

Rédacteurs : Pr Florence Nguyen-Khac, Dr Chrystèle Bilhou-Nabéra, Dr Elise Chapiro, Dr Virginie Eclache

Plan 2020-2024 Cytogénétique Hématologique

Concernant la Cytogénétique Hématologique, le **caryotype** et l'**hybridation *in situ* fluorescente (FISH)** gardent encore à l'heure actuelle, et probablement encore pour quelques années, une importance majeure dans la prise en charge des hémopathies malignes. Par ailleurs, ces deux techniques sont **facilement réalisables** sur toute l'APHP, avec des cytogénéticiens formés et impliqués dans le Groupe Francophone de Cytogénétique Hématologique (GFCH), groupe reconnu au niveau international (70 publications), avec comme objectif, entre autres, de rassembler et de former des spécialistes dans cette discipline qui nécessite de solides connaissances à la fois en Génétique (Cytogénétique et Biologie Moléculaire) et en Hématologie Cellulaire. Le GFCH a récemment mis à jour ses recommandations concernant les examens obligatoires ou recommandés selon les pathologies en se basant sur la pratique quotidienne et les recommandations nationales et internationales [1-9]. Des recommandations internationales viennent d'être publiées, confirmant le caractère obligatoire du caryotype et/ou de la FISH pour la prise en charge des hémopathies suivantes : la leucémie myéloïde chronique (LMC), les myélodysplasies (MDS), les leucémies aiguës myéloïdes, les leucémies aiguës lymphoïdes, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [10].

Le caryotype hématologique permet d'une part une **vision globale du génome**, sans *a priori* et à l'échelon d'une cellule, et d'autre part la possibilité de détecter dans la même analyse des **anomalies chromosomiques de nombre (gains, pertes) et de structure (translocations, inversions, ...)**. Il existe des anomalies encore difficiles à voir/interpréter avec les autres techniques récentes comme le séquençage haut débit (génomique, exome, transcriptome)... La FISH reste l'examen **le plus sensible** (seuil de positivité : 5%) à l'heure actuelle pour détecter des gains ou des pertes de matériel chromosomique (les techniques comme la RT-MLPA ou SNP/CGH-array ont un seuil de sensibilité de 20% environ), utile en particulier dans les sous-clones fréquents en hématologie et qui peuvent avoir une importance diagnostique ou pronostique. Enfin, ces 2 examens peuvent être rendus très **rapidement** (car ne nécessitent pas d'attendre un nombre d'échantillons suffisant pour pouvoir lancer l'analyse), ce qui est une demande récurrente des cliniciens.

A titre de quelques exemples : i. pour le **diagnostic**, la présence de certaines anomalies chromosomiques affirme le diagnostic de MDS, en dehors de tout signe morphologique au myélogramme [11, 12] ; -la délétion d'une partie du bras long du chromosome 5 (délétion 5q) dans les MDS est aisément détectable par le caryotype. Il n'existe pas d'autre examen de routine pour le remplacer à l'heure actuelle ; ii. pour le **pronostic**, - le score cytogénétique international pour les

MDS repose sur le caryotype et n'a à ce jour aucune autre alternative ; - le caryotype complexe est en train d'être évalué dans la LLC et semble être un bon outil dans la prise en charge du patient [13]; - la classification hiérarchique pronostique par FISH dans la LLC est la seule validée à ce jour [14]; iii. pour le **traitement**, - la délétion du bras court du chromosome 17 (délétion 17p) dans la LLC est recherchée obligatoirement pour orienter le choix thérapeutique. Aucune autre technique actuelle n'atteint sa sensibilité [15]; - la présence de certaines anomalies additionnelles au chromosome Philadelphie dans la LMC oriente directement vers un inhibiteur de tyrosine kinase de 2^e génération

iv. pour le **suivi**, des anomalies comme la délétion 7q dans les MDS ne peuvent être détectées à des seuils faibles que par la FISH.

Ces recommandations resteront en toute vraisemblance valables pour les 5 années à venir.

1. Nguyen-Khac F, Daudignon A, Eclache V, et al. Cytogenetics in the management of hematologic malignancies: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:509-510.
2. Roche-Lestienne C, Boudry-Labis E, Mozziconacci MJ. Cytogenetics in the management of "chronic myeloid leukemia": an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:511-515.
3. Bilhou-Nabera C, Bidet A, Eclache V, et al. Cytogenetics in the management of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:517-523.
4. Eclache V, Lafage-Pochitaloff M, Lefebvre C, et al. Cytogenetic place in managing myelodysplastic syndromes: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:525-534.
5. Luquet I, Bidet A, Cuccuini W, et al. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:535-546.
6. Baranger L, Cuccuini W, Lefebvre C, et al. Cytogenetics in the management of children and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:547-560.
7. Nguyen-Khac F, Borie C, Callet-Bauchu E, et al. Cytogenetics in the management of chronic lymphocytic leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:561-567.
8. Lefebvre C, Callet-Bauchu E, Chapiro E, et al. Cytogenetics in the management of lymphomas and lymphoproliferative disorders in adults and children: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:568-587.
9. Daudignon A, Quilichini B, Ameye G, et al. Cytogenetics in the management of multiple myeloma: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* 2016;74:588-595.
10. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C, et al. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. *Leukemia* 2019.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-2405.

13. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, et al. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood* 2019;133:1205-1216.
14. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910-1916.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131:2745-2760.