

# CYTOGENETIQUE DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES

EXPERIENCE TUNISIENNE  
A PROPOS DE 224 cas  
et avancées cytogénétiques

*Ali SAAD*

Hammamet, 29 Mai 2015

## Index pronostique international dans les SMD: Score IPSS 1997

### % de blastes médullaires

<5

5-10

11-20

21-30

### score IPSS

0

0.5

1.5

2

### caryotype

bon pronostic

Nl, 5q-, 20q-, -Y

Pronostic intermédiaire

+8, <= 2 anomalies

Mauvais pronostic

-7/7q-, ca.complexe

### score IPSS

0

0,5

1

### cytopénies sanguines

Aucune/type 1

Type 2 ou 3

### score IPSS

0

0,5

### Score IPSS total

Faible(0)

Intermédiaire 1 ( 0,5 ou 1 )

Intermédiaire 2 ( 1,5 ou 2 )

Elevé ( >= 2,5 )

### survie médiane

5,7 ans

3,5 ans

1,2 ans

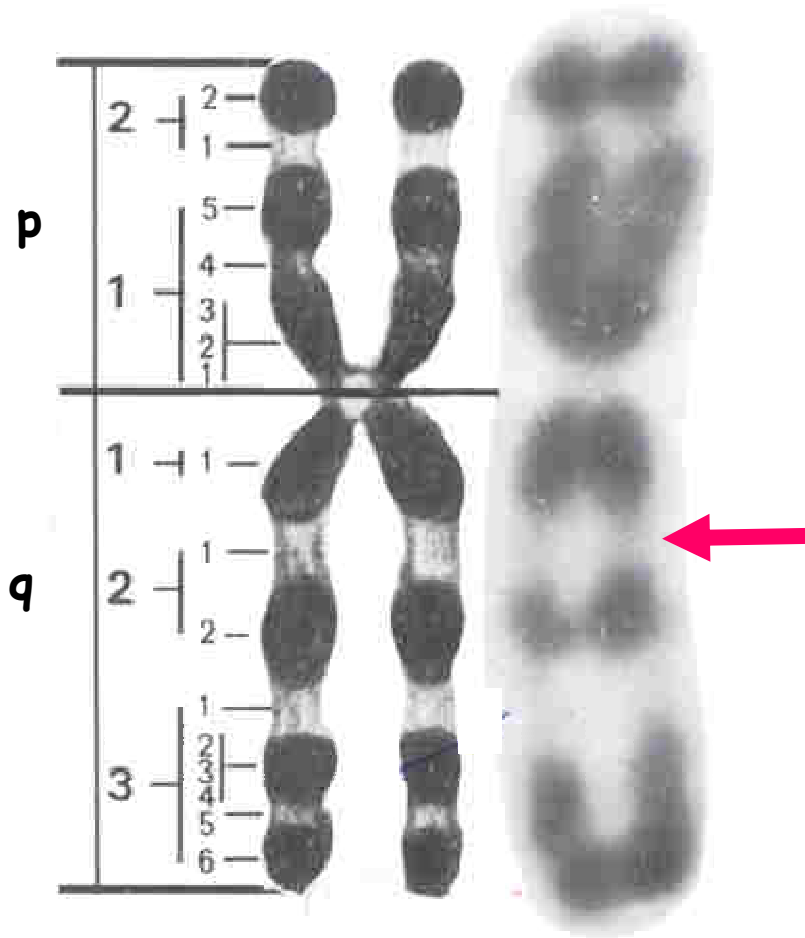
0,4 ans

# Nouvelle version de l'IPSS

## 5 sous groupes pronostiques

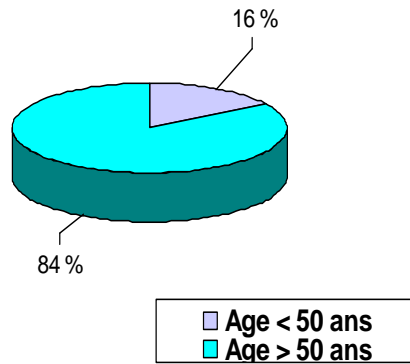
Très bon (3,9% des patients)	Bon (65,7% des patients)	Intermédiaire (19,2% des patients)	Défavorables (5,4% des patients)	Très défavorables (5,8% des patients)
Del(13q) -y	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Caryotype.NI</li> <li>-Anomalies isolées: del(5q), del(12p), del(20q)</li> <li>-Anomalies cyto. doubles: une anomalie cyto. associée à del(5q)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalies cyto. Isolées: del (7q), +8, iso(17q), +19</li> <li>-Toute anomalie cyto. Simple ou double non citée ailleurs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalies cyto.Isolées: -7 der(3q)</li> <li>-Anomalies cyto. doubles: une anomalie cyto. associée à del(7q) ou -7</li> <li>- caryotype complexe avec 3 anomalies cytogénétiques</li> </ul>	Caryotype complexe avec plus que 3 anomalies cytogénétiques
<b>0 point</b>	<b>2 points</b>	<b>4 points</b>	<b>6 points</b>	<b>8 points</b>

