



## Profil cytogénétique des leucémies myéloïdes aiguës et chroniques

## Cytogenetic profile of the acute and chronic myeloid leukemia

### دراسة الوراثة الخلوية في الإبيضاض النقوي المزمن والحاد

H. Hardizi, E. Chadli, O. Chokairi

#### الملخص :

**مقدمة :** الإبيضاض النقوي المزمن والحاد اعتلال دموي ينتج عن تكاثر أحادي التسيلة الخلية الجذعية. يتميز الإبيضاض النقوي المزمن بتكاثر السلالات التقوية المحببة، بتواجد علة صبغية متميزة (صبغي فيلادلفيا) أو معادله الجزئي. يتصف الإبيضاض النقوي المزمن بتطور سريري خلال 3 مراحل : الإعتلال المزمن، التحول السريع والتحول إلى الإصابة الحادة. **مواد وأساليب :** هذه دراسة إستيعادية على مدى 3 سنوات، تعتمد على دراسة الوراثة الخلوية للخلايا التقوية للمرضى المصابين بمتلازمات التكاثر النقوي. تمت دراسة 128 حالة موزعة على النحو التالي : 86 حالة إبيضاض نقوي مزمن و 42 حالة إبيضاض نقوي حاد. **نتائج :** في مجموعة الإبيضاض النقوي المزمن 51 في المئة من المرضى لهم صبغي فيلادلفيا أو أحد من مخالقاته. المخالقات في مجموعة دراستنا هي تحويلات 1,9,22 أو 3,9,22 أو 9,13,22. حالة واحدة من صبغي فيلادلفيا مزدوج و 9 حالات من صبغي فيلادلفيا غير موجود. في مجموعة الإبيضاض النقوي الحاد وجدت 5 حالات تحويلات 8,21 وحالة واحدة من الإعتلالات الصبغية التالية : إتلاف الصبغي 3 تحويل (10,11)، (13,14) إتلاف الصبغي 19، إزدواج الصبغي 20 وتحويل (13,17)، الإعتلالات الأخيرة وجدت عند نفس المريض. **مناقشة :** يتسم الإبيضاض النقوي المزمن بتواجد صبغي مميز في الخلايا الجذعية المكونة للدم عند 90 في المئة من المرضى. صبغي فيلادلفيا ينتج عن تحويل متبادل ومتوازن بين الصبغيين 9 و 22. في هذه الدراسة، نجد صبغي فيلادلفيا عند 37 في المئة من المرضى. في حالة تحول المرض إلى إبيضاض نقوي حاد، تضاف عند المريض إعتلالات صبغية أخرى : ثلاث صبغيات 8 صبغي فيلادلفيا مضاعف، الصبغي 17 منعكس. التحول بين الصبغيين 8 و 21 (8,21) هي العلة الأكثر ترددا في دراستنا. **خاتمة :** تمكننا دراسة الصبغيات في حالة متلازمات التكاثر النقوي من إعطاء نظرة على مصير المرض كما يمكننا من متابعة فعالية العلاج. **الكلمات الأساسية :** العلة الوراثية، الإبيضاض النقوي الحاد، الإبيضاض النقوي المزمن.

#### Résumé :

**Introduction :** Les leucémies myéloïdes chronique et aigue sont des anomalies dues à des proliférations clonales des précurseurs hématopoïétiques. La LMC est un syndrome myéloprolifératif chronique, caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse, une présence d'anomalie chromosomique quasi spécifique, (le chromosome Philadelphie (ph)), ou son équivalent moléculaire, (le réarrangement bcr/abl), et par une évolution clinique en trois phases, chronique, accélérée et transformation aigue.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 3 ans, concernant des caryotypes réalisés pour des patients, dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs. Notre série compte 128 caryotypes, dont 86 demandes dans le cadre de LMC et 42 demandes pour LAM.

**Résultats :** Dans le groupe des LMC, 51% des patients présentent un chromosome Ph ou un de ses variants. Les variants dans notre groupe sont des translocations t(1,9,22)(q35,q34,q11) ou t(3,9,22)(p21,q34,q11) ou t(9,13,22)(q34,q34,q11), un cas de double chromosome Ph et 9 cas de Ph négatif.

