

Objet : Suivi hématologique maladie de SHWACHMAN (SDS)

Contact : trs-registre-neutropenies@aphp.fr

Chers confrères, chers amis

Nous vous écrivons concernant les patients porteurs de maladie de Shwachman que vous suivez.

Il a été récemment mis en évidence que les complications hématologiques graves des SDS (aplasie ou leucémie) impliquent un clone TP53 muté. Il est possible de détecter et suivre ce clone à l'avance. Nous vous joignons les références du sujet.

Jusqu'à ce jour, le suivi hématologique des patients SDS reposait sur une surveillance sanguine, avec parfois des myélogrammes et caryotypes.

Cependant les complications hématologiques graves du SDS étaient loin d'être prévisibles avec cette surveillance, sachant que les décès précoces du SDS y sont liés.

Nous faisons l'hypothèse que l'existence d'un clone médullaire TP53 muté évolutif peut permettre de détecter les patients à fort risque de complications hématologiques graves, et que les traitements précoces peuvent améliorer la survie des patients SDS.

Nous pensons qu'à partir d'une analyse systématique de la cohorte française (environ 150 patients), nous pourrions assez rapidement progresser et répondre à l'intérêt médical du suivi moléculaire de ces patients. Pour ce faire, nous avons besoin de votre collaboration et de celle des patients.

Les analyses que nous proposons reposent sur un échantillon médullaire et sur un prélèvement sanguin.

Nous ferons les analyses suivantes:

- 1) étude moléculaire somatique sur des prélèvements sanguin et médullaire en même temps (Laboratoire de l'hôpital Saint-Antoine, Paris, F Delhommeau)
- 2) conservation systématique à la tumorotheque d'hématologie de Saint-Antoine de cellules mononucléées médullaires vivantes cryopréservées pour permettre des travaux plus fondamentaux
- 3) (optionnel) établissement de lignées EBV pour permettre des travaux plus fondamentaux (faites au GENETHON)
- 4) revue centralisée des lames de myélogramme (O Fenneteau H Lapillonne F Delhommeau) et confrontation avec les résultats cytogénétiques

Sur le plan réglementaire, il est nécessaire d'inclure les patients dans le registre (lettre d'information et consentement) si ce n'est pas déjà fait.

La conservation du matériel biologique (cryopréservation des cellules vivantes) nécessite un consentement.

On peut considérer le myélogramme dans une maladie pré-leucémique comme un soin courant.

Sur le plan financier, nous prenons en charge, via des subventions associatives (tous contre la leucémie, 111 les arts), les coûts des techniques ET le coût de l'acheminement.

Matériellement, il faudrait prévoir les bilans en début de semaine (du lundi au mercredi) pour que les échantillons soient reçus avant le week-end avec un délai de transport de 24h maximum. Cette programmation imposera de nous contacter en amont pour prendre rendez-vous afin d'assurer les meilleures conditions de transport et d'analyse.

Les contacts avec le registre passe par mail : trs-registre-neutropenies@aphp.fr

Pour joindre l'équipe opérationnelle de Saint-Antoine les contacts téléphoniques sont :

Secrétariat François Delhommeau 0149282272

Mobile François Delhommeau 0688391726

Mobile JA Martignoles 0650551453

Le rendu des résultats sera bien sur assuré individuellement mais la décision pratique pourra être discutée en RCP mensuelle dans le cadre du Centre de référence des Neutropénies Chroniques (www.neutropenie.fr).

Nous serions aussi heureux de reprendre des prélèvements congelés s'ils sont disponibles, en particulier si des cellules médullaires viables ont été cryopréservées (une copie du consentement, ou un nouveau consentement devra alors être joint).

Chaque équipe participante sera associée aux publications finales et nous espérons surtout que ce travail permettra de mieux identifier et de mieux traiter les complications hématologiques du SDS.

Consciente de l'implication de tous, l'association IRIS, association nationale des patients atteints de déficits immunitaires primitifs, soutient notre démarche et s'y associe.

