

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

NI, 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

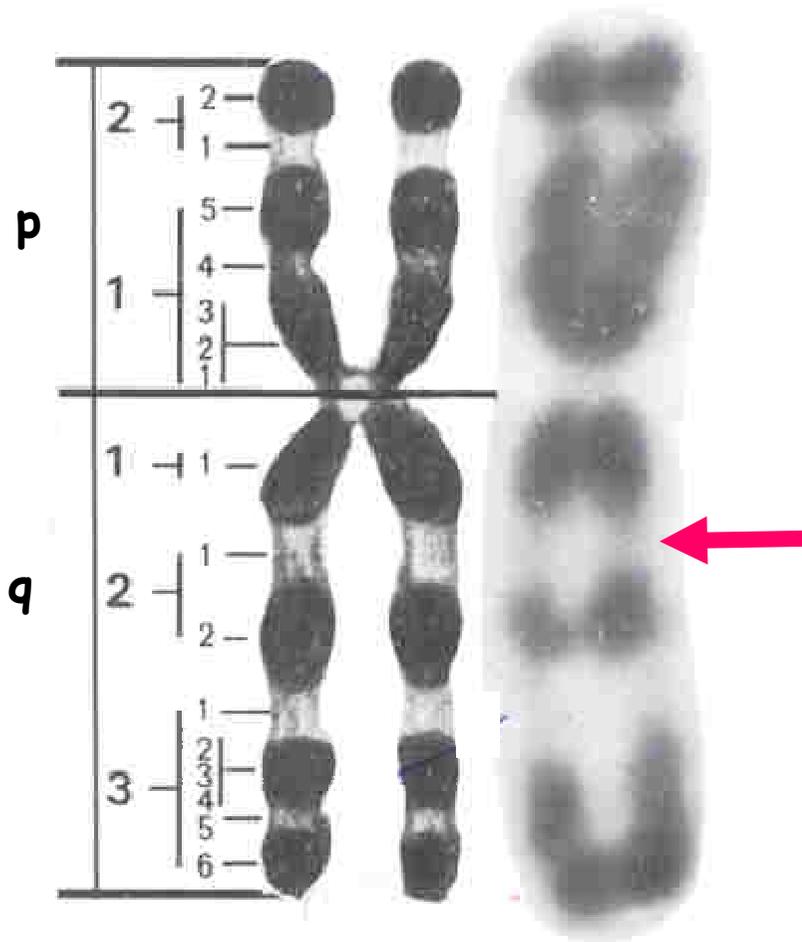
0,4 ans

Nouvelle version de l'IPSS

5 sous groupes pronostiques

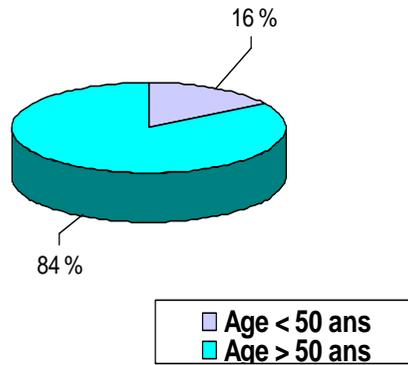
Très bon (3,9% des patients)	Bon (65,7% des patients)	Intermédiaire (19,2% des patients)	Défavorables (5,4% des patients)	Très défavorables (5,8% des patients)
Del(13q) -y	- Caryotype.NI -Anomalies isolées: del(5q), del(12p), del(20q) -Anomalies cyto. doubles: une anomalie cyto. associée à del(5q)	- Anomalies cyto. Isolées: del (7q), +8, iso(17q), +19 -Toute anomalie cyto. Simple ou double non citée ailleurs	Anomalies cyto.Isolées: -7 der(3q) -Anomalies cyto. doubles: une anomalie cyto. associée à del(7q) ou -7 - caryotype complexe avec 3 anomalies cytogénétiques	Caryotype complexe avec plus que 3 anomalies cytogénétiques
0 point	2 points	4 points	6 points	8 points