Dans le groupe des LAM, parmi les anomalies chromosomiques retrouvées, nous avons 5 cas de t(8,21)(q22,q22), et un cas pour chacune des aberrations chromosomiques suivantes : del(3), t(10,11), t(13,14), del(19), +20 et t(13,17) les trois anomalies étant chez le même patient.

**Discussion :** La LMC est caractérisée par la présence d'un marqueur chromosomique au niveau des cellules hématopoïétiques dans plus de 90% des cas ; le chromosome Philadelphie (Ph) qui résulte d'une translocation réciproque équilibrée t(9;22)(q34;q11) visible en cytogénétique conventionnelle. Dans notre série, le chromosome Ph est présent chez 37% des patients. En cas de transformation aigüe, des anomalies supplémentaires apparaissent : trisomie 8, duplication du Ph, isochromosome 17. La t(8,21) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans notre série.

**Conclusion :** L'étude chromosomique lors de ces syndromes myéloprolifératifs nous donne une idée sur le pronostic de la maladie chez ces patients et nous permet le suivi thérapeutique.

**Mots clés :** Anomalies chromosomiques, leucémie myéloïde aigue, leucémie myéloïde chronique.

#### Abstract :

**Introduction :** Chronic and acute myeloid leukemia (CML and AML) are malignant homeopathy caused by the attack of a hematopoietic original cell and resulting in clonal proliferation. Chronic myeloid leukemia is a chronic myeloproliferative syndrome characterized by a dominant proliferation of granular lineage, a presence of almost specific chromosomal abnormality (Philadelphia chromosome Ph) or its molecular equivalent (bcr/abl rearrangement). It is also characterized by a clinical evolution in three steps: chronic, accelerated and acute processing.

**Materials and methods :** The report is a retrospective study realized over a period of 3 years. It concerned karyotypes realized for patients with myeloproliferative syndromes. Our series accounted for 128 karyotypes, among which 86 requests within the CML and 42 requests for AML.

**Results :** In the CML group, 51 % of the patients presented a chromosome Ph or one of its variants. These variants in our group were either translocations t(1,9,22)(q35, q34, q11) or t(3,9,22)(p21, q34, q11) or t(9,13,22)(q34, q34, q11). A case of double chromosome Ph and 9 cases of negative Ph were identified. In the MLA group, among the found chromosomal abnormalities, we had 5 cases of t(8,21)(q22, q22), a case for each of the following chromosomal aberrations: del(3), t(10,11), t(13,14), del(19), del(20) and t(13,17) with three abnormalities being at the same patient's.

**Discussion :** In more than 90 % of the cases, the CML is characterized by the presence of a chromosome marker in hematopoietic cells. The chromosome Philadelphia (Ph) which results from a mutual balanced translocation t(9;22)(q34;q11) is visible in conventional cytogenetic. In our series, the chromosome Ph is present at 37 % of the patients. In case of acute processing, supernumerary abnormalities are identified such as trisomy 8, duplication of the Ph, isochromosome 17. The t(8,21) is the most frequent chromosomal abnormality in our series.

**Conclusion :** During myeloproliferative syndromes, the chromosome study allows to forecast the prognosis of the disease and a better therapeutic follow up of the patients.

**Keywords :** Chromosomal abnormalities, acute myeloid leukemia, chronic myeloid leukemia.

**Tiré à part :** H. Hardizi - Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique. Faculté de Médecine et de Pharmacie. CHU de Rabat-Salé. Maroc. E-mail : hardizihouyam@yahoo.fr

## Introduction

Les leucémies myéloïdes chronique (LMC) et aigüe (LMA) sont des anomalies dues à des proliférations clonales des précurseurs hématopoïétiques.

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif chronique, caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse, la présence d'une anomalie chromosomique quasi spécifique, (le chromosome Philadelphie (ph)), ou son équivalent moléculaire, (le réarrangement bcr/abl), et par une évolution clinique en trois phases, chronique, accélérée et de transformation aigüe.

## Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période de 3 ans, au laboratoire de cytogénétique à l'Institut Pasteur de Casablanca, en collaboration avec le service d'histologie-embryologie-cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Pour tous les patients de notre série, les caryotypes ont été réalisés sur des leucocytes prélevés à partir de moelle osseuse.

Notre série compte 128 caryotypes. Tous les patients ont été adressés pour suspicion de leucémie myéloïde aigüe (LAM) ou leucémie myéloïde chronique (LMC), ils se répartissent comme suit: 69 hommes (53,90%) et 59 femmes (46,10%).

Parmi les 128 caryotypes reçus au laboratoire, 86 demandes ont été adressées dans le cadre d'une leucémie myéloïde chronique, et 42 demandes pour leucémie myéloïde aigüe.

Les 86 demandes de caryotype pour LMC se répartissent comme suit: 26 cas de sexe féminin (30%), âge moyen : 40 ans, et 60 cas de sexe masculin (70%), âge moyen : 44ans.

Sur l'ensemble des caryotypes réalisés dans le cadre de la LMC 44 ont réussi (taux de réussite 51%).

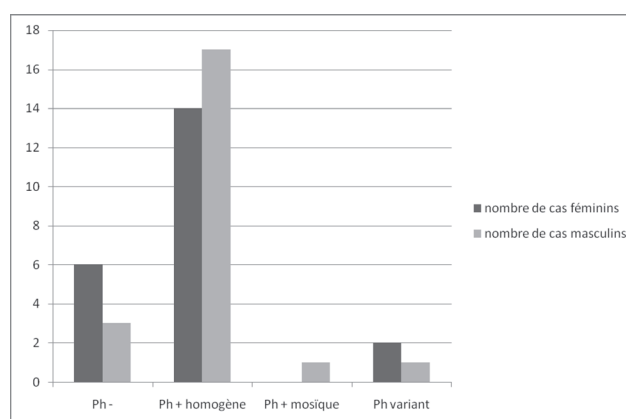
Dans le cadre du bilan de la LAM, le laboratoire a reçu 42 demandes de caryotype qui se répartissent comme suit : 15 cas de sexe féminin (35%), et 27 cas de sexe masculin (64%), 14 cultures ont réussi (taux de réussite de 33,4%).

## Résultats

Quatre vingt six caryotypes pour leucémies myéloïdes chroniques ont été colligés, répartis comme suit : 26 femmes (30% de l'ensemble des cas reçus), et 60 hommes (70% des cas). Les moyennes d'âges sont respectivement de 40 et 44 ans.

Nous représentons sur la figure 1 les différentes anomalies en fonction du chromosome Philadelphie (Ph) chez les hommes et chez les femmes.

Figure 1



Fréquence du chromosome Philadelphie (ph) dans les groupes de patients hommes et femmes selon notre étude.

Dans notre groupe de patients, nous avons retrouvé quelques variants cytogénétiques du chromosome Philadelphie (Ph) (Tableau I).

Tableau I

Type de variants	Nb de cas masculin	Nb de cas féminin	Total
t(1,9,22)(q35,q34,q11)	1	0	1
t(3,9,22)(p21,q34,q11)	0	1	1
t(9,13,22)(q34,q34,q11)	0	1	1
Double Ph	0	1	1
Ph (-)	3	6	9

Variants cytogénétiques dans notre étude

Dans le groupe des bilans pour LAM, nous avons reçu 42 demandes qui se répartissent comme suit: 15 cas de sexe féminin (35%), et 27 cas de sexe masculin (65%). Les moyennes d'âge sont respectivement de 41 ans et 35.5ans.

Nous présentons les résultats de notre étude dans le tableau II.

