coding region	<i>NRAS</i>	NM_002524	Full coding region
<i>CBL</i>	NM_005188	Full coding region	<i>PHF6</i>	NM_032458	Full coding region
<i>CEBPA</i>	NM_004364	Full coding region	<i>PPM1D</i>	NM_003620	Full coding region
<i>CSF3R</i>	NM_000760	Full coding region	<i>PRPF8</i>	NM_006445	Full coding region
<i>DNMT3A</i>	NM_022552	Full coding region	<i>PTPN11</i>	NM_002834	Full coding region
<i>ETNK1</i>	NM_018638	Full coding region	<i>RUNX1</i>	NM_001754	Full coding region
<i>ETV6</i>	NM_001987	Full coding region	<i>SETBP1</i>	NM_015559	Full coding region
<i>EZH2</i>	NM_004456	Full coding region	<i>SF3B1</i>	NM_012433	Full coding region
<i>FLT3</i>	NM_004119	Full coding region	<i>SRSF2</i>	NM_003016	Full coding region
<i>GATA2</i>	NM_032638	Full coding region	<i>STAG2</i>	NM_001042749	Full coding region
<i>GNB1</i>	NM_002074	Full coding region	<i>TET2</i>	NM_001127208	Full coding region
<i>HRAS</i>	NM_176795	Full coding region	<i>TP53</i>	NM_000546	Full coding region
<i>IDH1</i>	NM_005896	Full coding region	<i>U2AF1</i>	NM_006758	Full coding region
<i>IDH2</i>	NM_002168	Full coding region	<i>UBA1</i>	NM_003334.4	Full coding region
<i>JAK2</i>	NM_004972	Full coding region	<i>WT1</i>	NM_024426	Full coding region
<i>KIT</i>	NM_000222	Full coding region	<i>ZRSR2</i>	NM_005089	Full coding region
<i>KMT2A</i> <i>MLL</i>	NM_001197104	Full coding region			

Code analyse : MYSMD

Conditions pré-analytiques : Sang ou moelle EDTA

Délai : 10 jours (une semaine supplémentaire si vérification nécessaire par Sanger)

Code RIHN : N453

Contacts

Dr Benoit QUILICHINI
Benoit.Quilichini@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 23 65

Dr Alexandra PETIT
Alexandra.Petit@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 57 50

Dr Clarisse BOURDIN
Clarisseanne.Bourdin@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 25 64

Vanna GEROMEL
Vanna.Geromel@biomnis.eurofinseu.com
Tél : 04 72 80 25 09

Références

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Khoury JD et al, *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. PMID: 35732831

International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Arber DA et al, *Blood*. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. PMID: 35767897

The Molecular International Prognostic Scoring System for risk stratification in myelodysplastic syndromes. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PI, et al, *NEJM Evid* 2022;1(7) doi: 10.1056/EVIDoa2200008 / <https://mds-risk-model.com/>

Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. Beck D et al, *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. PMID: 33108101