

Place de la cytogénétique dans la prise en charge des néoplasmes myéloprolifératifs autres que la leucémie myéloïde chronique : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH)

Cytogenetics in the management of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH)

Chrystèle Bilhou-Nabéra¹

Audrey Bidet²

Virginie Eclache³

Eric Lippert⁴

Marie-Joëlle Mozziconacci⁵

¹ Laboratoire d'hématologie, Unité de cytogénétique onco-hématologique, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris, France
<chrystele.bilhou-nabera@aphp.fr>

² Laboratoire d'hématologie-cytogénétique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux, Pessac, France

³ Laboratoire d'hématologie et de cytogénétique, Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny, France

⁴ Laboratoire d'hématologie biologique, CHRU de Brest & Equipe Ecla, Inserm U1078, Université de Bretagne occidentale, Brest, France

⁵ Laboratoire de cytogénétique et biologie moléculaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

Résumé. Ces dernières années ont vu la description de très nombreuses anomalies moléculaires dans les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) hors leucémie myéloïde chronique (LMC). Outre une meilleure compréhension physiopathologique, ces anomalies constituent souvent des tests diagnostiques fort utiles dans des pathologies dont le diagnostic était souvent un diagnostic d'exclusion. La cytogénétique conventionnelle et moléculaire garde pourtant toute sa place dans ce contexte, soit en seconde intention, en l'absence de marqueurs moléculaires spécifiques, afin d'apporter une preuve de clonalité ou d'aider au diagnostic différentiel, soit d'emblée dans les formes hyperleucocytaires à titre de diagnostic différentiel (LMC), pour mettre en évidence des anomalies pouvant être ciblées par des traitements spécifiques (*ABLI*, *RET*, *PDGFR*...) ou encore pour l'évaluation pronostique. Nous passons en revue ici l'intérêt de la cytogénétique dans ces différentes pathologies.

Mots clés : anomalies cytogénétiques, FISH, néoplasmes myéloprolifératifs Philadelphia-négatifs

Abstract. The recent years have witnessed tremendous progress in the molecular characterization of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPN). Beside a better understanding of pathophysiology, these abnormalities often constitute very useful diagnostic markers in diseases where exclusion of reactive states used to be the strongest argument. However, conventional and molecular cytogenetics keep a major interest in MPN, either as a second line exploration, in cases where no molecular marker is available, for differential diagnosis or as a proof of clonality or in first line for cases with hyperleukocytosis, for differential diagnosis (CML), to evidence druggable targets (*ABLI*, *RET*, *PDGFR*...) or as a prognosis marker. In this article, we will review the interest of cytogenetic techniques in myeloproliferative neoplasms.

Key words: cytogenetic abnormalities, FISH, philadelphia-negatives myeloproliferative neoplasms

Article reçu le 24 février 2016,
accepté le 29 février 2016

On regroupe classiquement sous le terme de néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) autres que la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie de Vaquez

(PV), la thrombocytémie essentielle (TE) et la myélofibrose primitive (MFP). S'y ajoutent les entités rares comme les leucémies neutrophiles chroniques ou les syndromes myéloprolifératifs inclassables. À noter, les syndromes myéloïdes ou lymphoïdes caractérisés par une

Tirés à part : C. Bilhou-Nabéra

hyperéosinophilie et un remaniement des gènes *PDGFRA* (4q12), *PDGFRB* (5q33) ou *FGFR1* (8p11), bien que faisant l'objet d'une catégorie spécifique dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 (*World health organization* (WHO 2008)) [1], seront également traités ici.

Enfin, selon la classification de l'OMS, les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques (NMP/SMD) peuvent être rapprochés de ce groupe et sont représentés par la leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myéomonocytaire juvénile (LMMJ), la leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa), les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques inclassables (NMP/SMD-U) et l'anémie réfractaire sidéroblastique avec thrombocytose (ARSI-T).

L'intérêt diagnostique d'une étude cytogénétique est avant tout d'écarter le diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) devant tout néoplasme myéloprolifératif en effectuant un caryotype (ou une recherche du transcrit *BCR-ABL1* en fonction de l'organisation des laboratoires). Dans le cadre de l'exploration d'une thrombocytose et d'une polyglobulie, l'analyse cytogénétique n'est pas un examen de première intention. Il pourra être éventuellement réalisé dans un second temps pour mettre en évidence un marqueur de clonalité si la recherche des marqueurs moléculaires, réalisée après avoir éliminé les causes classiques de thrombocytose et polyglobulie secondaire, s'est avérée négative.