**Tableau 2**

Types d'anomalies retrouvées	Phénotype selon la Classification FAB	Nbre	%	Nbre de cas féminin	Nbre de Cas masculin
92, XXYY, t(8,21)(q22;q22)	Double translocation t(8,21)	1	7.2	0	1
t(8,21)(q22;q22)	LAM2	4	28	1	3
45,XX, t(13,14)(p11 ;p11)	-----	1	7.2	1	0
46,XY,-19, +20, t(13 ;17)	-----	1	7.2	0	1
47, XY, + mar	-----	1	7.2	0	1
46, XX, del (21)(q22)	-----	1	7.2	1	0
46, XY/46, XY, dup(1)(q31; q34) /47,XY, +mar/46,XY der(11)	-----	1	7.2	0	1
47XY,+4, del(3)(q23)	-----	1	7.2	0	1
46, XY,t(10,11)(p13 ;q23)	-----	1	7.2	0	1
48,XY,der(1) ins(1,1)(p32 ;p32) +5,+11	-----	1	7.2	0	1
46,XX,t(10,11)(p13 ;q21), del(18)(q23)	-----	1	7.2	1	0

**Résultats du caryotype**

## Discussion

La leucémie myéloïde chronique ou (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la prolifération prédominante des éléments de la lignée granuleuse. Le processus malin se met en place dans une cellule pluripotente, ce qui explique l'atteinte de presque toutes les lignées. Dans la moitié des cas, elle est découverte fortuitement. Ailleurs, elle se manifeste par des signes cliniques évocateurs, et le diagnostic est aisé sur les signes biologiques. L'évolution se fait classiquement de la phase chronique à l'accélération puis à l'accutisation, le plus souvent en LAM . La médiane de survie à 4ans donnée dans les années passées est à revoir à la hausse grâce aux thérapeutiques nouvelles.

En France, l'âge moyen du diagnostic de la LMC est de 42 ans  $\pm$  15ans, elle touche 1.4 homme pour une femme [1]. Dans notre étude, l'âge moyen des patients est de 42 ans  $\pm$  2 ans avec un sexe ratio de 2.3.

La LMC est caractérisée par la présence d'un marqueur chromosomique retrouvée dans plus de 90% des cas au niveau des cellules hématopoïétiques, le chromosome Philadelphie (Ph) ; il s'agit d'une translocation réciproque équilibrée t(9;22)(q34;q11) visible en cytogénétique conventionnelle. En cas de transformation aigüe, des anomalies surnuméraires apparaissent : trisomie 8, duplication du Ph, isochromosome 17 [1, 2].

Sur le plan moléculaire, la translocation entre le chromosome 9 et le chromosome 22 entraîne la fusion du proto-oncogène ABL (Abelson) situé en 9q34 avec la partie proximale du gène BCR (Break point Cluster Region) en 22q11. Le gène hybride BCR-ABL code une protéine à activité tyrosine kinase qui joue un rôle dans la leucémogénèse en inhibant l'apoptose normale et en prolongeant la survie granulocytaire.

L'étude du caryotype permet principalement de prédire le pronostic, elle permet aussi d'orienter le traitement, d'orienter certaines recherches de biologie moléculaire et de suivre l'évolution de la maladie, notamment après obtention d'une rémission complète. La persistance ou

la réapparition de l'anomalie cytogénétique trouvée au diagnostic fait suspecter une récurrence imminente [2].

Dans notre étude, nous avons retrouvé dans le groupe des hommes 17 cas de Ph(+) homogène et 1 cas de Ph(+) mosaïque, et dans le groupe des femmes 14 cas de Ph(+) homogène et aucun cas de Ph(+) mosaïque.

Dans la LMC, d'autres anomalies peuvent être détectées chez certains patients, nous citons les variants qui peuvent comprendre soit des translocations concernant trois chromosomes tel que (9,22,V) soit des translocations concernant deux chromosomes tel que t(V,22) ou t(9,V) ; V étant un variant qui peut être représenté par n'importe quel chromosome. Les variants du chromosome Philadelphie représentent en général 10 à 15% des cas. Le cas de Philadelphie(-) est aussi considéré comme variant.

Dans notre étude, nous avons trouvé 2 cas de variants impliquant 3 chromosomes dans le groupe des femmes et un cas dans le groupe des hommes.

En ce qui concerne les Ph(-) nous avons retrouvé 6 cas chez les femmes contre 3 cas chez les hommes, nous devons élargir notre cohorte afin de pouvoir comparer les différents variants qui prédominent chez l'un des deux sexes. Cependant, nous pouvons conclure que l'anomalie la plus prépondérante chez nos patients est le Ph(+) homogène comme c'est le cas dans la littérature [3, 4, 5].