la succession caractéristique des bandes:
résolution 5 Mb



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

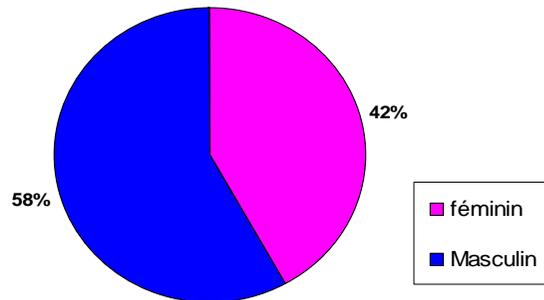
Répartition selon l'âge



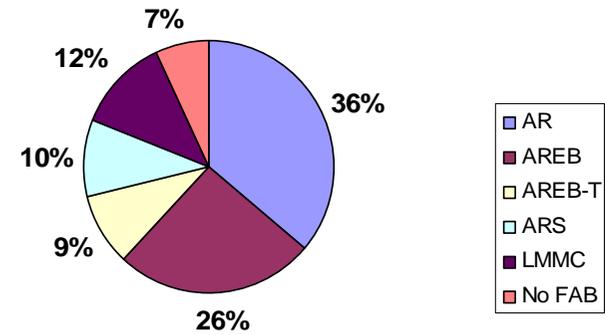
Etude réalisée sur 13 ans

224 cas de SMD

Répartition selon le sexe

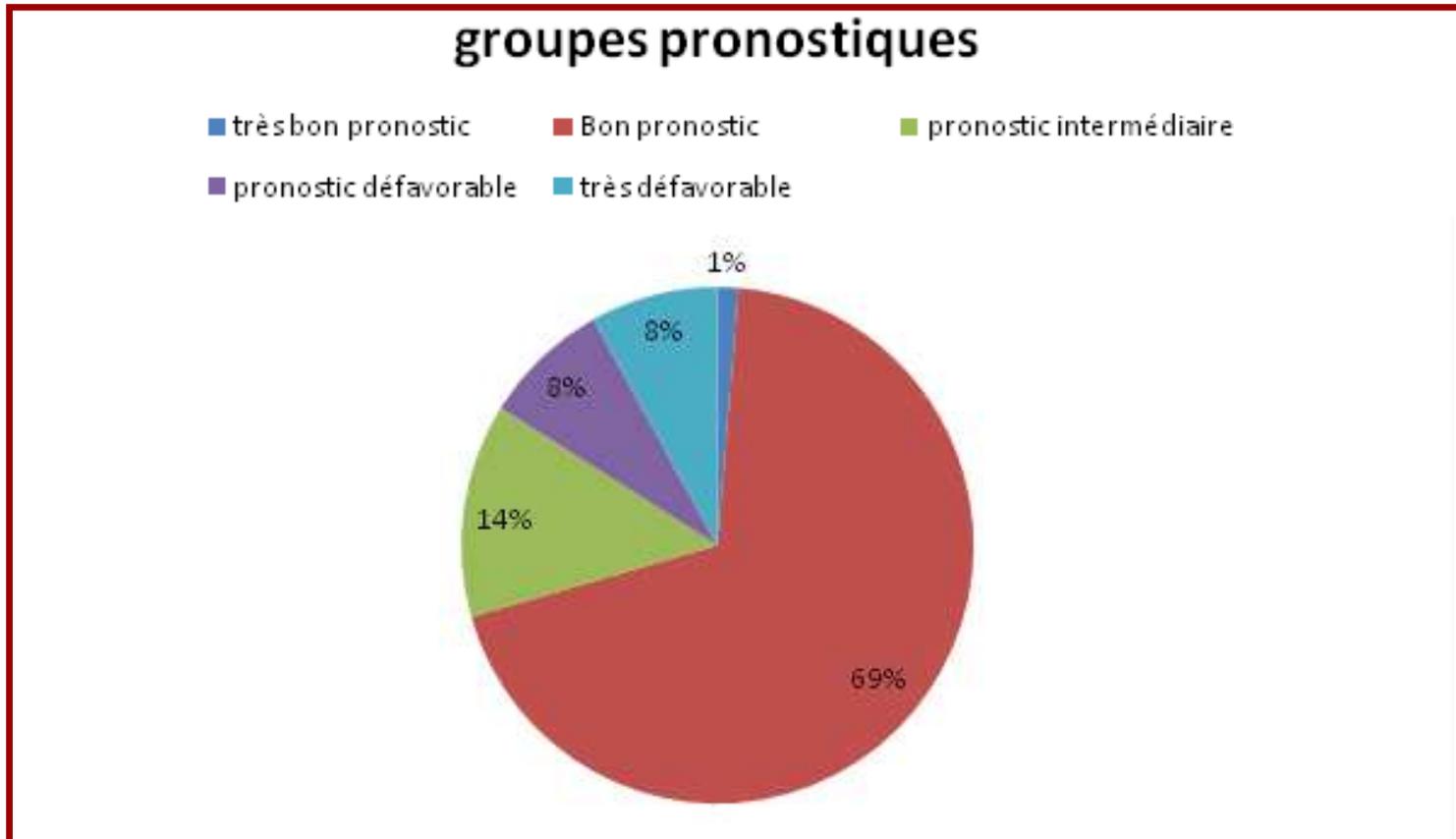


Répartition selon la classification FAB



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

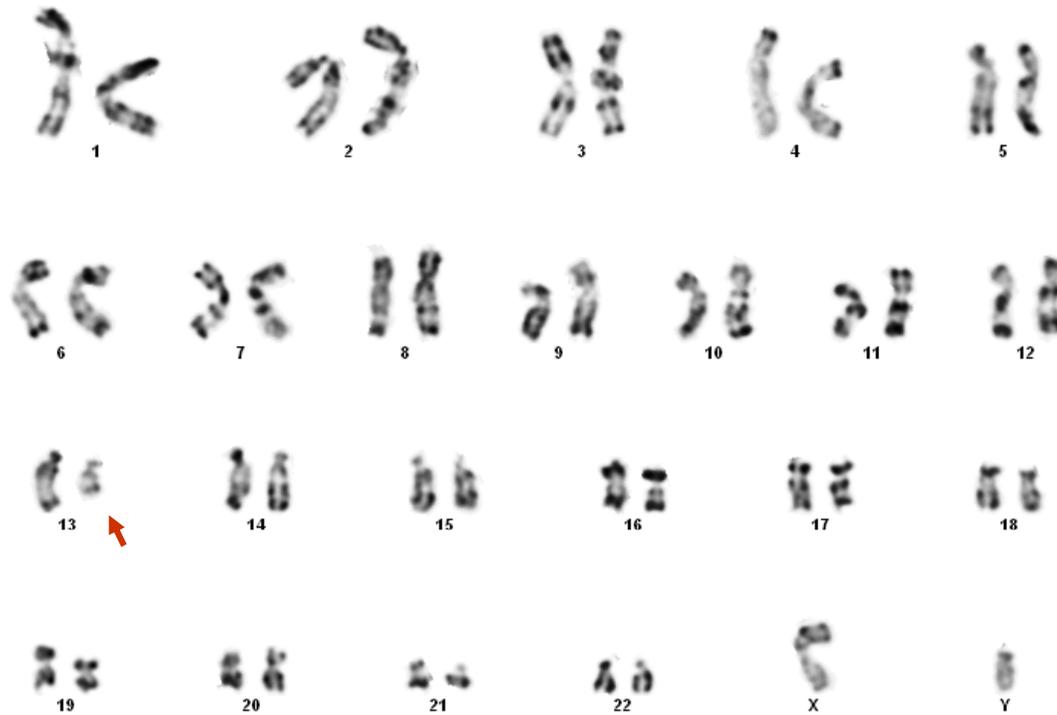
- 18 à 27% en Europe et aux USA
(S.D.Raynaud,2003)