En effet, si aucune anomalie cytogénétique n'a de caractère spécifique pour chacun de ces syndromes, la mise en évidence de l'une d'elles signe le caractère clonal et est en faveur du caractère malin de ces pathologies. Elle peut donc permettre un diagnostic différentiel.

Pour quelques entités comme la MFP et la LMMC, une valeur pronostique est attribuée à un groupe de risque cytogénétique identifié.

La découverte des mutations de *JAK2*, puis des autres anomalies moléculaires « *driver* » (*MPL*, *CALR*) a totalement

changé la prise en charge des NMP au diagnostic par rapport aux recommandations de 2004 [2].

Il faut également souligner la nécessité de conserver des cellules pour effectuer la recherche rétrospective de marqueurs qui seraient ultérieurement décrits, recherche utile dans le cadre du diagnostic et du suivi thérapeutique.

Les différents néoplasmes myéloprolifératifs autres que la LMC

L'incidence des anomalies cytogénétiques dans les NMP est évaluée, selon une étude de Bacher *et al.* [3] à 35 % pour la PV, 3 % pour la TE, 40 % pour la MFP, 24 % pour la LMMC et 7 % pour les syndromes hyperéosinophiliques. Les principales anomalies et leur fréquence sont décrites dans le *tableau 1*.

Les anomalies moléculaires successivement identifiées dans les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) depuis 2005 ont conduit à une modification de la démarche diagnostique dans ce groupe de pathologies. Une leucémie myéloïde chronique est éliminée devant la négativité du transcrit *BCR-ABL1* recherché en biologie moléculaire et/ou par une absence de chromosome Philadelphie en cytogénétique conventionnelle ou moléculaire. Il faut cependant être prudent dans ce cas compte tenu de la possibilité d'un remaniement *BCR-ABL1* en l'absence de t(9;22) à la faveur d'un réarrangement infra-cytogénétique (Philadelphie masqué). Une recherche de la mutation *JAK2V617F* est réalisée en première intention. La fréquence de la mutation *JAK2V617F* varie selon les NMP : polyglobulie de Vaquez (~ 95 %), myélofibrose primitive (~ 50 %), thrombocytémie essentielle (50-60 %). La mutation *JAK2V617F* est plus faiblement représentée dans les syndromes myéloprolifératifs mixtes (19 %) et la leucémie myéomonocytaire (8 %). Si la mutation *JAK2V617F* n'est pas retrouvée, elle pourra être suivie de la recherche d'un remaniement moléculaire de l'exon 9 de la calréticuline (*CALR*) (délétion et/ou insertion)

Tableau 1. Fréquence des principales anomalies cytogénétiques : d'après une étude effectuée par Bench *et al.* [5].

Types d'anomalie	Polyglobulie de Vaquez (%)	Myélofibrose primitive (%)	Thrombocytémie essentielle (%)
del(20q)	8,4	7,1	0,2
del(13q)	3,0	6,3	0,7
trisomie 8	6,9	5,0	0,9
trisomie 9	6,6	1,0	0,2
trisomie 1q	3,6	3,5	0
del(7q)/-7	0,9	3,8	0
del(5q)/-5	3,2	1,5	0
Pourcentage de patients avec une ou plusieurs anomalies	33,7	39,5	5,0

et de l'exon 10 de *MPL* (surtout *W515*) pour les suspicions de TE ou de MFP, et de la recherche d'une mutation de l'exon 12 de *JAK2* pour les suspicions de PV.

La mutation du régulateur épigénétique *TET2* est présente dans toutes les classes de NMP en faible proportion. D'autres anomalies moléculaires sont plus fréquemment identifiées pour une entité donnée et seront précisées dans le chapitre les concernant [4].

Polyglobulie de Vaquez

Il s'agit d'une maladie de la cellule-souche hématopoïétique, caractérisée par une production excessive de précurseurs érythroblastiques (augmentation du volume globulaire total) associée parfois à une hyperleucocytose et une thrombocytose. Son incidence est faible, estimée à deux nouveaux cas/100 000 habitants par an.