la succession caractéristique des bandes:  
résolution 5 Mb



*Bande 1 de la région 2 du  
bras long du chromosome 7:  
7q21*

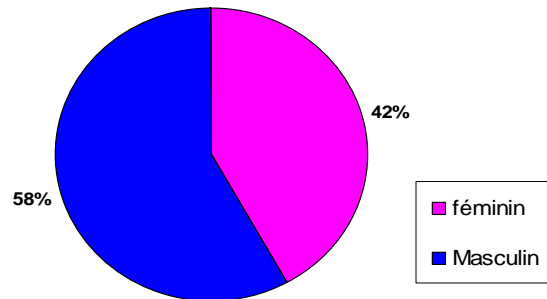
### Répartition selon l'âge



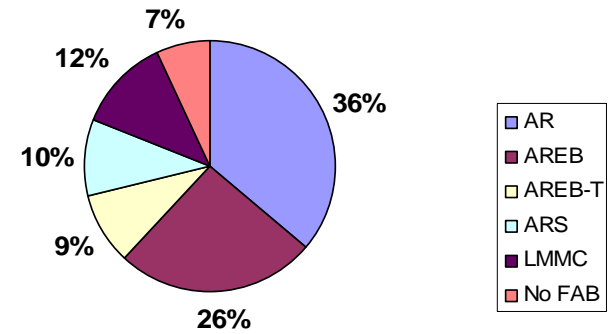
### Etude réalisée sur 13 ans

224 cas de SMD

### Répartition selon le sexe

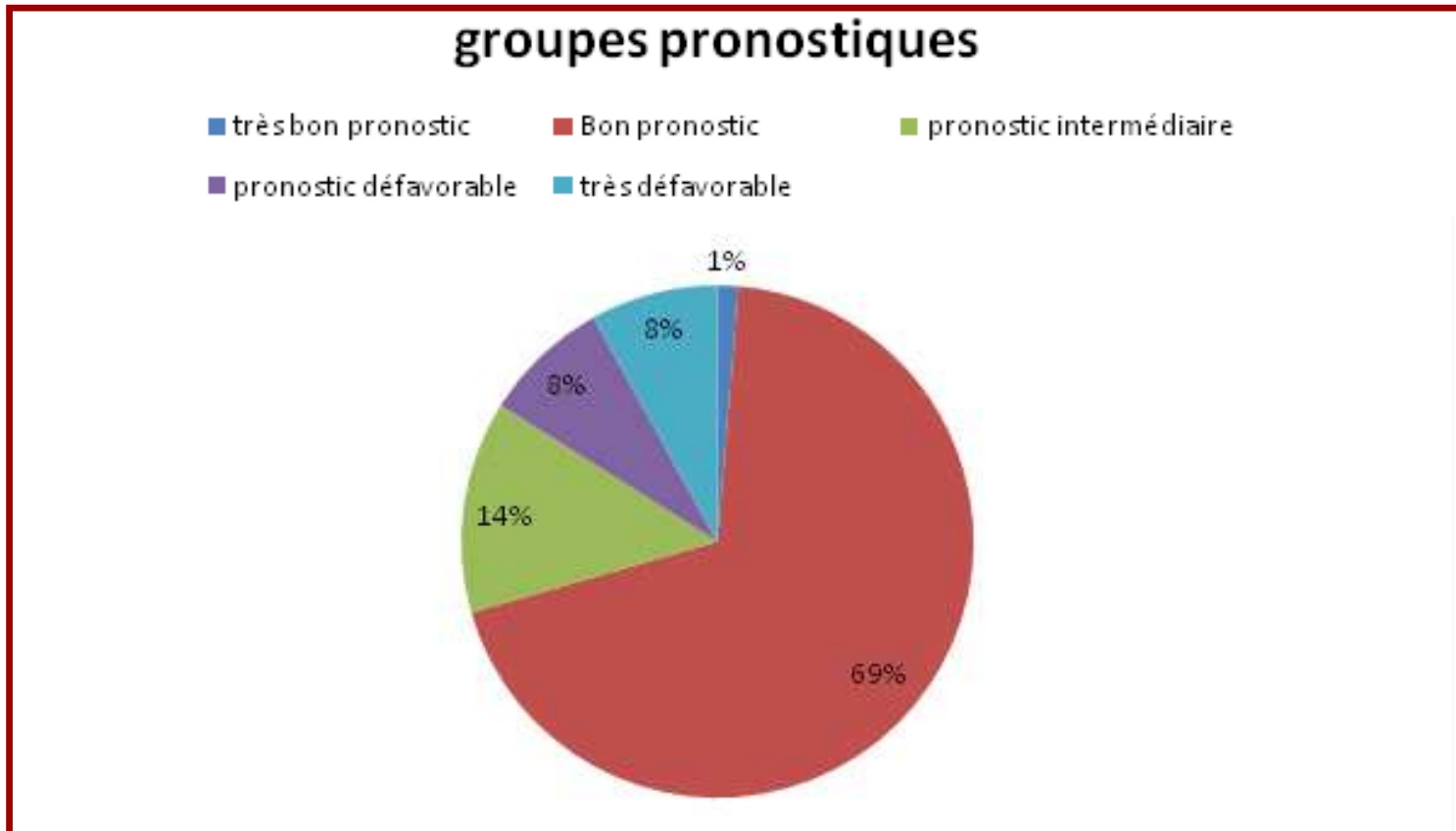


### Répartition selon la classification FAB



Anomalies du caryotype: 40 à 60 % des SMD de novo  
(S.D.Raynaud, 2003)

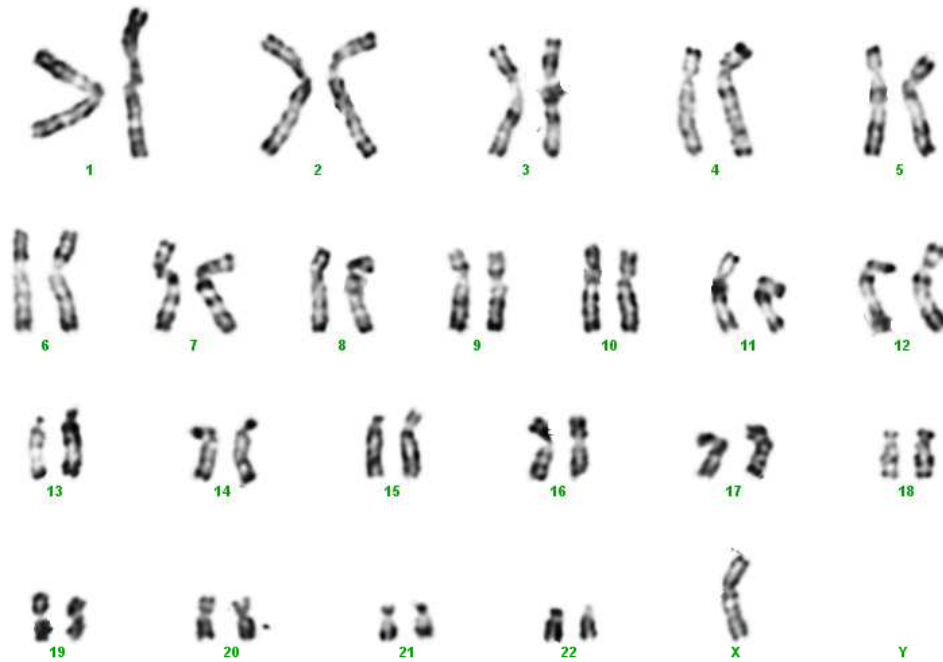
Dans notre série : 51% d'anomalies



**Les anomalies chromosomiques considérées  
comme facteurs de très bon pronostic**

**3 cas soit 1,3%  
de nos SMD**

**Perte du chromosome Y  
Délétion 13q**



**45,X,-Y**

## Caryotypes de très bon pronostic

**Perte du chromosome Y**

-1 seul cas dans notre série  
(0.9% des anomalies)

-30 ans, AR

- 18 à 27% en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud,2003)

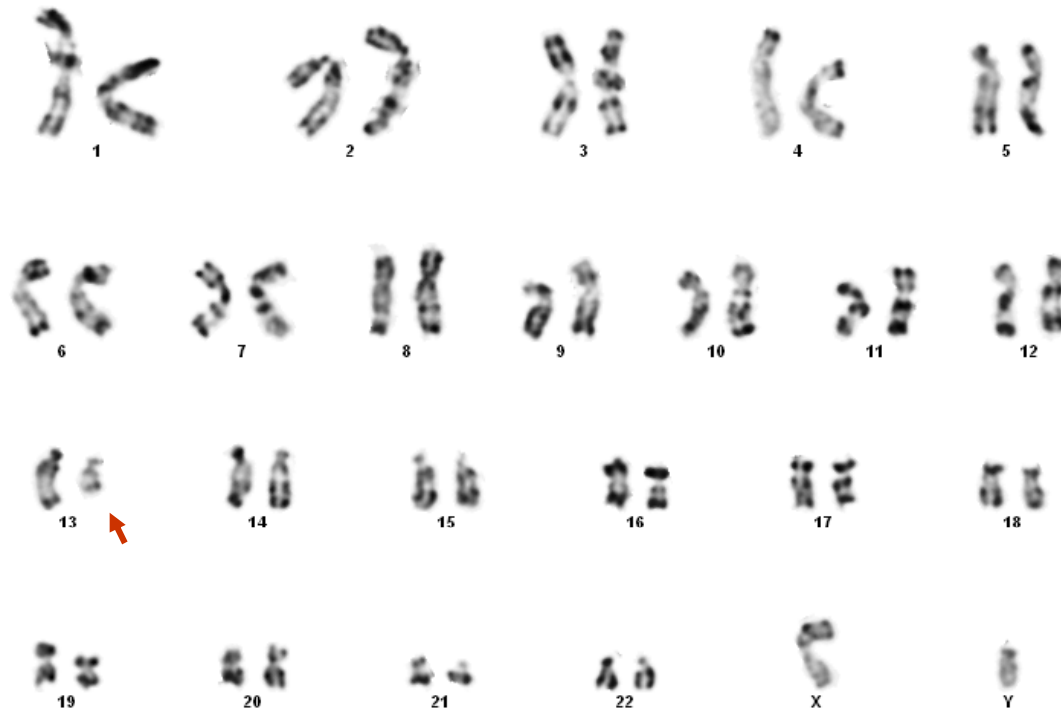
- 0% au Brésil (Borgonovo et al. 2005)

- 0% en chine (Iron et al.2006)

- Anomalie Fréquente chez les sujets âgés en bonne santé
- Signification clinique non établie



## Caryotypes de très bon pronostic



-Délétion 13q

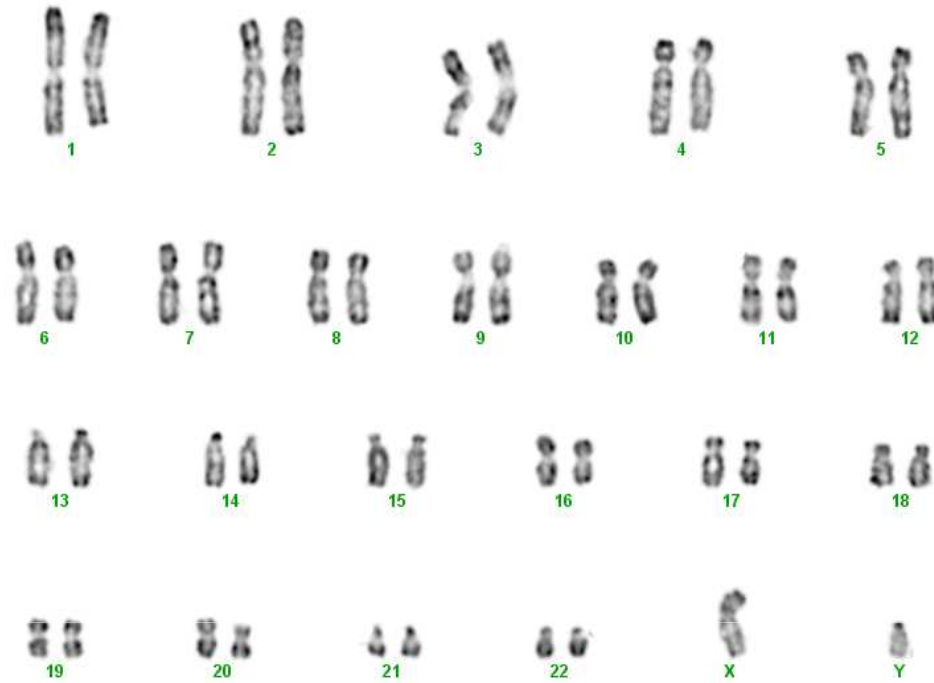
2 cas dans notre série:  
1AR, 1 No FAB

46,XY,del(13)(q13q33)