- 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

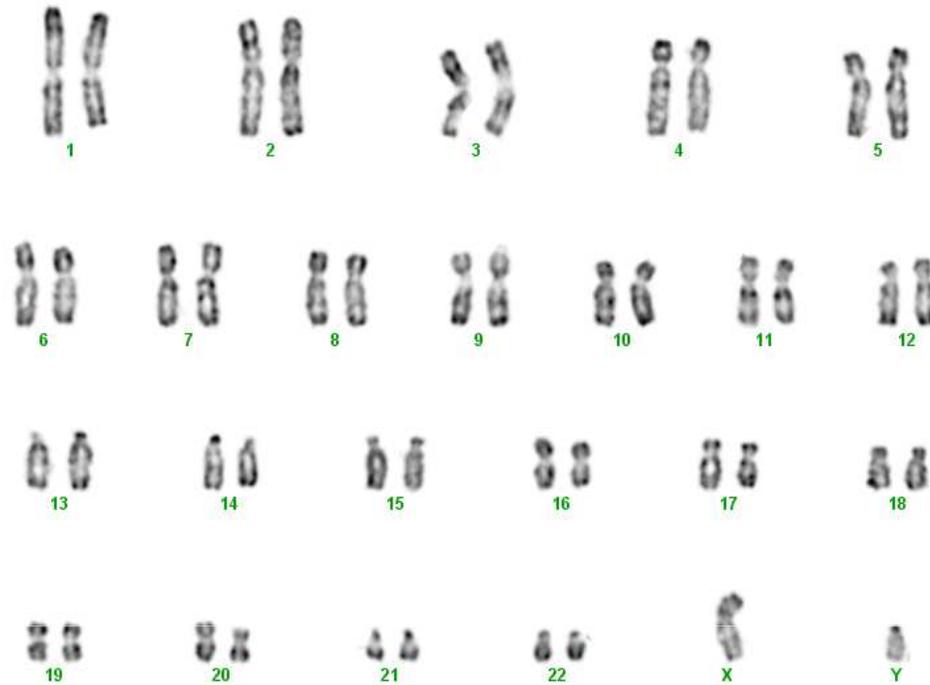
2 cas dans notre série:
1AR, 1 No FAB

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**



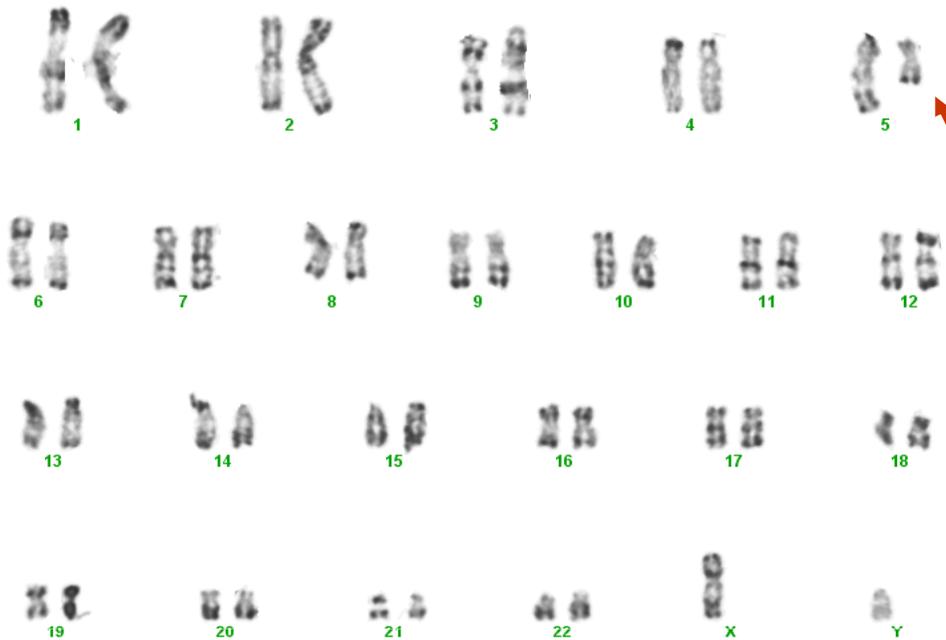