Les critères de diagnostic sont ceux énoncés dans la classification OMS 2008 [1]. L'évolution comporte un risque de transformation en myélofibrose (20 %) ou en leucémie aiguë (5-10 %, souvent secondaire au traitement).

Le caryotype est effectué en deuxième intention, après l'analyse moléculaire, en particulier lorsque celle-ci est négative pour la recherche de mutations *JAK2V617F/exon 12*.

Aucune anomalie de structure ou de nombre mise en évidence n'est spécifique. Les cinq plus fréquentes anomalies sont par ordre décroissant de fréquence : del(20q) (19,2 %), +8 (19,2 %), +9 (21,1 %), del(13q) (13,4 %), trisomie partielle 1q (11,5 %). Des anomalies chromosomiques ont été rapportées dans 15-20 % des cas en phase initiale et 40 % des cas lors de la phase tardive de la maladie. L'incidence des anomalies chromosomiques est supérieure chez les patients ayant reçu un traitement par chimio- ou radiothérapie (45 %) en comparaison des patients non traités (17 %) [5].

Dix à 15 % des cas évoluent vers une myélofibrose secondaire avec, dans 70 % des cas, une trisomie complète ou partielle 1q21q32. Les monosomies 5 et 7 (9,6 %) sont essentiellement retrouvées lors de transformation aiguë [6].

Thrombocytémie essentielle

Il s'agit d'une maladie de la cellule-souche hématopoïétique, caractérisée par une augmentation du taux de plaquettes liée à une prolifération des précurseurs mégacaryocytaires. Son incidence est faible, estimée à 1,5 nouveau cas/100 000 habitants par an. Les critères de diagnostic sont ceux de la classification OMS 2008 [1].

Le diagnostic positif est facilité depuis la description de marqueurs moléculaires trouvés chez une grande majorité de patients (*JAK2V617F* : 50-60 % ; *CALR* exon 9 : ~ 30 % ; *MPL* exon 10 : ~ 5 %). Il persiste cependant

environ 20 % de patients dits « triple négatifs », ne présentant aucune de ces mutations. Le caryotype n'est pas obligatoire mais est conseillé lors d'anémie et/ou dysmyélopoïèse associées. En effet, le diagnostic différentiel avec certaines myéloidyplasies à forme thrombocytaire peut alors être évoqué (se référer au chapitre sur les syndromes myéloidyplasiques). Il faut par ailleurs rappeler l'importance de l'élimination d'une LMC (négativité du réarrangement *BCR-ABL1*) devant une thrombocytose, même isolée, en l'absence de marqueurs de diagnostic positif de thrombocytémie essentielle.

Une anomalie cytogénétique a été décrite dans moins de 10 % des cas. Les délétions 13q14 (3,8 %) et 20q12 (9,4 %) seraient plus fréquentes. Des anomalies chromosomiques (anomalie 17p, trisomie 1q, monosomie 1q) peuvent apparaître en cours de traitement. Une évolution vers une myélofibrose ou une leucémie aiguë myéloïde est possible [5].

Myélofibrose primitive

Il s'agit d'un syndrome caractérisé par une atteinte clonale des cellules souches hématopoïétiques CD34+, responsable d'une prolifération anormale des trois lignées hématopoïétiques, associée à une fibrose et une néo-angiogenèse médullaire et splénique considérées comme réactionnelles. L'incidence est de 0,4 à 0,7 cas par an/100 000 habitants. L'évolution est péjorative, secondaire à l'aggravation de la fibrose médullaire ou à une transformation en leucémie aiguë (15-20 %).

La cytogénétique médullaire est le plus souvent infructueuse en raison de la fibrose médullaire. En raison de la richesse en précurseurs hématopoïétiques circulants CD34+, il est possible de réaliser l'étude cytogénétique sur un prélèvement sanguin, avec ou sans stimulation par des facteurs de croissance type G-CSF ou GM-CSF. Une culture de 24 heures est suffisante pour obtenir des métaphases analysables.