Nous avons comparé nos résultats en fonction des anomalies chromosomiques retrouvées à ceux de la littérature (tableau III).

Dans notre étude, on retrouve un seul cas de double

Tableau 3

	Notre étude	Huret et al 1990	Sokal et al 1988	Lampert et al 1987
Ph(-)	10%	4%	2%	19%
Ph(+)homogène	36%	8%	6%	30%
Ph(+)mosaïque	1%	0%	0%	Non donné
Variants	3%	4%	1%	Non donné

Comparaison des résultats Pasteur avec les données de la littérature

chromosome Philadelphie chez une femme de 52 ans, cette anomalie est considérée comme facteur de mauvais pronostic par plusieurs auteurs [6] ainsi qu'un signe de transformation aigüe.

Les leucémies myéloblastiques aiguës sont des pathologies myéloïdes dont le taux de blastes médullaires est supérieur à 20%. Les anomalies chromosomiques sont plus fréquentes (75-80%) chez l'adulte que chez l'enfant. Avant 55ans, elles constituent un facteur pronostic indépendant.

Nous citons les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes en fonction de leur pronostic dans le tableau IV [2].

Tableau 4

<b>Anomalies de pronostic favorable</b>
Elles touchent 20% des patients, rémission complète (RC) dans 84%, survie à 5ans dans 57% des cas. inv(16)(p13 ;q22), t(16 ;16)(p13 ;q22), t(15 ;17)(q22 ;q21), t(8;21)(q22 ;q22).
<b>Anomalies de pronostic intermédiaire</b>
Elles touchent 46% des patients, RC=76%, survie à 5ans : 48%. caryotype normal chez un adulte jeune, ou +8, -Y, +6, del(12p).
<b>Anomales de pronostic défavorable</b>
Elles concernent 30% des patients, RC=35%, survie à 5ans : 23%. -5 ou del(5q), -7 ou del(7q), inv(3q), t(6 ;9), t(9 ;22)(q34;q11), del(20q), del(9q), caryotype complexe.
<b>Anomalies de pronostic inconnu</b>
Elles sont trouvées chez 4% des patients, RC=54%.

*Anomalies chromosomiques et leur pronostic*

Nous avons comparé nos résultats aux données de la littérature. Dans notre étude la t(8,21)(q22 ;q22) est la pathologie la plus fréquente (Tableau V).

Tableau 5

	Notre étude	Hda N et all 1996 [7]	Berger R et all 1982 [8]	Maseki N et all 1993 [9]	Cancer Genet Cytogenet 1990 [10]
t(8,21)(q22;q22)	28%	23%	92%	36%	70%

Fréquence de t(8,21)(q22;q22) en fonction des études

La t(8,21) est une anomalie présente en grand pourcentage dans les séries de Berger [8] (92%) et cancer genet cytogenet [10] (70%). Cependant, les pourcentages faibles retrouvés dans notre étude (28%), dans celle de Hda [7] (23%) et celle de Maseki [9] (36%) s'explique par le petit nombre des séries, 42 cas dans notre série et 33 patients dans la série de Maseki.

La délétion del(21)(q22) représente 3% des anomalies chromosomiques de notre série, un pourcentage qui est proche de celui retrouvé par Chang (4%) [11].

La duplication du chromosome 1 est présente dans 3% des cas, un taux qui est faible en comparaison avec celui retrouvé dans l'étude effectuée par Sawyer (22%) [12]. Cette différence obtenue ne nous permet pas de donner une explication logique vue que nous n'avons reçu qu'un patient ayant cette anomalie.

Dans notre étude, nous avons retrouvé une translocation t(10,11)(p13;q23), un seul cas a été récemment décrit dans

la littérature [13], les gènes impliqués sont : AF10, et CALM [9,14]. .

Les remaniements qui touchent le chromosome 3 ont été décrits [15] en association avec les leucémies, mais les régions touchées sont différentes. Nous avons trouvé un cas de délétion del(3)(q23).