46,XY

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
cas	36	29	6	10	20	9	110
%	33	26	6	9	18	8	100



Caryotypes de bon pronostic

Syndromes 5 q-

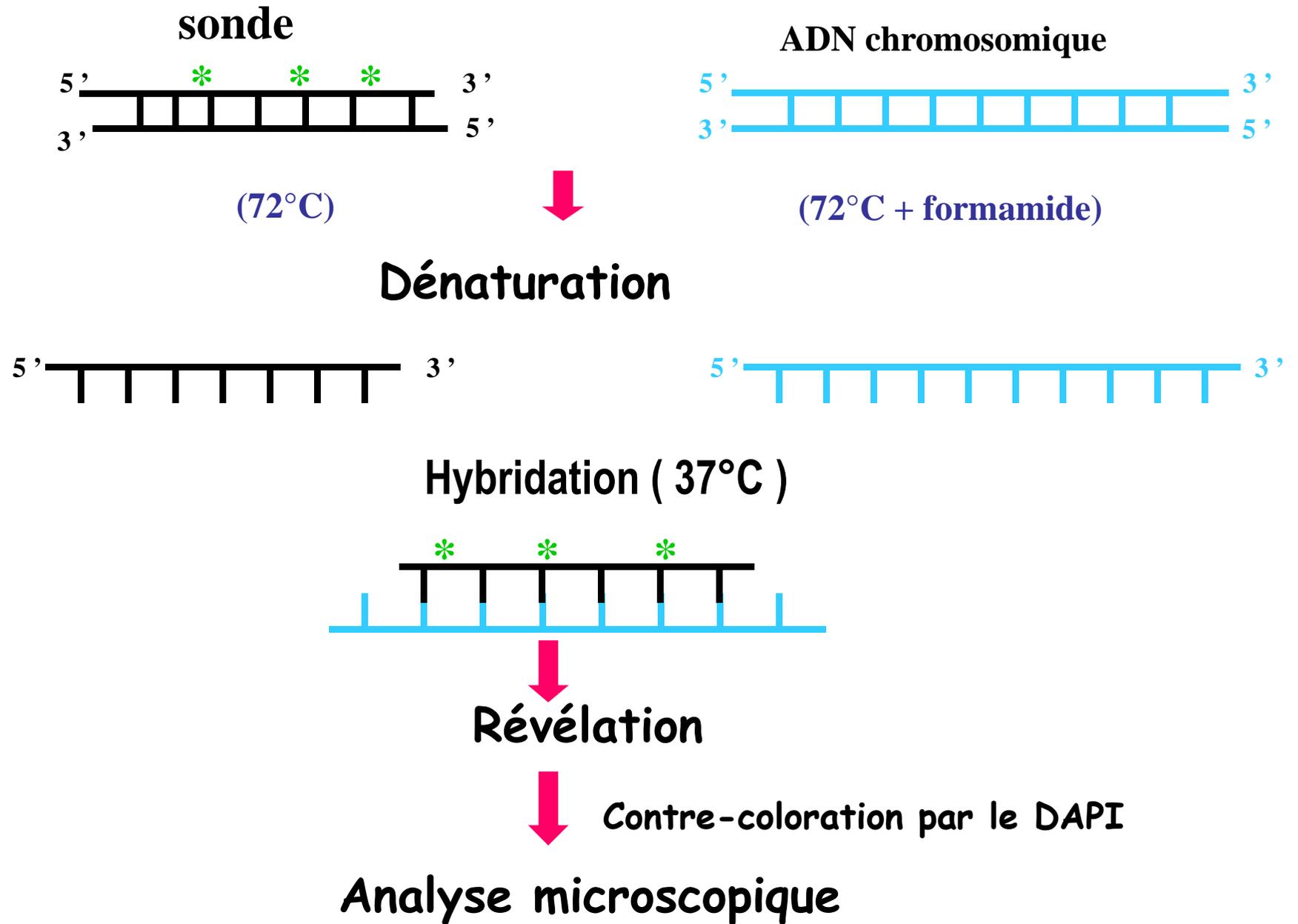
Notre série:
30 cas soit 26,3% des anomalies