Cordialement

Jean Donadieu

François Delhommeau

Christine Bellanné Chantelot

Blandine Beaupain

Jean Alain Martignoles

PJ :

Références

Envoi moelles (formulaire de demande + consentement adulte/enfant + bon de transport Area Time)

Envoi lignées EBV (formulaire de demande + consentement adulte/enfant + bon de transport Area Time)

BIOLOGIE MOLECULAIRE HEMATOLOGIQUEBâtiment : Robert André 8^{ème} étage

Réception des prélèvements (du lundi au vendredi 9h30-15 h)

Responsables: Pr François DELHOMMEAU et Dr Fabrizia FAVALE

tél: 01 49 28 22 72; francois.delhommeau@aphp.fr, fabrizia.favale@aphp.fr

Laboratoire Commun de Biologie et Génétique Moléculaires

Dr Olivier LASCOLS

Hôpital Saint-Antoine 184, rue du fg Saint-Antoine 75012 PARIS

Réception : Bât. Robert André 8^{ème} étage - 01 49 28 20 00 poste 841 30

SERVICE HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE: Pr François DELHOMMEAU

Secrétariat : 01 49 28 22 72 Fax : 01 49 28 30 46

Identité du Patient
Etiquette

Nom : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Sexe : F M Localisation du Patient
Etiquette SERVICE (PDT)

Etablissement : _____

Service : _____

Prescripteur : _____
Nom - Signature

APH : _____

Téléphone : _____

Préleveur : _____

Date: _____

Cadre réservé au laboratoire

Date / Heure de réception

N° d'identification interne

RPPS : _____

Heure du prélèvement : _____

Prélèvements (voir en bas de page)

- Sang : 7 ml tube EDTA
- Moelle : 4 ml dans un tube EDTA
- Autre : _____

 Syndrome Myéloprolifératif

- Si possible, précisez :
- BCR/ABL, t(9;22)
- FIP1L1/PDGFR
- JAK2 V617F
- JAK2 exon 12
- MPL exon 10
- CALR exon 9

 Hémopathie Lymphoïde Chronique

- Si possible, précisez :
- Clonalité lymphoïde B
- Clonalité lymphoïde T
- Cycline D1 surexpression

 Congélation

Si possible, précisez :

- Sang Cellules (DMSO)
- Moelle

Transmettre à la tumorotheque héματο St-Antoine**Renseignements indispensables - Contexte clinique et thérapeutique**

- Diagnostique
- Suivi
- CONSENTEMENT TUMOROTHEQUE GENETIQUE**

**Voir au verso** Leucémie Aiguë Myéloïde

- Transcrits/réarrangements
- AML1/ETO, t(8;21)
- CBFb/MYH11, inv(16)
- PML/RARα, t(15;17)
- WT1
- EVI1
- Mutations géniques
- FLT3-ITD (exons 14-15)
- NPM1
- CEBPA

- Autres Examens
(accord téléphonique obligatoire)

 Leucémie Aiguë Lymphoblastique

- BCR/ABL, t(9;22)
- MLL/AF4, t(4;11)
- E2A/TCF3, t(1;19)
- Si possible, précisez :
- Clonalité lymphoïde B (qualitatif)
- Clonalité lymphoïde T (qualitatif)

 Séquençage nouvelle génération: panel NGS myéloïde

ASXL1, ASXL2, ATM, BCOR, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DDX41, DNMT3A, EZH2, FLT3, GATA2, HRAS, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PHF6, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WT1, ZRSR2,

▶ CONTEXTE : renseignements obligatoires

- Leucémie aiguë myéloïde Syndrome myélodysplasique
- Syndrome myéloprolifératif Leucémie myélomonocytaire chronique
- Autre hémopathie : préciser _____

 Suivi somatique de neutropénie congénitale

Préciser le gène si connu :

Traitement par G-CSF: Non Oui, préciser la dose : _____**Case à cocher :** ronds et carrés correspondent à des analyses effectuées respectivement sur :

Les prélèvements destinés à l'extraction d'ARN doivent parvenir rapidement (délai < 10h) au labo (risque de faux négatif) et être conservés à +4°C

Avez-vous bien pensé aux consentements (Tumorotheque, Génétique constitutionnelle, Protocoles de recherche spécifique)?

BIOLOGIE MOLECULAIRE HEMATOLOGIQUE**RENSEIGNEMENTS INDISPENSABLES**

Ils permettent au laboratoire d'utiliser les techniques les plus appropriées pour l'analyse concernée
(ex : PCR multiplex pour une recherche de BCR/ABL, PCR quantitative pour un suivi).