Le caryotype n'est pas obligatoire mais conseillé, en particulier chez les sujets jeunes, compte tenu de son impact pronostique. Selon une étude de Wassie *et al.* [7] portant sur 826 patients, l'analyse du caryotype identifie une anomalie clonale dans 42,6 % des cas, isolée dans 68,2 % des cas ou au sein d'un caryotype complexe dans 13,6 % des cas. Les anomalies observées ne sont pas spécifiques mais récurrentes. Les plus communes, totalisant 90 % des caryotypes anormaux, sont les délétions 20q (23,3 %), 13q (18,2 %), +8 (11,1 %), +9 (9,9 %) trisomie 1q (9,7 %) et -7/délétion 7q (7,1 %).

Sur le plan pronostique, dans le cadre de la MFP, la cytogénétique intervient dans la classification pronostique D-IPSS Plus (Dynamic-International Prognosis Scoring System) [8] : deux groupes cytogénétiques sont individualisés : le

premier, de pronostic défavorable, regroupe les caryotypes complexes, la présence d'une ou deux anomalies isolées incluant $i(17q)$, $-5/del(5q)$, $-7/del(7q)$, $inv(3)$, $+8$, $del(12p)$, $t(11q23)$. L'autre, de pronostic favorable, est représenté par toutes les autres anomalies ou un caryotype sans anomalie clonale décelée [8, 9].

Pour mémoire, les gènes les plus fréquemment mutés sont : JAK2V617F (50-60 %), CALR (25-30 %) et MPL (5-10 %). Il existe aussi des mutations additionnelles : surtout ASXL1, TET2, SRSF2, plus rarement EZH2, SF3B1, U2AF1, IDH [10].

L'acquisition des anomalies chromosomiques lors d'acutisation des néoplasmes myéloprolifératifs Philadelphie-négatifs a été détaillée dans une étude du GFCH [6].

Les syndromes hyperéosinophiliques

Une revue écrite par Gotlib [11] fait le point sur cette entité. La cytogénétique est importante pour identifier des entités rares à « composante éosinophile » impliquant les gènes *PDGFRA* ou *PDGFRB* car une réponse aux anti-tyrosine kinases est observée.

NMP avec réarrangement PDGFRA

Appelé aussi leucémie chronique à éosinophiles, dans laquelle a été décrite une délétion interstitielle cryptique de la région 4q12 à l'origine d'un transcrite de fusion *FIP1L1-PDGFRB* mis en évidence par hybridation *in situ* par biologie moléculaire [12, 13]. D'autres réarrangements de *PDGFRA* ont été décrits, rares, souvent visibles au caryotype comme la $t(4;10)(q12;p11)$ [14].

NMP avec réarrangement PDGFRB

Surtout représentés par la leucémie myélomonocytaire chronique avec éosinophiles, associée à une $t(5;12)(q33;p13)$ (transcrite de fusion *PDGFRB-ETV6*). De nombreux autres partenaires de *PDGFRB* ont été décrits, le plus souvent analysables en caryotype, voire en FISH.

NMP 8p11

Les remaniements de la région 8p11 constituent désormais une entité appelée « néoplasme myéloprolifératif 8p11 ». Des translocations impliquant la bande 8p11 ont été décrites, induisant une activation constitutive du gène *FGFR1*, un récepteur tyrosine kinase. Cette entité, associant un syndrome myéloprolifératif avec hyperéosinophilie et souvent une hémopathie lymphoïde (volontiers un lymphome lymphoblastique T, présent ou non lors du diagnostic), évolue rapidement vers une leucémie aiguë. À ce jour, plus de onze gènes partenaires ont été décrits : les principaux sont $t(8;13)(p11;q12)$, $t(8;9)(p11;q33)$, $t(6;8)(q27;p11)$, $t(8;22)(p11;q22)$ fusionnant *FGFR1* avec,

respectivement, *ZNF198*, *CEP110*, *FOP*, *BC*. Une revue publiée par Aranaz [15] fait le point sur l'ensemble des partenaires décrits.

Les syndromes mixtes myéloprolifératifs-myéلودysplasiques

Selon la classification OMS 2008 [1], ces syndromes sont définis comme des hémopathies clonales malignes qui, lors du diagnostic, ont des caractéristiques cliniques et biologiques pouvant faire évoquer soit un syndrome myéloprolifératif, soit un syndrome myéلودysplasique. Le pourcentage de cellules blastiques circulantes et médullaires est inférieur à 20 %. Quatre syndromes sont regroupés sous cette terminologie.