- 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	AR 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):



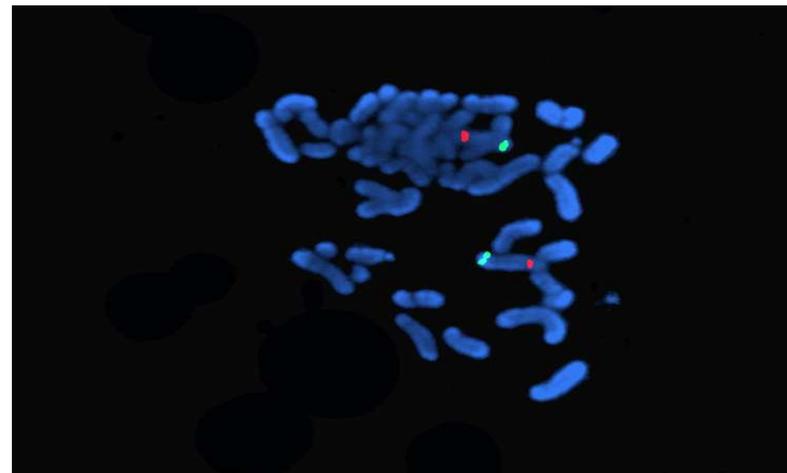
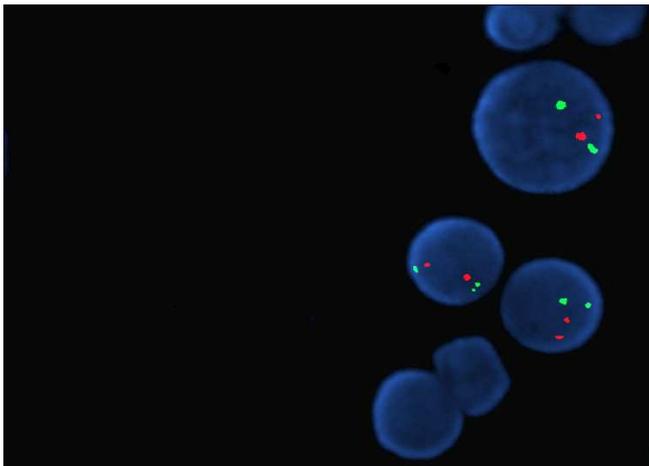
LSI **EGR1(5q31)** Spectrum Orange/
D5S23, D5S721 Spectrum Green Probe Set