Le laboratoire ne peut être tenu responsable d'un résultat erroné ou inapproprié si ce cadre n'est pas correctement renseigné

ATTENTION: le prélèvement ne pourra être conservé à la tumorothèque en l'absence de consentement au diagnostic

CADRES PATHOLOGIQUES

- 1 **Bilan d'un syndrome myéloprolifératif**, en l'absence de prescription détaillée il comprend :
Recherche semi-quantitative de l'ensemble des transcrits BCR/ABL connus par PCR multiplex.
Recherche de mutation JAK2 V617F (G1849T).
Les recherches de mutation JAK2 exon 12, CALR, MPL W515L ou le NGS sont ajoutés secondairement à l'initiative du prescripteur ou du biologiste.
- 2 **Hémopathies lymphoïdes chroniques**
La détection de clonalité B est effectuée par amplification des segments V-J des gènes de chaînes lourdes d'immunoglobulines (FR1, FR2, et FR3/JH).
Cette stratégie détecte environ 95% des clones B.
La recherche de clone T est effectuée par amplification du gène TCR gamma et permet la détection d'environ 90% des clones T.
La surexpression de cycline D1 est détectée quel qu'en soit le mécanisme. La recherche de t(11;14) nécessite un examen cytogénétique
- 3 **Leucémies aiguës myéloïdes**
En l'absence de prescription détaillée, les analyses proposées sont effectuées chez tous les patients en dehors de PML/RARa et des mutations cKIT dont les indications sont restreintes.
- 4 **Leucémies aiguës lymphoblastiques**
La recherche systématique des transcrits récurrents n'est pas actuellement proposée en dehors de BCR/ABL. De même les PCR quantitatives clono-spécifiques ne sont pas effectuées.
- 5 **Congélation cellulaire**
Elle peut être effectuée isolément dans un cadre protocolaire bien défini

RESERVE AU LABORATOIRE

- Le cadre grisé signifie qu'en cas de prélèvement sanguin une séparation des leucocytes totaux est nécessaire



FORMULAIRE "DEMANDE DE TRANSPORT"

Merci de renvoyer cette demande **IMPERATIVEMENT** au plus tard la veille de l'enlèvement avant 14 Heures par fax au 01.34.02.46.40 ou par mail demande.transport@area-time.fr
CONTACT AREA TIME Logistics : 01.34.02.46.88

Cadre réservé au client

Vos références

N° de client : 1201089

Nom et adresse de facturation :

ASSOCIATION GROUPE ETUDE DES NEUTROPENIES
Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique
Hôpital Trousseau - M Jean DONADIEU
26 Avenue du Dr Netter
75012 PARIS

Cadre réservé à AREA TIME LOGISTICS

Nom de l'entreprise Hôpital TROUSSEAU

Devis n° 29232-00

Date 01/01/2017

Contact Monsieur Jean DONADIEU

Tel 01 44 73 53 14

Fax

Mail jean.donadieu@trs.aphp.fr

RESUME DE VOTRE PRESTATION TRANSPORT DECRITE AU DEVIS N° 29232 - VALIDITE DU 01/01/2017 AU 31/12/2018

- Température : Ambiante
- Nature des échantillons : Echantillon sanguin
- Nombre d'échantillons : - de 10 tubes / transport
- Dangersité : Matières biologiques de catégorie B, UN 3373
- Emballage fourni par : Fournis par AREA TIME, conformes aux réglementations en vigueur
- Assurance Ad Valorem : NON

MERCI DE CONFIRMER CI-DESSOUS LES INFORMATIONS POUR VOTRE TRANSPORT

Nom de la personne qui demande le transport : N° de Commande Interne :

N° de téléphone fixe : portable

Nombre de tubes ou de flacons à transporter Volume contenu dans chaque tube ou flacon ml

Si les colis sont fournis par le client, merci d'en indiquer ici le nombre :

Température au cours du transport : Ambiante [] Réfrigérée [] Congelée []

Date d'enlèvement

Date de livraison

VOTRE TRANSPORT SERA EFFECTUE ENTRE 8h30 - 12h et 14h - 18h
(ces horaires pouvant varier en fonction de notre logistique)

Site

Adresse :

Contact :

Téléphone :

Site

Adresse :

Laboratoire d'Hématologie

Professeur François DELHOMMEAU

Bâtiment Robert André 7^{ème} étage

Hôpital Saint-Antoine

184 rue du Faubourg Saint-Antoine

75012 PARIS

Contact : François DELHOMMEAU

Téléphone : 01 49 28 22 72 ou 06 88 39 17 26

Précisions adresse (Bât / étage / service):

Précisions adresse (Bât / étage / service):

Entrée véhicules : 34 rue Crozatier

Informations: Délai de livraison J +1

Le tarif s'entend pour un transport et un emballage isotherme conforme P650 Frigeo 6L + sachet kPa

**Information et consentement à la conservation et à
l'utilisation des échantillons prélevés lors du soin pour la
recherche scientifique avec examen des caractéristiques
génétiques constitutionnelles**