**Les anomalies chromosomiques considérées  
comme facteurs de bon pronostic**

**155 cas soit 69%  
de nos SMD**

**Caryotype normal  
Délétion 5q  
Délétion 12p  
Délétion 20q**



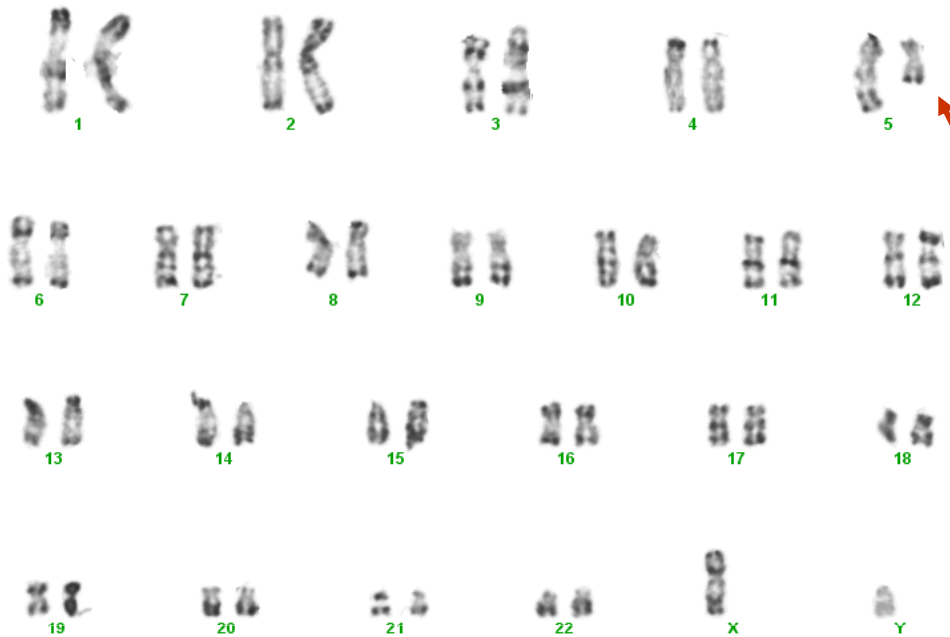
**46,XY**

Caryotypes de bon pronostic  
**Caryotypes normaux**

Dans notre série:  
 110 cas soit **49%** des SMD

- **40 à 60%** en Europe et aux USA (S.D.Raynaud, 2003)
- **31%** au Brésil (Borgonovo et al. 2005)
- **69%** en Chine (Iron et al. 2006)

FAB	AR	AREB	AREB-t	ARS	LMMC	No FAB	total
<b>cas</b>	<b>36</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>9</b>	<b>110</b>
<b>%</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>8</b>	<b>100</b>



## Caryotypes de bon pronostic

### Syndromes 5 q-

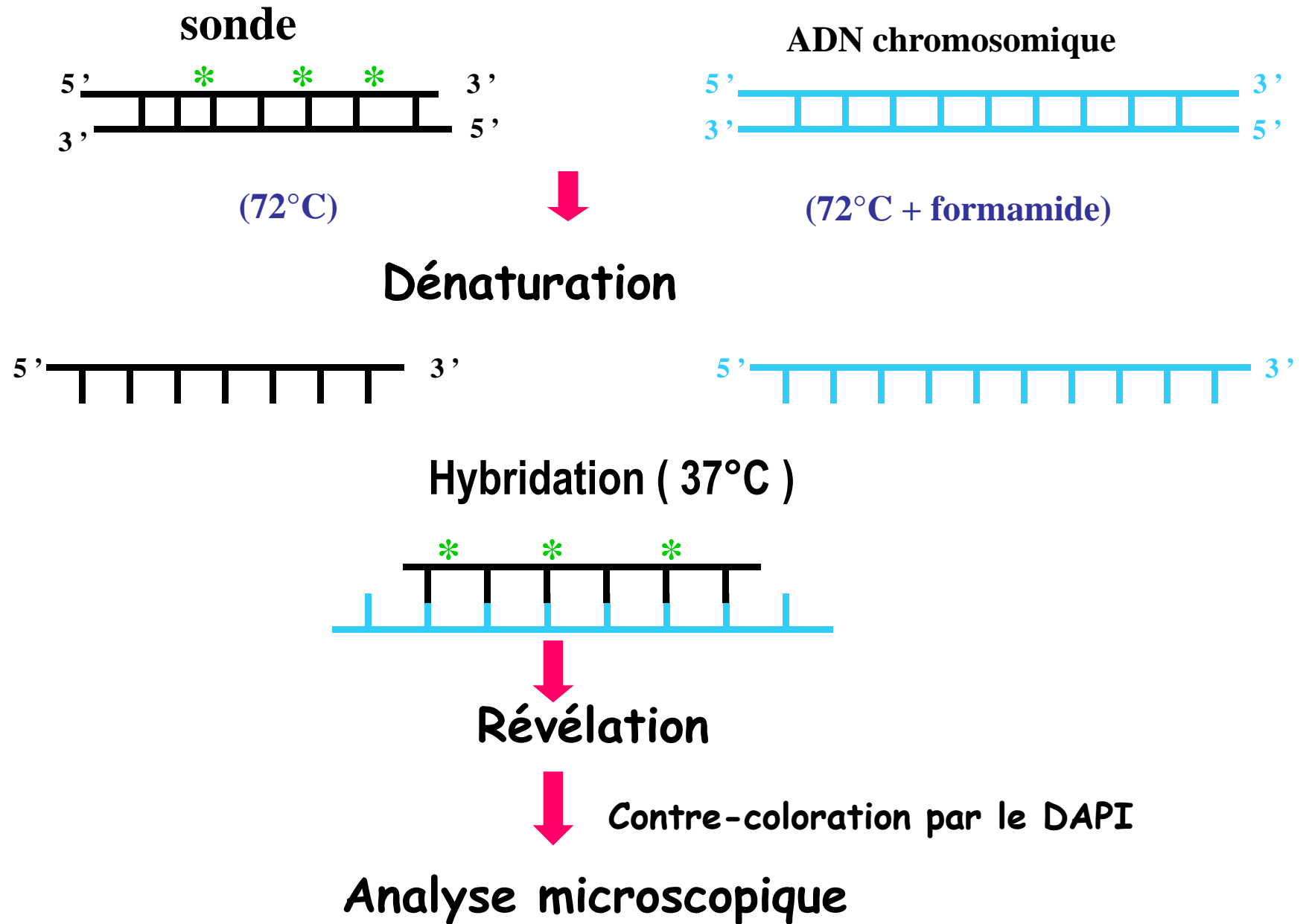
Notre série:  
30 cas soit **26,3%** des anomalies

- **35 à 50%** en Europe et aux USA ( S.D.Raynaud,2003)
- **12,5%** au Brésil (Borgonovo et al. 2005)
- **9,3%** en Chine (Irons et al.2006)

**46,XY,del(5)(q13q33)**

5q-	Age	Sexe	FAB	Evolution clonale	Points de cassure	Gènes présents	Région minimale
20% des SMD	> 60 ans	1H/3F	<b>AR</b> AREB ou AREB-t	rare	5q12-14 5q31-33	F.C.H.,cytokines, gènes exprimés dans les CSP.	1,5 Mb Incluant 5q31

# FISH : résolution 250 Kb



FISH: Del(5q)?