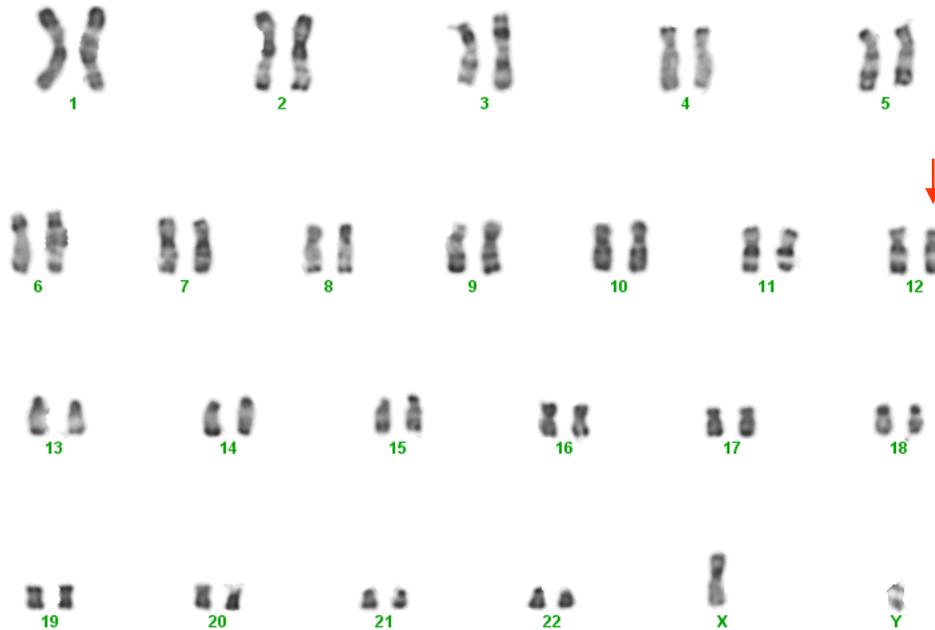


17 patients à caryotype normal étudiés par FISH



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-**

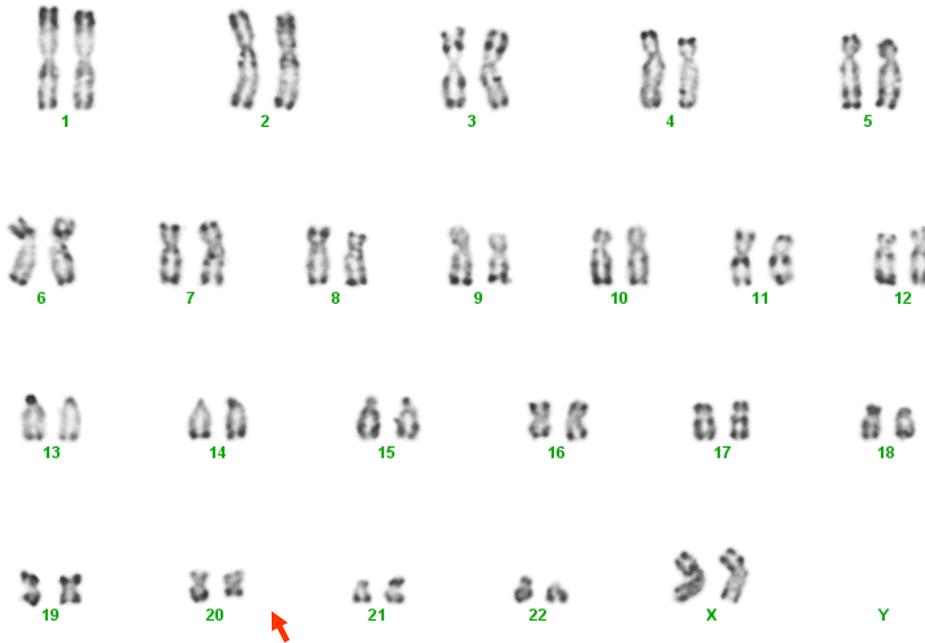
Dans notre série: 8 cas soit :

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**

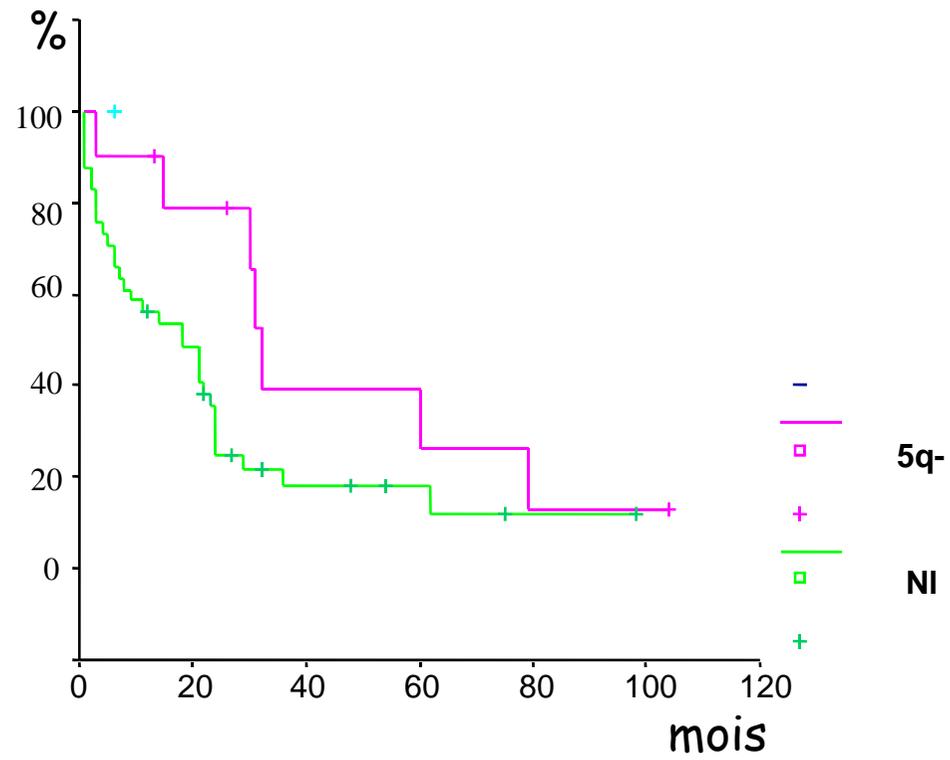
**7 cas dans notre série
soit 6,1% des anomalies
- 5 AR, 1 AREB et 1 ARS**