Les translocations t(13,17)(p11;p11) et t(13,14) obtenues dans nos résultats ont également été décrites, mais ces translocations concernent le chromosome 13 avec des points de cassure différents et localisés sur le bras long. Parmi les gènes décrits, il y a L-plastin au niveau de la région 13q14-21 [16] et ZNF198 appelé également FIM ou ID-P au niveau de la région 13q12 [17].

## Conclusion

Les anomalies chromosomiques pouvant être découvertes par la cytogénétique onco-hématologique sont nombreuses et souvent complexes. Leur interprétation demande une réelle expérience et un temps d'analyse qui limite cette activité aux laboratoires hospitaliers dans la majorité des cas.

Leurs implications diagnostique, pronostique et dans l'orientation thérapeutique expliquent l'importance que les cliniciens peuvent accorder aux résultats de ces examens.

L'analyse cytogénétique des LMC et des LMA reste un examen d'un grand intérêt pour le diagnostic et le suivi à court et à long terme des patients atteints de ce type de pathologies.

## Références

- 1- Leucémie myéloïde chronique. Société Française d'Hématologie 2007 ; 13 :328-330.
- 2- Génétique médicale. Edition Masson; 2004. P.
- 3- Huret JL, Complex translocations, simple variant translocations and Ph-negative cases in chronic myelogenous leukemia. *Human Genet* : 1990; 85 (6) 565-8.
- 4- Sokal JE, Prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis of philadelphia chromosome positive chronic granulocytic leukemia. *Blood* : 1988 ; volume 100, N°10.
- 5- Lampert F, Acute leukemia with chromosome translocation (4;11) : 7 new patients and analysis of 71 cases. *Blood* : 1987 ; N°54(6) :325-35.1987.
- 6- Wang L, e19a-positive chronic myeloid leukemia with BCR exon e16-deleted transcripts. *Leukemia* : 2002 ; 16, 1562-1563.
- 7- Hda N, Cytogenetic survey of 53 moroccan patients with acute myeloblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* : 1996 : 86(2) :124-8.
- 8- Berger R, Cytologic characterization and significance of normal karyotypes in t(8;21) acute myeloblastic leukemia. *Blood* : 1982 ; 59(1) :171-8.
- 9- Maseki N, The 8;21 chromosome translocation in acute myeloid leukemia is always detectable by molecular analysis using AML1. *Blood* : 1993 ; 15 ;81(6) :1573-9.
- 10- Acute myelogenous leukemia with an 8;21 translocation. A report on 148 cases from the Group Français de cytogénétique hématologique. *Cancer Genet Cytogenet* :1990; 44(2) :169-79.
- 11- Chang JJ, Liu CJ, Liu JH ; Monosomy 21 in two patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* : 1992 ; 15 ;61(2) :122-5.
- 12- Sawyer JL, Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma : evidence for a mechanism involving decondensation of pericentric heterochromatin. *Blood* : 1998 ; 91(5) : 1732-41.
- 13- Ittel . A first description of the t(10;11)(q22;q23)/ MLL-TET1 translocation in a T-cell lymphoblastic lymphoma, with subsequent lineage switch to acute myelomonocytic myeloid leukemia. *Haematologica* : 2013;98(12): 166-8.
- 14- Kobayachi H, hemathologic malignancies with the t(10;11)(p13;q21) have the same molecular event and a variety of morphologic or immunologic phenotypes. *Genes Chromosoms Cancer* : 1997; 20(3) : 253-9.
- 15- Pegram LD ; t(3;11)(q25;q23) fuses MLL with GMPS (guanosine 5'-monophosphate synthetase) gene in treatment-related acute myeloïd leukemia (AML). *Blood* : 1999 ; 94 Suppl 1 : Abst 2227.
- 16- Lai JL; Translocation (3;13)(q27;q14) : a non random and probably secondary structural change in non-Hodgkin lymphomas. *Cancer Genet Cytogenet* : 1998 ; 103(2) :140-3.
- 17- Aguiar RC ; Abnormalities of chromosom band 8p11 in leukemia : two clinical syndroms can be distinguished on the basis of MOZ involvement. *Blood* : 1997 ; 90 :3130-3135.