Sonde commerciale (Downer Grove, IL, USA):



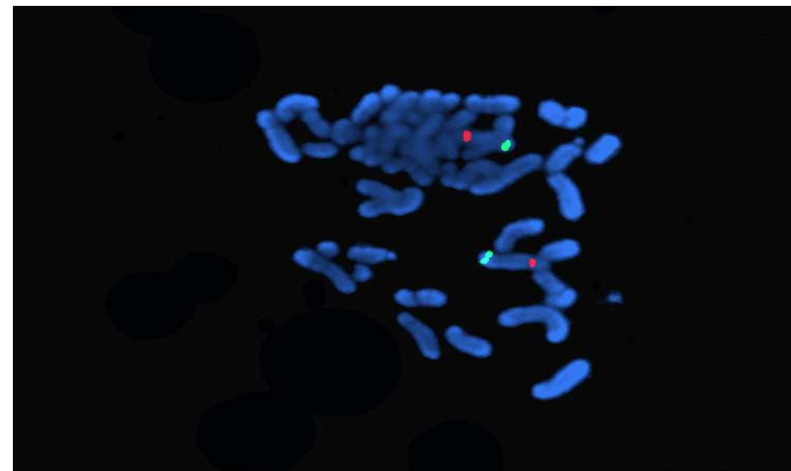
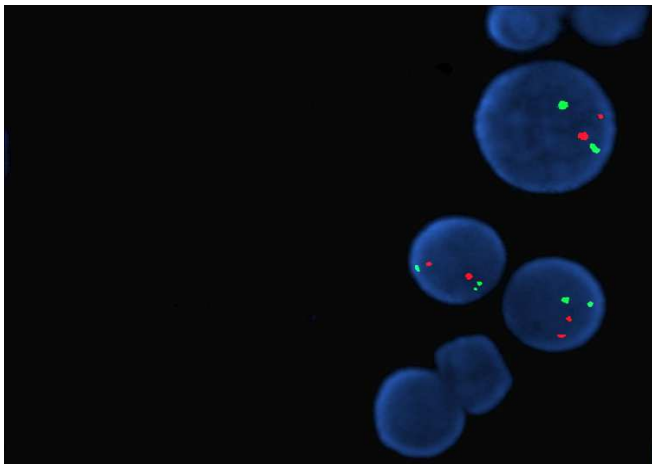
LSI **EGR1(5q31)** Spectrum Orange/  
**D5S23, D5S721** Spectrum Green Probe Set

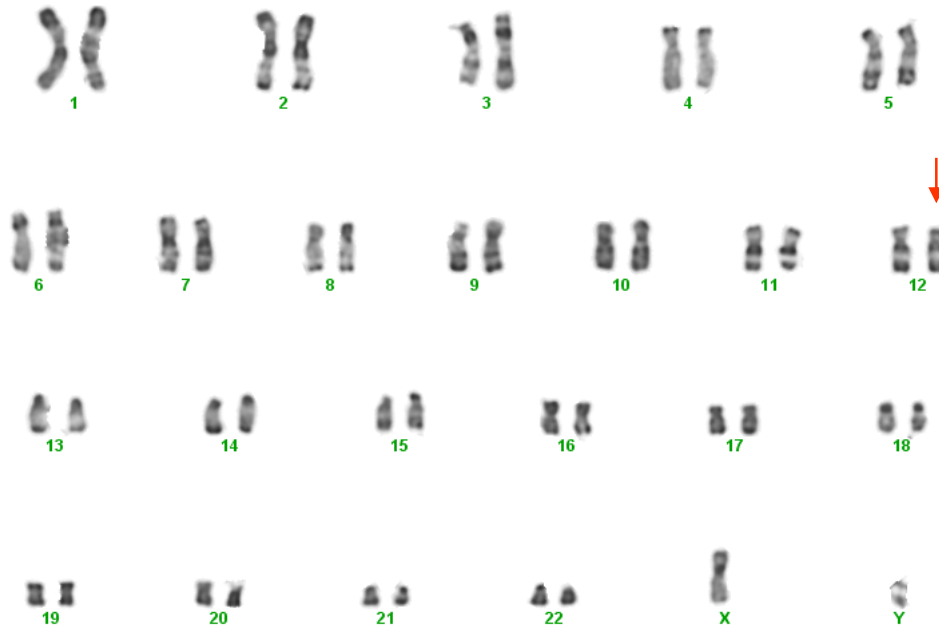


17 patients à caryotype normal étudiés par FISH



Aucune délétion en 5q31





**46,XY,del(12)(p12p13)**

- Points de cassure: de 12p11 à 12p13  
Région commune entre ETV6 et KIP1
- Des translocations touchant 12p sont possibles

## Caryotypes de bon pronostic

**Anomalies de 12p:  
Délétions 12p partielles = 12p-**

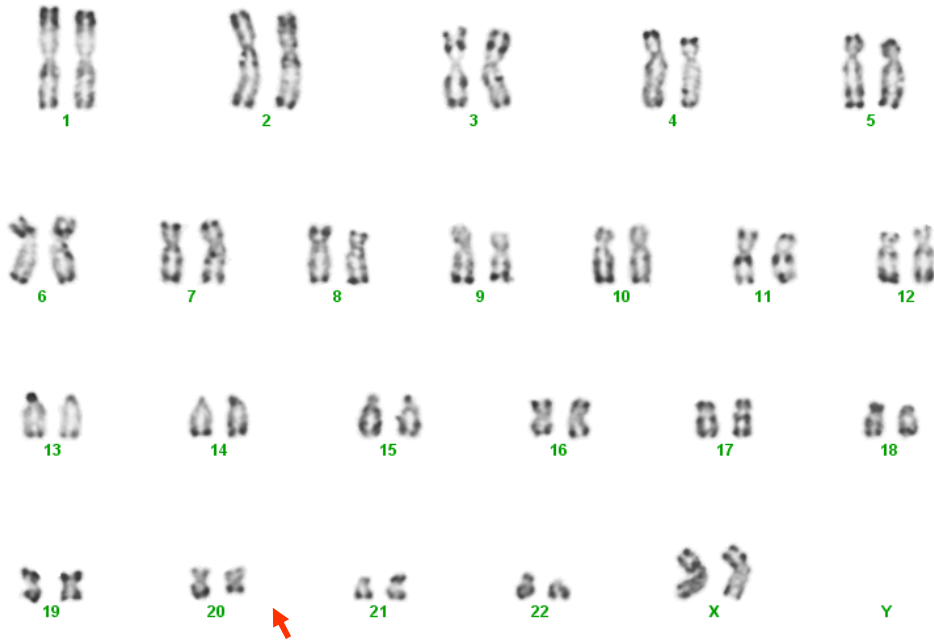
**Dans notre série: 8 cas soit :**

**7% des anomalies**

- 3 AREB, 2 ARS, 1AR, 1 LMMC,
- 1 No FAB

- **8 à 12%** en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud,2003

- **12.5%** au Brésil (Borgonovo et al.2005)



**46,XX,del(20)(q11q12)**

## Caryotypes de bon pronostic

**Délétion 20q = 20q-  
Anomalie non spécifique**

**7 cas dans notre série  
soit 6,1% des anomalies  
- 5 AR, 1 AREB et 1 ARS**

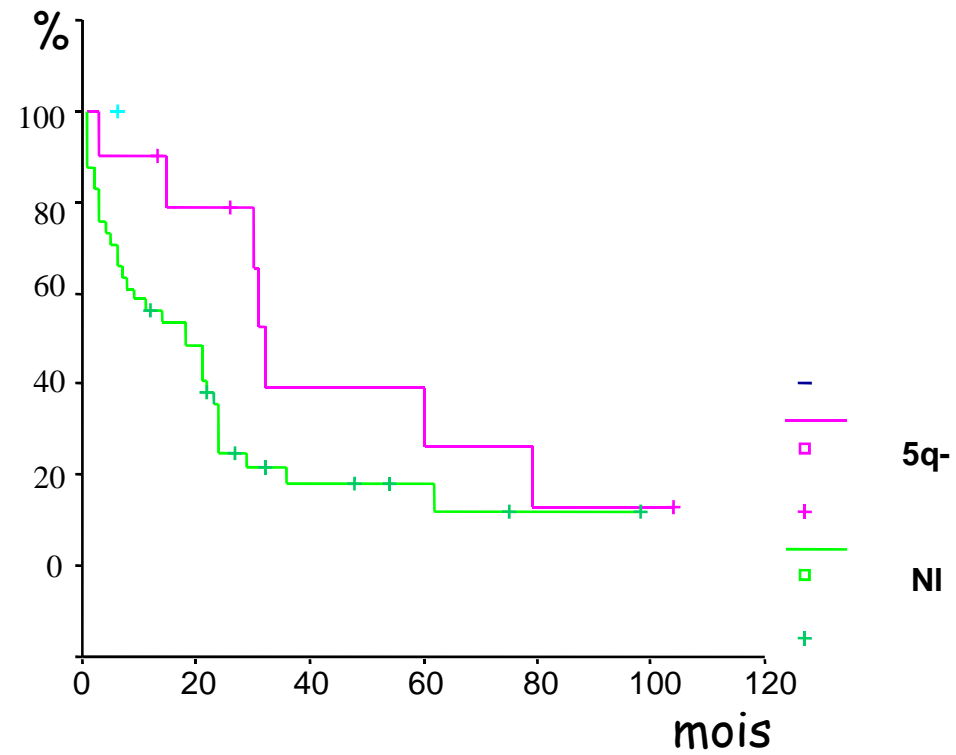
**-8,5 à 12,5% en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud, 2003)**

**-12,5% au Brésil (Borgonovo et al. 2005)**

**-16,2% en chine (Iron et al. 2006)**

20q-	Transformation	Points de cassure	Gène candidat
5 % des SMD	rare	20q11.2 à q13.2	Gène suppresseur de tumeur h.l(3)mbt?