**-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?

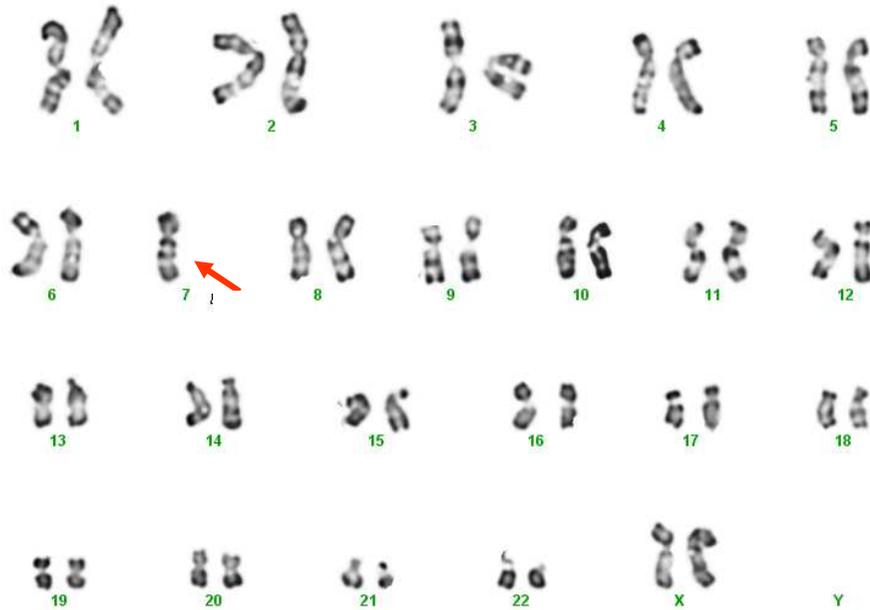


**Survie globale dans le groupe
« bon pronostic » 5q- et NI**

**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)

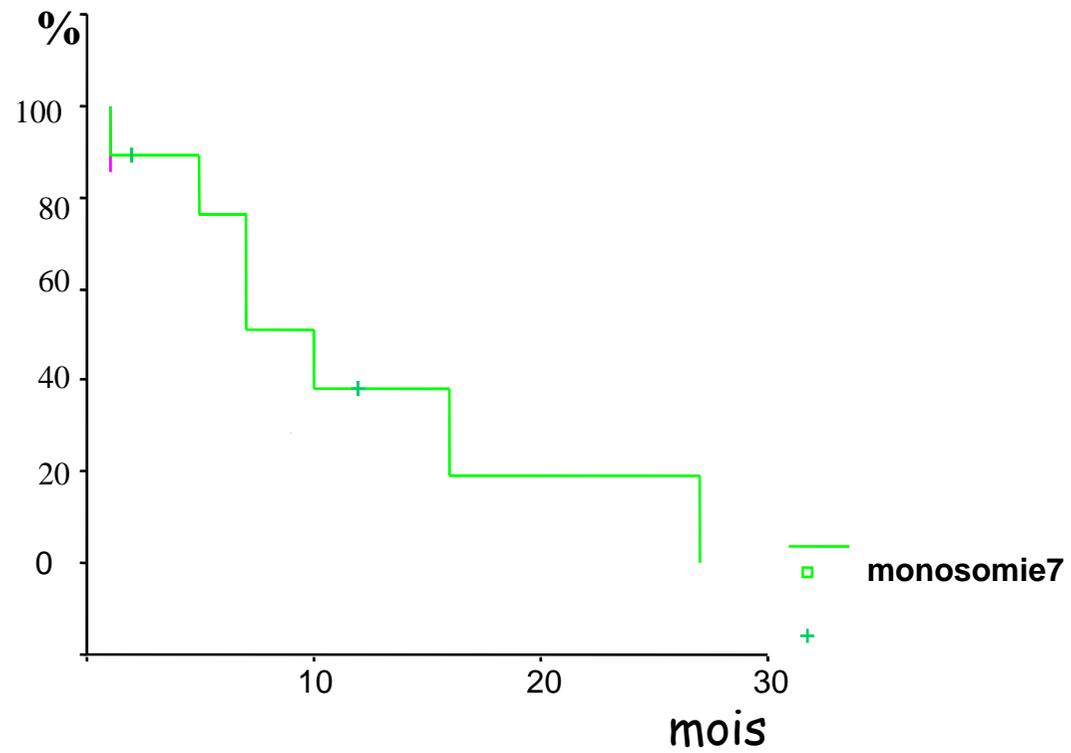
Caryotypes de pronostic défavorable

3q26

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

Un cas dans notre série: 54 ans