La leucémie myélomonocytaire chronique, la leucémie myélomonocytaire chronique juvénile, la leucémie myéloïde chronique atypique, les syndromes myéloprolifératifs-myéلودysplasiques inclassables.

Le caractère clonal de la pathologie est recherché par une analyse cytogénétique. Une recherche des réarrangements de *BCR-ABL1*, *PDGFRA*, *PDGFRB* et *FGFR1* est effectuée dans le cadre du diagnostic différentiel (LMC de présentation inhabituelle, NMP avec éosinophiles).

Une étude de Bacher *et al.*, effectuée en 2009 sur une série de 1 851 patients [16], détaille les anomalies de nombre et de structure en fonction des différents syndromes SMD (512 cas), NMP (618 cas) et SMD/NMP (61 cas) et identifie des anomalies cytogénétiques plus fréquemment représentées selon qu'il s'agisse d'un NMP ou d'un NMP/SMD. La fréquence d'une anomalie cytogénétique est de 27,9 % pour un NMP/SMD et de 15 % pour un NMP. Une trisomie 9 complète (10,8 %) ou partielle (6,5 %) est exclusivement retrouvée dans les NMP, une translocation déséquilibrée est plus fréquente lors de NMP (16,1 %) versus NMP/SMD (5,9 %). Si l'on compare NMP/SMD et NMP, les anomalies se répartissent comme suit, respectivement : $-7/del(7q)$ (17,6 % vs 1,1 %), $+8$ isolée (23,5 % vs 8,6 %), $i(17q)$ (11,8 % vs 1,1 %), $del(20q)$ isolée (5,9 % vs 1,2 %). La fréquence de représentation de la $del(20q)$ associée à une autre anomalie est identique pour les deux groupes (11,8 %).

La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

Des anomalies clonales sont identifiées chez ~27 % des patients (Suche *et al.*, 414 patients) [17]. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont une trisomie 8 (7,2 %), une perte du chromosome Y isolée ou associée à une autre anomalie (4,3 %), puis une monosomie $7/del(7q)$ (1,5%), remaniements 12p et 11q23, $del(20q)$, $+21$. La $t(5;12)(q35;p13)$ est une entité rare, décrite précédemment et dont la mise en évidence entraîne le classement de la pathologie avec les anomalies *PDGFR*. Ont été

Tableau 2. Fréquence des anomalies cytogénétiques selon qu'il s'agisse d'une LMCa ou d'un NMP/SMD-U (selon Wang *et al.*) [20].

Cytogénétique	LMCa (565)	NMP/SMD-U (569)	P value
Normal ou -Y	35/63 (56 %)	42/65 (65 %)	0,3670
1 ou 2 anomalies del(7q)/-7 excepté)	20/63 (32 %)	19/65 (29 %)	NS
trisomie 8	11 (17,5 %)	12 (18,5 %)	NS
i(17)(q10)	5 (7,9 %)	1 (1,5 %)	0,1120
del(7q)/-7	5 (7,9 %)	4 (6,2 %)	NS
Complexe	5 (7,9 %)	2 (3,1 %)	0,2963

également décrites la t(6;10)(q27;q11)(*FGFR1OP-RET*) et la t(10;22)(q11;q11)(*RET-BCR*).

Une stratification pronostique a été établie par deux groupes principaux : Such *et al.* [17] et Wassie *et al.* [18].

Trois groupes de risque cytogénétiques ont été définis qu'il s'agisse de l'étude de Such : faible risque (caryotype normal, -Y), haut risque (-7/del(7q)), risque intermédiaire (autres anomalies) ou de Wassie : faible risque (caryotype normal, -Y, der(3q)), haut risque (caryotype complexe/monosomique), risque intermédiaire (autres anomalies).

L'acquisition d'anomalies non décrites lors du diagnostic ou additionnelles à un clone anormal est observée dans 25 % des cas avec, par ordre de fréquence, un caryotype complexe, +21, -7/del(7q), del(20q), i(17q), -17/del(17p) [19].

Sur le plan moléculaire, une mutation est identifiée au niveau des gènes *TET2* (50~60 %), *RUNX1* (~15 %), *SRSF2* (40~50 %) ou concerne un autre gène comme *SF3B1* (~7 %), *U2AF35*, *U2AF65*, *SF3A1* pour les 20 % restants. Dans 90 % des cas, sont observées une ou plusieurs mutations mais les mutations *TET2* et *IDH2* sont mutuellement exclusives. La présence d'une mutation d'*ASXL1* (35~40 %) a une valeur pronostique défavorable.