**Survie globale dans le groupe « bon pronostic » 5q- et NI**

**Les anomalies chromosomiques considérées  
comme facteurs de pronostic défavorable**

**18 cas soit 8% de nos SMD**

**Monosomie 7  
der3q**



**45,XX,-7**

**Surtout AREB et AREB-t**

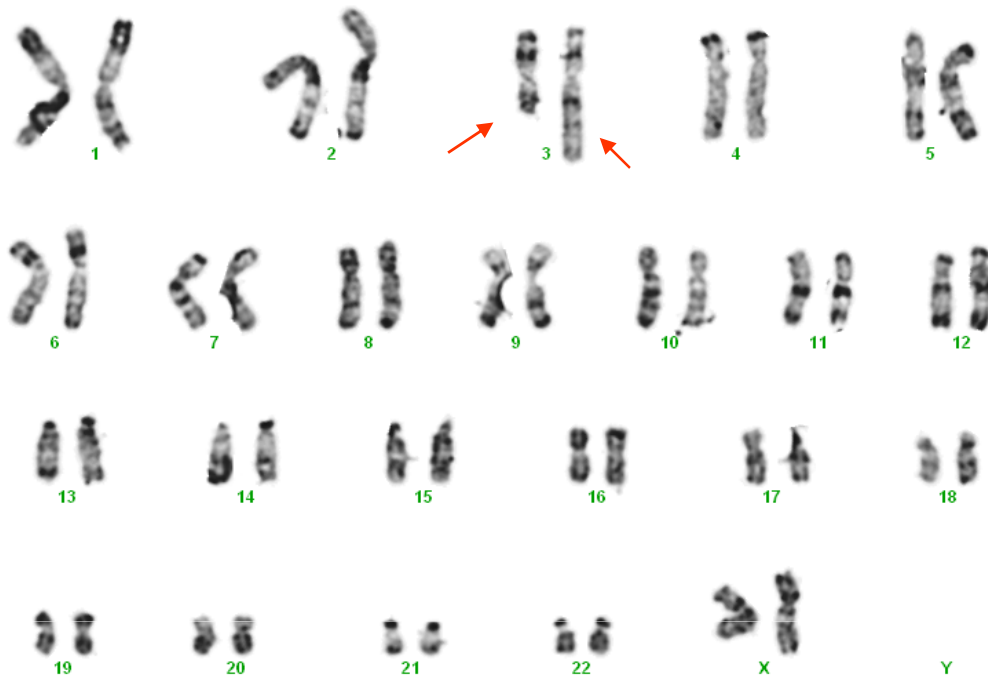
## Caryotypes de pronostic défavorable

### Monosomie 7

Dans notre série: 17 cas soit 15% des anomalies

-5 AR , 11 AREB, 1 AREB-T et 1 ARS

- 25 à 37% en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud,2003)
- 14,2% au Brésil (Borgonovo et al.2005)
- 18,6% en Chine (Iron et al.2006)



