



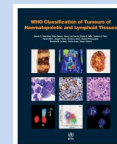
Impact diagnostique, pronostique et théranostique d'un panel de gènes « Hémopathies Myéloïdes » réalisé par NGS : l'expérience du laboratoire Eurofins Biomnis en 2019.

V. Geromel¹, P.Mouty¹, C. Chal¹, J. Delaunay², S. Sadot-Lebouvier², R. Kaphan³, J. Vigvari⁴, J.P. Coadic⁵, E.A. Marin La Meslee⁶, O. Roualdes¹, C. Bourdin¹, A. Petit¹, M. Roumiquières¹, L. Raymond¹, B. Quilichini¹

¹ Départements d'hématologie cellulaire/ cytogénétique et Génétique, Eurofins-Biomnis, Lyon ² Service d'hématologie clinique, L'Hôpital Privé du Confluent, Nantes ³ Médecine interne-oncologie, CH Cannes, Cannes ⁴ Médecine interne, CH-Sémerur-en-Auxois, Sémerur-en-Auxois ⁵ Laboratoire Bioloire, Nantes

Introduction

Le diagnostic, le pronostic et le suivi des hémopathies malignes reposent sur la confrontation de données d'hématologie cellulaire, de cytogénétique et de biologie moléculaire. La prise en charge des hémopathies malignes myéloïdes, telle que définie dans la classification OMS 2017, requiert des analyses moléculaires pour conforter le diagnostic. Cette approche moléculaire permet également d'établir un pronostic et guider dans certains cas le schéma thérapeutique des patients.



Projet

Nous présentons l'expérience du laboratoire Eurofins Biomnis sur l'année 2019. Nous avons sélectionné des cas cliniques pour lesquels les résultats de l'analyse NGS ont contribué soit à une amélioration de la prise en charge du patient soit à poser la question de la valeur diagnostique ou pronostique des anomalies moléculaires observées. Les panels NGS proposés permettent d'analyser jusqu'à 30 gènes (MYELOID SOLUTION™ by SOPHIA GENETICS).

AIDE DIAGNOSTIQUE

Cas 1 LMC atypique → mutations SETBP1 et SRSF2

[♂ 61 ans – GB ↑ à PNN + myélémie – Moelle riche avec dysgranulopoïèse
Absence de fusion BCR-ABL et bilan moléculaire JAK2/CALR/MPL et PDGFRA/B
FGFR1 négatif]

VALEUR DIAGNOSTIQUE SETBP1

Cas 2 et 3 LMMC → mutations TET2 / SRSF2

[♂ 70 ans / ♂ 73 ans – monocytose – myélogramme évoquant une LMMC
caryotype normal]
+ Définition d'un versant « myéloprolifératif » (si mutation JAK2 associée
[Cas 4]) ou « myélodysplasique » de la LMMC

VALEUR DIAGNOSTIQUE TET2/SRSF2

Cas 11 SMD ? → mutations JAK2 / SF3B1 / SRSF2 / TET2

[♀ 85 ans – Cytopénie – Myélogramme non contributif et caryotype normal : absence
d'argument pour une hémopathie maligne]

VALEUR DIAGNOSTIQUE MUTATIONS SOMATIQUES pour un diagnostic de SMD

Cas 12 DOUBLE HEMOPATHIE ? : BCR-ABL + et mutations JAK2 / ASXL1 / KRAS

[♂ 68 ans – LMC et TE – Myélogramme non contributif et t(9;22)(q34;q11)]

AIDE DIAGNOSTIQUE POUR LES CAS COMPLEXES

AIDE PRONOSTIQUE

Cas 4 LMMC → mutations SRSF2 / ASXL1 / JAK2

[♂ 79 ans – LMMC connue – Evolution ? Moelle : LMMC II – Caryotype normal]

VALEUR PEJORATIVE - ASXL1/NRAS/RUNX1/SETBP1

MFI → mutations MPL et SRSF2 (cas 5) / ASXL1 - CALR type II (cas 6) / JAK2-IDH2-SRSF2 (cas 7)

[♀ 67 ans – MF ? BOM diagnostique – Myélogramme non contributif – pas de caryotype]
[♂ 55 ans – MF connue – Evolution ?]
[♂ 75 ans – MF post NMP traitée – Evolution ?]

VALEUR PEJORATIVE ASXL1/EZH2/SRSF2/IDH1-2 et absence de mutation CALR type I (→ Score DIPSS+)

Cas 8 et 9 SMD → mutations ASXL1 / U2AF1

[♂ 74 ans – SMD – caryotype normal]
[♀ 72 ans – SMD – myélogramme non contributif – caryotype del(20q)]

VALEUR PEJORATIVE ASXL1/TP53/EZH2/ETV6/RUNX1

VALEUR D'UNE DOUBLE MUTATION JAK2 / CALR ET JAK2 / MPL ?

Année 2019 : 6 cas de patients « double hit »

VALEUR IMPRECISE dans la littérature

Probablement sous-estimée compte tenu de l'approche séquentielle des mutations JAK2/CALR/MPL

AIDE THERANOSTIQUE

Cas 10 LAM → mutations JAK2 / DNMT3A / IDH2

[♂ 54 ans – LAM post Vaquez]

CIBLE THERAPEUTIQUE: FLT3 - IDH1/2

**SIGNIFICATION DES « CHIP » ?
(Hématopoïèse clonale de signification indéterminée)**

Cytopénie → mutation DNMT3A isolée : valeur ?

[Cas 13 ♀ 80 ans – Cytopénie – Bilan médullaire négatif
(cytologie et cytogénétique)]

VALEUR IMPRECISE dans la littérature

Fréquence très élevée (50%)

**La démarche diagnostique hématologique doit être
complète (éliminer MGUS, MBL, HPN ...)**

**Evolution vers une hémopathie maligne 0,5 à 1%/an :
intérêt clinique ?**

SYNERGIE [CARYOTYPE HEMATOLOGIQUE] et [NGS] ?

Année 2019 : 7 cas

**Analyse des CNV (Copy Number Variation) →
permet de conforter le résultat cytogénétique et
préciser des remaniements chromosomiques
(délétion, translocation déséquilibrée ...)**

Réf : Swerdlow et al, WHO 2017 / Bacher et al, 2018 / Danlos et al, 2019 / Döhner et al, 2017 / Gorbenkoo et al, 2019 / Griffin et al, 2018 / Guglielmelli et al, 2018 / Itzykson et al, 2018 / Klampf et al, 2013 / Papaemmanuil et al, 2013 / Pietra et al, 2016 / Tefferi et al, 2018

Conclusion et Perspectives

Au sein des hémopathies myéloïdes chroniques (NMP, LMMC et SMD), la dernière classification OMS 2017 n'inclut dans les critères diagnostiques *stricto sensu* que les mutations des gènes **JAK2, CALR, MPL, CSF3R et SF3B1**. Ces données vont très certainement s'affiner grâce aux travaux rapportés dans la littérature et conduiront à une **classification moléculaire** exhaustive de ces hémopathies malignes. Il en sera de même pour l'approche moléculaire des LAM. L'approche NGS des hémopathies myéloïdes va donc participer à une nouvelle ère **diagnostique, pronostique et théranostique**.