La leucémie myélomonocytaire chronique juvénile (LMMCJ)

Une monosomie 7 survient dans 30-40 % des cas mais n'est pas spécifique de cette entité.

Pour ces deux entités LMMC et LMMCJ, lors d'échec du caryotype, une HIS centromère 7/del(7q) et une HIS centromère du chromosome 8 sont préconisées.

La leucémie chronique à neutrophiles (LCN)

Il existe une similarité sur le plan cytogénétique entre la LCN et la LMCa. Sur le plan moléculaire, une mutation de *CSF3R* est décrite dans 90 % des LCN et 40 % des LMCa [4]. Une recherche de *BCR-ABL1* doit être réalisée en l'absence de chromosome Ph pour éliminer un transcrite rare.

La leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa)

Une trisomie 13, une del(20q), un i(17q), une del(12p) sont retrouvées dans 80 % des cas. Une mutation génique *SETBP1*, identifiée dans 25 % des cas peut constituer, par sa mise en évidence, une aide au diagnostic en comparaison de la LMMC (6-15 %) et la JMML (3 %) [10]. Une HIS *BCR-ABL1* est conseillée (ne pas méconnaître des réarrangements atypiques d'*ABL1* comme *ETV6-ABL1*) comme celles de *PDGFRA*, *PDGFRB* s'il existe une hyperéosinophilie.

Les syndromes myéloprolifératifs-myélodysplasiques inclassables (NMP/SMD-U)

Ils ne sont pas caractérisés par un profil cytogénétique particulier. Il n'existe aucune différence statistique significative entre LMCa et NMP/SMD-U (tableau 2). Le caryotype est obligatoire surtout si le bilan moléculaire *JAK2*, *CALR*, *MPL* est négatif. Sont identifiés les groupes pronostiques suivants : risque faible (normal, -Y), intermédiaire (autres anomalies), élevé (complexe -7/del(7q)) [20].

Conclusion

Dans les NMP-Philadelphie-négatifs, la cytogénétique est désormais essentiellement réalisée en seconde intention, après un bilan mutationnel. Elle garde cependant un intérêt d'emblée dans les formes avec hyperleucocytose franche et myélémie. Elle permet, dans le cadre d'un diagnostic difficile, d'affirmer une prolifération clonale et, pour la MFP et la LMMC, d'être intégrée dans un score pronostique. L'acquisition d'anomalies cytogénétiques additionnelles reste un indicateur d'évolution de la pathologie. Un récapitulatif des recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des néoplasmes myéloprolifératifs Philadelphie-négatifs est présenté dans le tableau 3.

Remerciements. Les auteurs remercient les docteurs Andrieux J, Baranger L, Bilhou-Nabéra C, Eclache V,

Tableau 3. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des néoplasmes myéloprolifératifs.

Pathologie	Caryotype - diagnostic		FISH - diagnostic	Caryotype - suivi Transformation SMD/LAM**
	Obligatoire	Conseillé		
PV	Non	Double négatif <i>JAK2V617F/exon 12</i>		Oui
TE	Non	Anémie et/ou dysmyélopoïèse	Si échec du caryotype (diagnostic différentiel avec SMD**)	Oui
MFP	Non	Sujet jeune Pour évaluation pronostique (indication potentielle de greffe par exemple) ***		Oui
LMC atypique	Oui		<i>BCR-ABL1*</i> <i>FIP1L1-PDGFR</i> <i>PDGFRB</i> si hyperéosinophilie	Oui
Leucémie chronique à neutrophiles	Oui		<i>BCR/ABL1 *</i>	Oui
NMP avec éosinophiles	Oui		<i>BCR-ABL1*</i> <i>FIP1L1-PDGFR</i> <i>PDGFRB</i> <i>FGFR1</i>	Oui
LMMC/LMMJ	Oui Score IPSS		Si échec du caryotype C7/del(7q), C8	Oui
NMP/SMD non classifiables et/ou triple-négatifs (<i>JAK2, CALR, MPL</i>)	Oui		Si échec du caryotype C7/del(7q), C8	Oui

* Si analyse par biologie moléculaire non disponible ; NMP : néoplasme myéloprolifératif ; SMD : syndrome myélodysplasique ; PV : polyglobulie de Vaquez ; TE : thrombocytémie essentielle ; MFP : myélofibrose primitive ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMC : leucémie myélo-monocytaire chronique ; LMMJ : leucémie myélo-monocytaire juvénile ; IPSS : *International prognostic scoring system*. ** Se reporter au tableau SMD et LAM des articles correspondants.