IDENTIFICATION DU PATIENT NOM : Prénom : NOM de jeune fille : Date de Naissance : <input type="checkbox"/> mineur <input type="checkbox"/> majeur	IDENTITÉ du(des) TITULAIRE(S) de L'AUTORITÉ PARENTALE pour un MINEUR ou du TUTEUR LÉGAL (mineur ou majeur)* Père (nom, prénom) , né le..... Mère (nom, prénom)..... , née le..... Autre (nom, prénom) , né le..... Lien de parenté :
---	---

Madame, Monsieur,

Nous avons réalisé, (ou nous allons réaliser), des prélèvements sanguins et/ou médullaires pour le diagnostic et/ou le suivi de votre maladie / de la maladie de votre enfant mineur / de la maladie d'une « Neutropénie congénitale ».*.

Si le prélèvement n'a pas été utilisé en totalité pour les examens diagnostiques ou de suivi, il sera conservé pour une éventuelle utilisation ultérieure dans le cadre du soin.

Une autre partie pourra, sauf opposition de votre part, être utilisée pour la recherche médicale, dans le respect de la confidentialité. Nous envisageons des recherches sur les hémopathies, qui vont nécessiter un examen de vos caractéristiques génétiques. Pour ces recherches, votre accord est nécessaire. Vous pouvez l'exprimer en signant le présent document.

Votre accord est révoquant à tout moment.

Le lieu de conservation : Tumorotheque du Service d'Hématologie et Thérapie cellulaire, Bâtiment de l'horloge, Sous-sol, Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg Saint Antoine, 75571 Paris cedex 12

Si vous avez des questions, vous pouvez vous adresser à votre médecin référent.

CADRE RÉSERVÉ au PATIENT ou au(x) TITULAIRE(S) de L'AUTORITÉ PARENTALE ou au TUTEUR LÉGAL	
Nom du patient/ des titulaires de l'autorité parentale/ du tuteur* :	
Je donne mon accord : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
Nom du médecin référent du patient:	
Signature du patient/ des titulaires de l'autorité parentale/ du tuteur *	Date:.....

*Rayer la(les) mention(s) inutile(s)

- L'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique (Art. 16-10, loi n° 94-653 du 29 Juillet 1994).
- Conformément à la loi (Art. 16-1 et 16-6 du code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.
- Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi.
- Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherches.



Hôpitaux
Universitaires
Est Parisien

SAINT-ANTOINE

ASSISTANCE
PUBLIQUE



HÔPITAUX
DE PARIS

**Information et consentements à la conservation et à
l'utilisation des échantillons prélevés lors du soin pour la
recherche scientifique avec examen des caractéristiques
génétiques constitutionnelles**

Référence :
SAT-HEMATO-ENR-009-V1

Page : 1/1

Madame, Monsieur,

Nous avons réalisé, (ou nous allons réaliser), des prélèvements sanguins et éventuellement médullaires pour le diagnostic et le suivi de votre maladie.

Si le prélèvement n'a pas été utilisé en totalité pour établir le diagnostic, il sera conservé pour une éventuelle utilisation ultérieure dans le cadre de votre traitement.

Une autre partie pourra, sauf opposition de votre part, être utilisée pour la recherche médicale, dans le respect de la confidentialité. Nous envisageons des recherches sur *les hémopathies*, qui vont nécessiter un examen de vos caractéristiques génétiques. Pour ces recherches, votre accord est nécessaire. Vous pouvez l'exprimer en signant le présent document.

Votre accord est révoquant à tout moment.

**Le lieu de conservation : Tumorothèque du Service d'Hématologie et Thérapie cellulaire,
Bâtiment de l'horloge, Sous-sol, Hôpital Saint Antoine
184, rue du Faubourg Saint Antoine, 75571 Paris cedex 12**

Si vous avez des questions, vous pouvez vous adresser à votre médecin référent.

Cadre réservé au patient

Nom du patient :

Je donne mon accord : oui non

Nom du médecin référent du patient:

Signature du patient :

Date:

- L'étude génétique des caractéristiques d'une personne ne peut être entreprise qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique (Art. 16-10, loi n° 94-653 du 29 Juillet 1994).
- Conformément à la loi (Art. 16-1 et 16-6 du code civil), ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.
- Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi.
- Les informations portées sur ce document sont confidentielles et couvertes par le secret médical. A aucun moment, les données personnelles qui y figurent n'apparaîtront lors de la publication des résultats des travaux de recherches.