**46,XX,t(3;3)(q21;q26)**

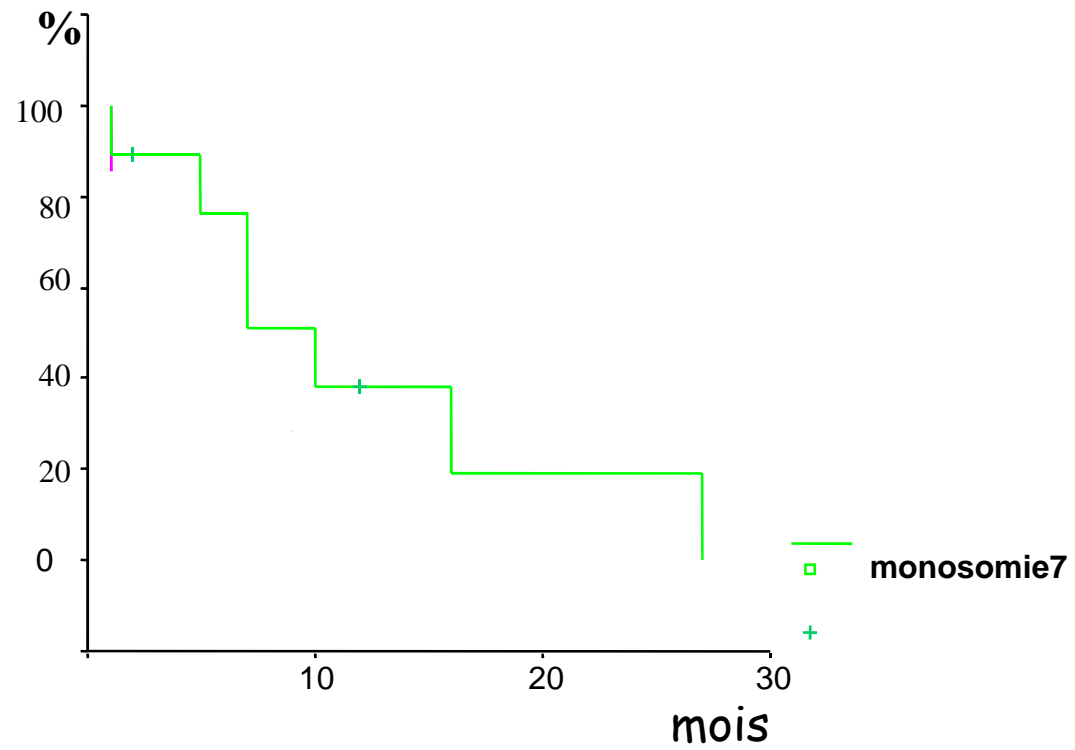
**Caryotypes de pronostic défavorable**

**3q26**

**Ex: t(3;3)(q21;q26)**

**Un cas dans notre série: 54 ans**  
**- ARS**

**- 4% en Allemagne (Haase et al. 2005)**

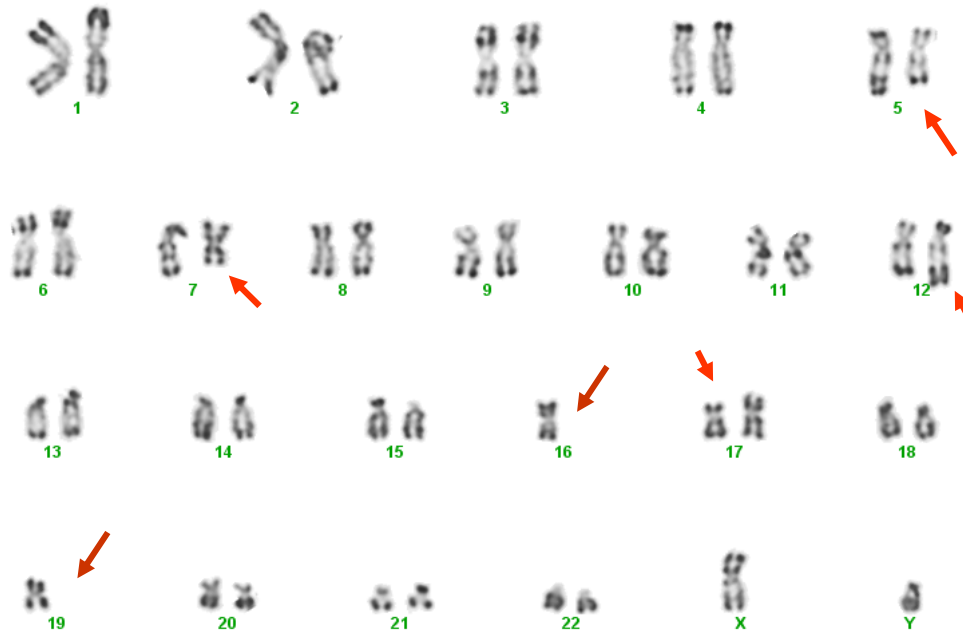


**Survie globale dans le groupe  
« pronostic défavorable » : monosomie 7**

**Les anomalies chromosomiques considérées  
comme facteurs de pronostic très  
défavorable**

**18 cas soit 8% de nos SMD**

**Caryotype complexe avec plus que trois  
anomalies**



**Caryotypes de pronostic très défavorable**

**Caryotypes complexes**

**Dans notre série: 18 cas soit 8% des SMD et 15,8% des anomalies**

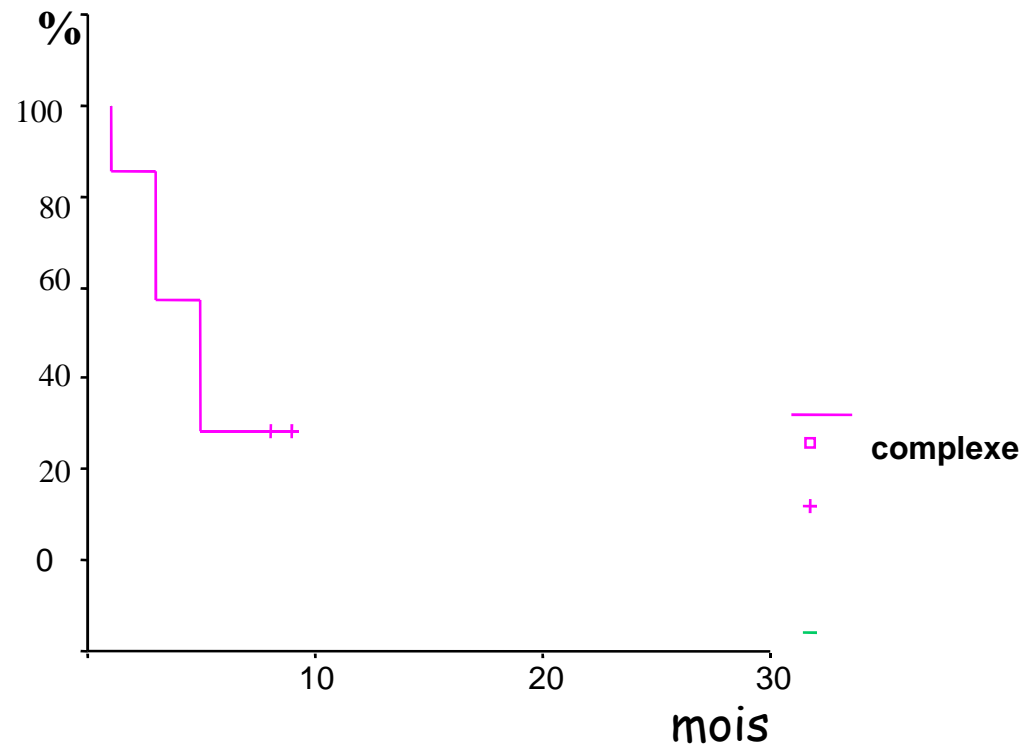
**-6 AREB, 5 AREB-t, 2 ARS, 3 LMMC, 1 ARS et 1 avec no FAB**

**44,XY,del(5)(q22q33),del(7)(q31),der(12)?t(12;17),-16,-19**

- Plus de 3 anomalies
- Les chromosomes les plus touchés: 5/7/17/

👉 **14%** en Allemagne (Haase et al. 2005)

👉 **18,6%** en Chine (Iron et al. 2006)



**Survie globale dans le groupe  
« pronostic très défavorable »**



**Les anomalies chromosomiques considérées  
comme facteurs de pronostic intermédiaire**

**30 cas soit 13% de nos SMD**

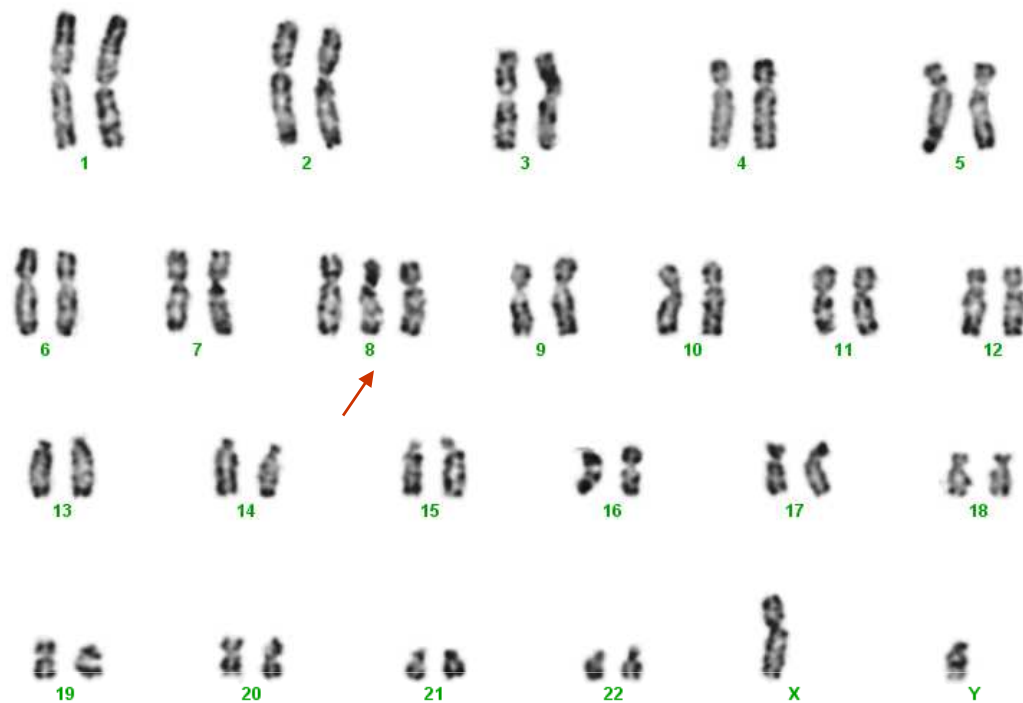
**délétion 7q**

**Trisomie 8**

**Iso17q**

**Trisomie 19**

**Tout caryotype simple ou double sauf la monosomie 7 et la 5q-**



**47,XY,+8**

## Caryotypes de pronostic intermédiaire

### Trisomie 8

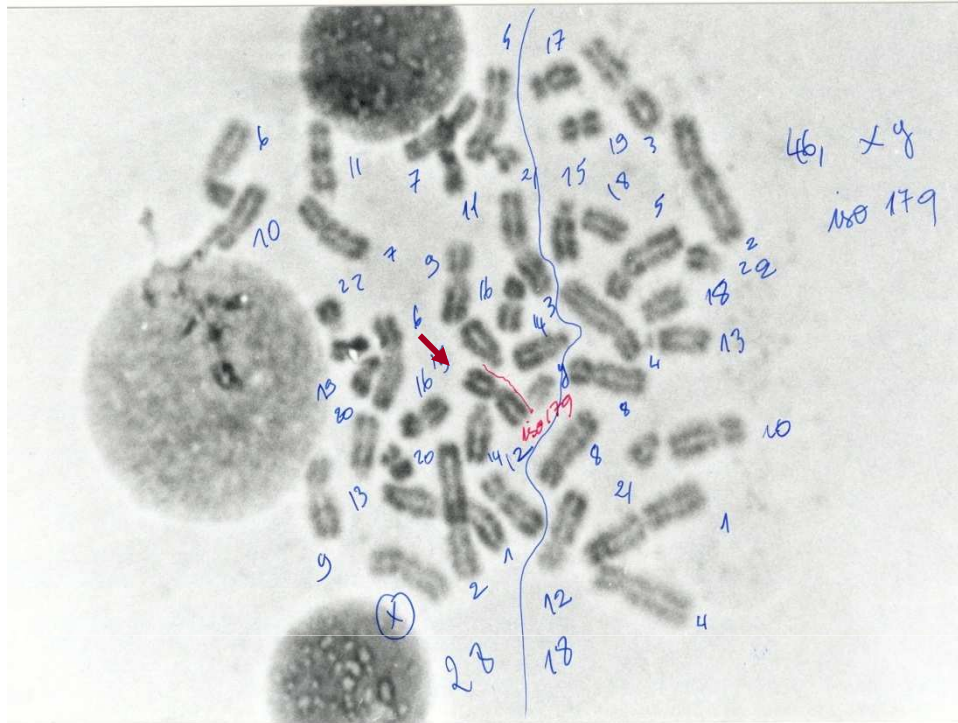
7 cas dans notre série = 6,1% des anomalies

-3 AR dont un jeune ( 23 ans)  
3 AREB et 1 AREB-t

- 16 à 25% en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud,2003

- 46,5% en Chine (Iron et al.2006)

Peut être acquise ou constitutionnelle  
Concerne tout type de SMD mais aussi  
les LAM



**46, XY, i(17q)**

- Observé dans 3 à 7% des SMD
- Gène p53 situé en 17p13.1

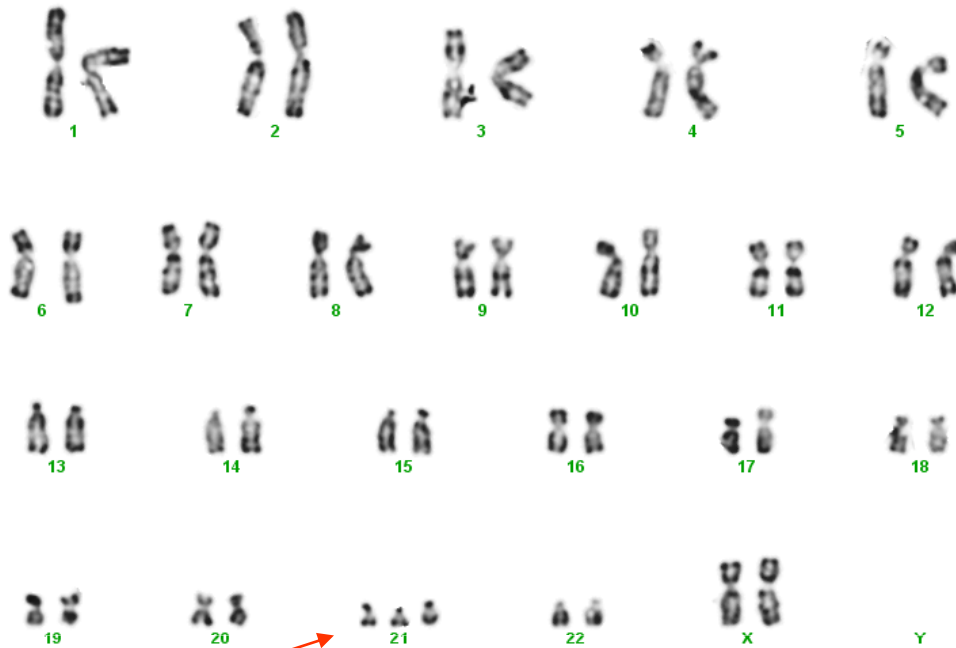
## Caryotypes de pronostic intermédiaire