*** Possible sur le sang (si myélémie ou fibrose médullaire majeure). C7 : centromère du chromosome 7 ; C8 : centromère du chromosome 8.

Mozziconacci MJ pour leur contribution lors de la parution de la première version de ces recommandations (*Pathol Biol* 2004, vol. 53).

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Swerlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe E, Pileri S, Stein H, *et al*. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon : IARC, 2008.
2. GFCH. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des syndromes myéloprolifératifs autres que la leucémie myéloïde chronique établies par le groupe Français de cytogénétique hématologique (GFCH). *Pathol Biol* 2004 ; 52 : 141-244.
3. Bacher U, Haferlach T, Kern W, Hiddemann W, Schnittger S, Schoch C. Conventional cytogenetics of myeloproliferative diseases other than CML contribute valid information. *Ann Hematol* 2005 ; 4 : 250-7.
4. Mughal TI, Cross NC, Padron E, Tiu RV, Savona M, Malcovati L, *et al*. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical

characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Haematologica* 2015 ; 100 : 1117-30.

5. Bench AJ, Nacheva EP, Champion KM, Green AR. Molecular genetics and cytogenetics of myeloproliferative disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1998 ; 11 : 819-48.
6. Nguyen-Khac F, Lesty C, Eclache V, Couronné L, Kosmider O, Andrieux J, *et al*. Chromosomal abnormalities in transformed Ph-negative myeloproliferative neoplasms are associated to the transformation subtype and independent of *JAK2* and the *TET2* mutations. *Genes Chromosomes Cancer* 2010 ; 49 : 919-27.
7. Wassie E, Finke C, Gangat N, Lasho TL, Pardanani A, Hanson CA, *et al*. A compendium of cytogenetic abnormalities in myelofibrosis: molecular and phenotypic correlates in 826 patients. *Br J Haematol* 2015 ; 169 : 71-6.
8. Caramazza D, Begna KH, Gangat N, Vayda R, Siragusa S, Van Dyke DL, *et al*. Refined cytogenetic risk categorization for overall and leukemia-free survival in primary myelofibrosis: a single center study of 433 patients. *Leukemia* 2011 ; 25 : 82-8.
9. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 915-25.
10. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, *et al*. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013 ; 27 : 1861-9.

11. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2015 ; 90 : 1077-89.
12. Boogaerts M, Wlodarska I, Kantarjian H, Marynen P, Coutre SE, Stone R, *et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1201-14.
13. Cools J, De Angelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, *et al.* A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1201-14.
14. Zamecnikova A, Al Bahar S. *del(4)(q12q12) FIP1L1/PDGFRA*. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2011 ; 15 : 686-94.
15. Aranaz P, Vizmanos JL. 8p11 myeloproliferative syndrome (EMS, 8p11). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol* 2011 ; 15 : 686-94.
16. Bacher U, Schnittger S, Kern W, Weiss T, Haferlach T, Haferlach C. Distribution of cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes, Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms, and the overlap MDS/MPN category. *Ann Hematol* 2009 ; 88 : 1207-13.
17. Such E, Cervera J, Costa D, Solé F, Vallespí T, Luño E, *et al.* Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. *Haematologica* 2011 ; 96 : 375-83.
18. Wassie EA, Itzykson R, Lasho TL, Kosmider O, Finke CM, Hanson CA, *et al.* MM. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 1111-5.
19. Tang G, Zhang L, Fu B, Hu J, Lu X, Hu S, *et al.* Cytogenetic risk stratification of 417 patients with chronic myelomonocytic leukemia from a single institution. *Am J Hematol* 2014 ; 89 : 813-8.
20. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, Rogers HJ, Geyer JT, Chabot-Richards D, *et al.* Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2014 ; 123 : 2645-51.