### Syndrome 17p-

Deux cas dans notre série (1,75% des anomalies) :

- 46,XY,i(17q) -AREB
- 46,XY,i(17q) -AR

- 7 à 12% en Europe et aux USA  
( S.D.Raynaud,2003



## Caryotypes de pronostic intermédiaire

Autres trisomies récurrentes:  
Trisomies 6, 11, 13, 21

Dans notre série:

47,XX,+21 : 1 cas (0.9%)

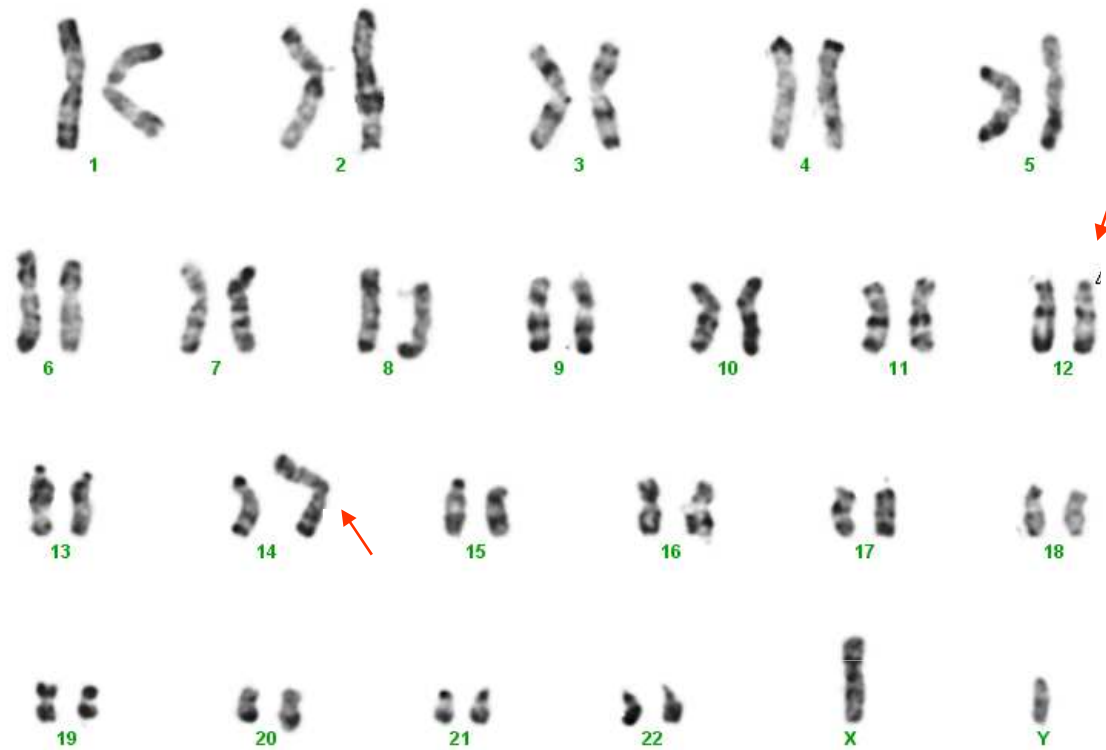
- 56 ans - AR

47,XX,+21

### Trisomie 21

☞ 4% en Allemagne (Haase et al. 2005) et en Corée (Lee et al. 2002)

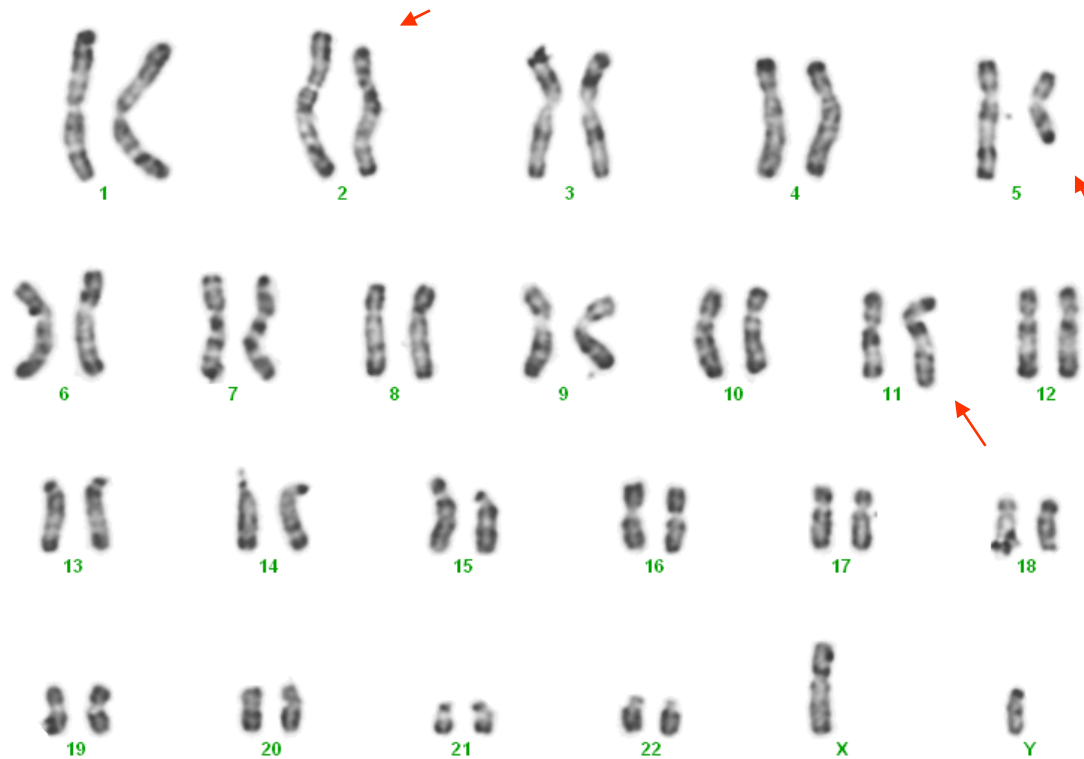
☞ 7.8% au Brésil (Borgonovo et al. 2005)



Caryotypes de pronostic  
intermédiaire

**Autres anomalies**

**46,XY,del(12)(p12p13),i(14)(q11)**



## Caryotypes de pronostic intermédiaire

Anomalies équilibrées et récurrentes:

**11q23 (MLL)**

Un cas dans notre série:

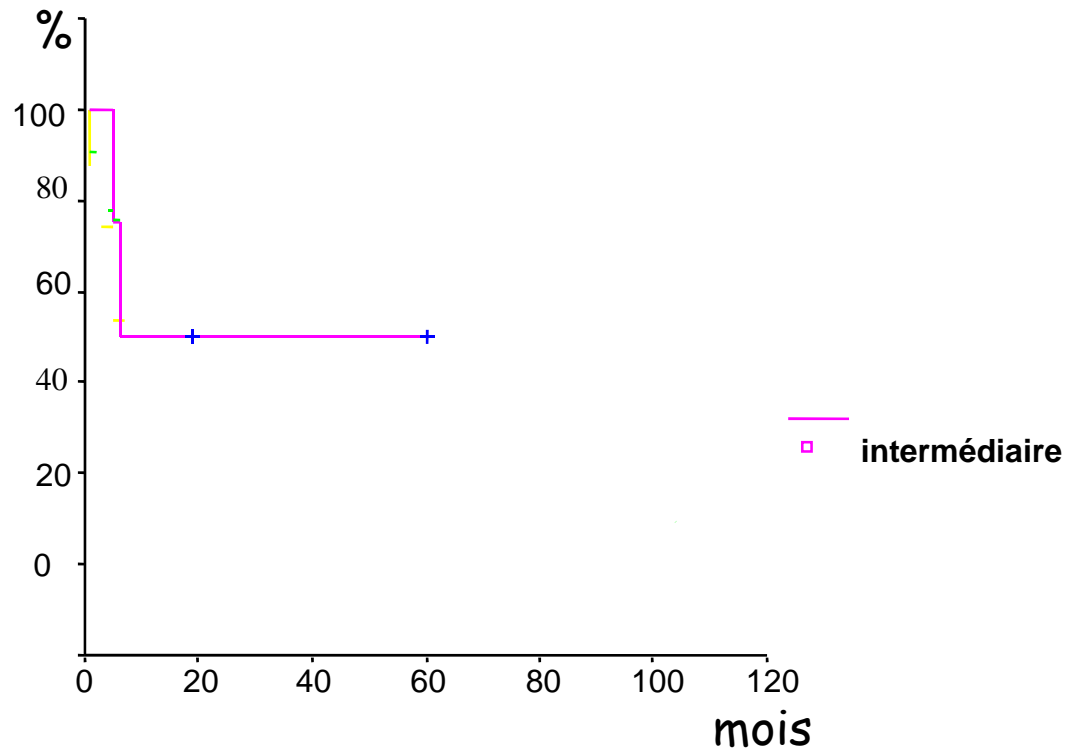
**(0,9% de anomalies)**

**46,XY,del(5)(q13q33),t(2;11)(p21;q23)**

**- 54ans - AR**

**46,XY,del(5)(q13q33),t(2;11)(p21;q23)**

**-12.5% au Brésil (Borgonovo et al. 2005)**



**Survie globale dans le groupe pronostic intermédiaire**

## Par rapport aux populations européenne et américaine du nord:

### - En Tunisie:

- la fréquence globale d'anomalies chromosomiques est à peu près la même
- les fréquences de la 5q- et de la 20q- sont relativement basses
- la perte de l'y est exceptionnelle
- la Fréquence de la trisomie 8 est relativement basse

### - En Chine:

- la fréquence des anomalies de bon pronostic est beaucoup plus élevée
- le syndrome 5q- est beaucoup plus rare
- Absence de perte de l'Y
- fréquence très élevée de la trisomie 8

### -Au Brésil:

- Beaucoup moins d'anomalies de bon pronostic et notamment le caryotype normal, le 5q- et la perte de l'Y)



# FISH et SMD

## Indications:

- 1) Recherche de 5q-( sonde spécifique de la région 5q31)
- 2) Echec total ou partiel du caryotype conventionnel  
= moins de 20 mitoses analysées



chercher la monosomie 7 ou la trisomie 8

- 2) mieux caractériser les anomalies si caryotype complexe
- 3) Chercher l'implication de EVI-1 dans 3q26 car mauvais pronostic si hyperexpression de ce gène à cause d'une translocation par exp.

# Hybridation génomique comparative (CGH-array) et SMD ?

## Résolution 5 Kb

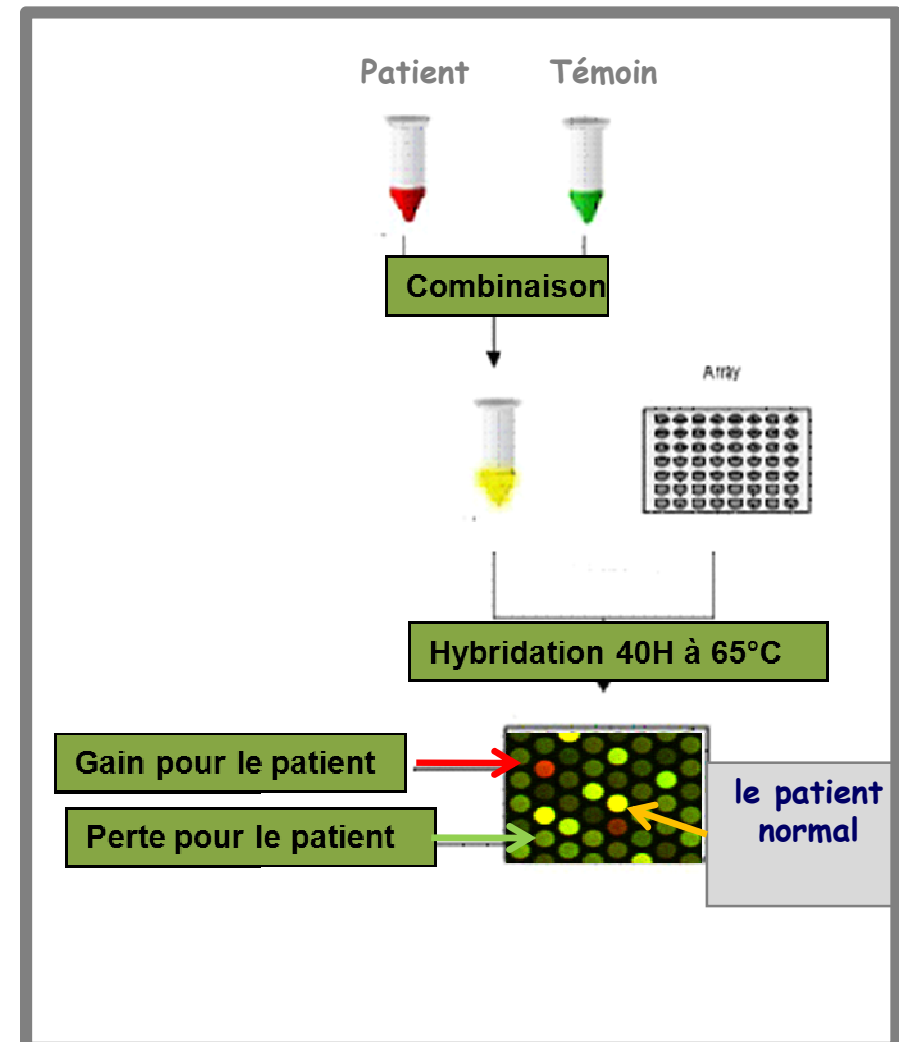
Technique d'analyse globale du génome:  
mise en évidence de pertes ou de gains  
de matériel chromosomique.

**Hybridation** sur des puces d'ADN d'un mélange : ADN génomique total de la tumeur + celui d'un témoin.  
Les **2 ADN** sont marqués avec 2 fluorochromes différents (rouge et vert).  
Il va donc y avoir **compétition** entre les 2 ADN pour s'hybrider sur les spots fixés sur la puce.

- **Situation normale** : il y a autant d'ADN du patient que du témoin fixé au niveau du spot donc autant de fluorescence **verte** ou **rouge** émise au niveau de ce spot.

- **Délétion** ou **duplication** : la compétition est inégale, il y a alors une des 2 couleurs qui prédomine.

- Ne détecte pas les anomalies équilibrées





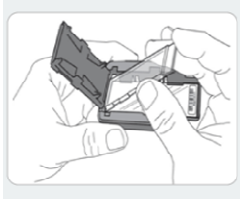
Hybridation des lames



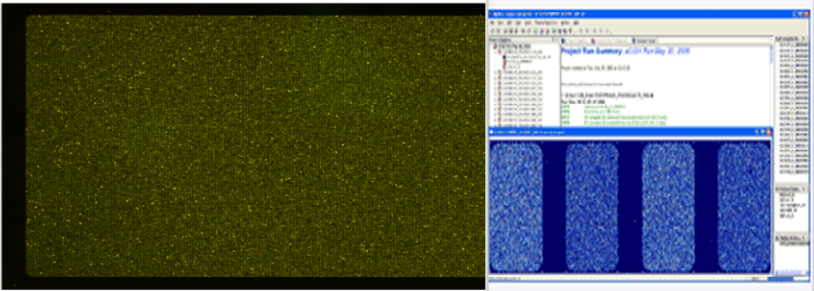
Démontage de chambre d'hybridation et lavage



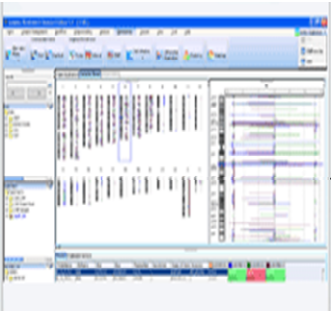
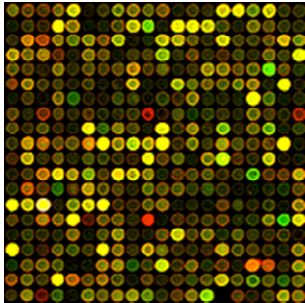
Placement des lames dans la carrousel du scanner



Scanner la lame



Extraction des données



Analyse des données



## Conclusion

Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques

Hétérogénéité des anomalies cytogénétiques

Fréquence des anomalies rares

Nécessité d'étude de larges cohortes de patients

Problème des caryotypes normaux

Importance des nouveaux outils de cytogénétique moléculaire ( array CGH) et d'analyse du génome: recherche de mutations ponctuelles



Traitement à la carte ?



**Remerciements:**

- Pr. Halima SENNANA
- Dr. Ines WAHCHI
- Tous nos collaborateurs hématologues de Tunis, Sousse, Monastir et Sfax