- ARS

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

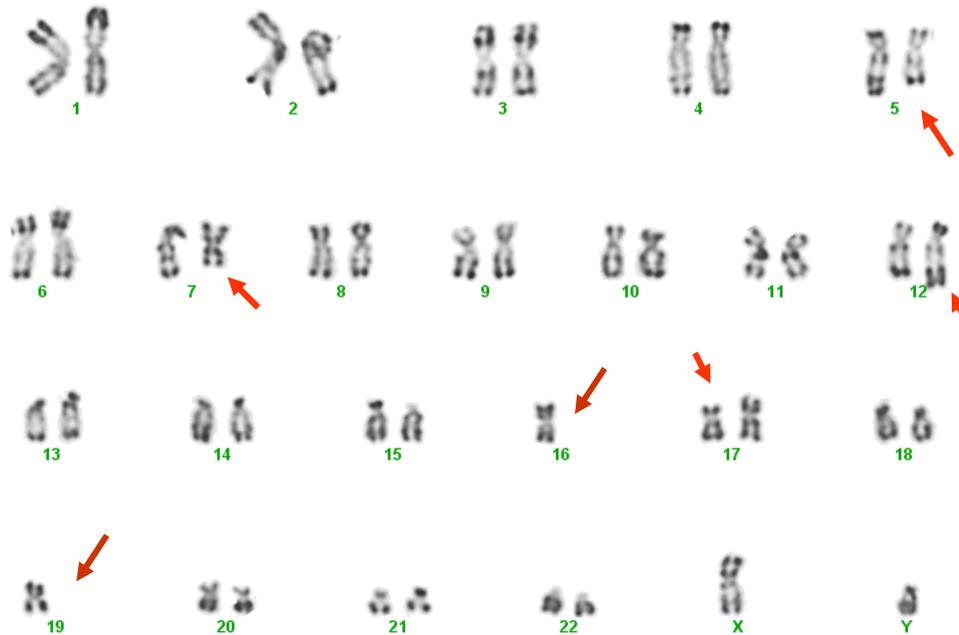


**Survie globale dans le groupe
« pronostic défavorable » : monosomie 7**

**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

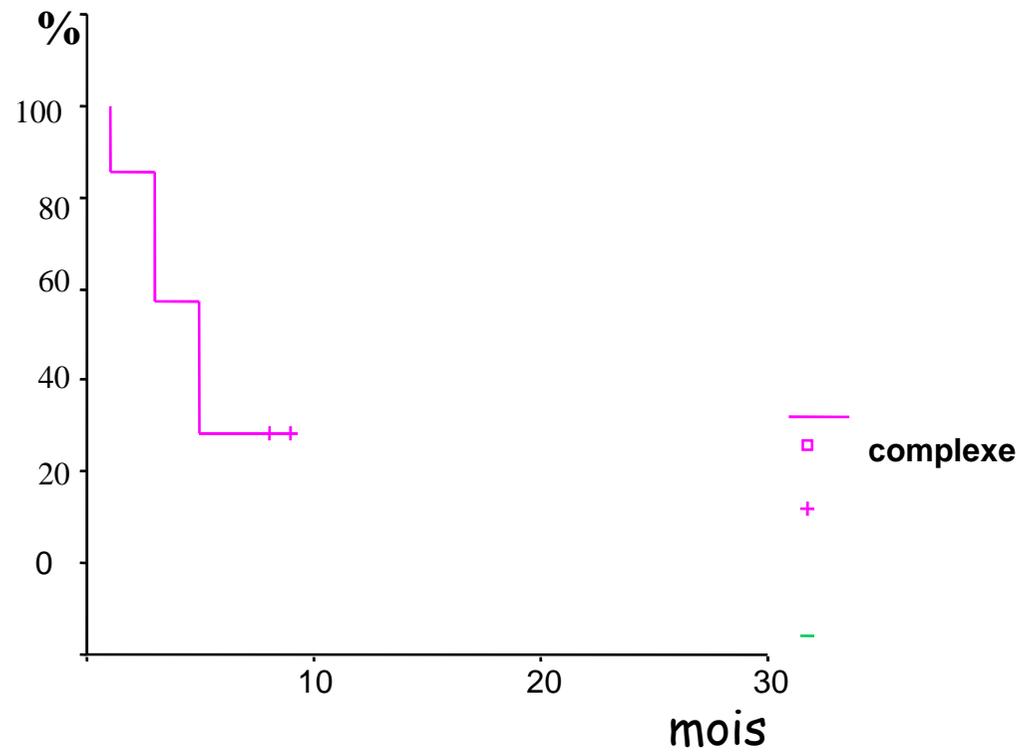
-6 AREB, 5 AREB-t, 2 ARS, 3 LMMC, 1 ARS et 1 avec no FAB

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

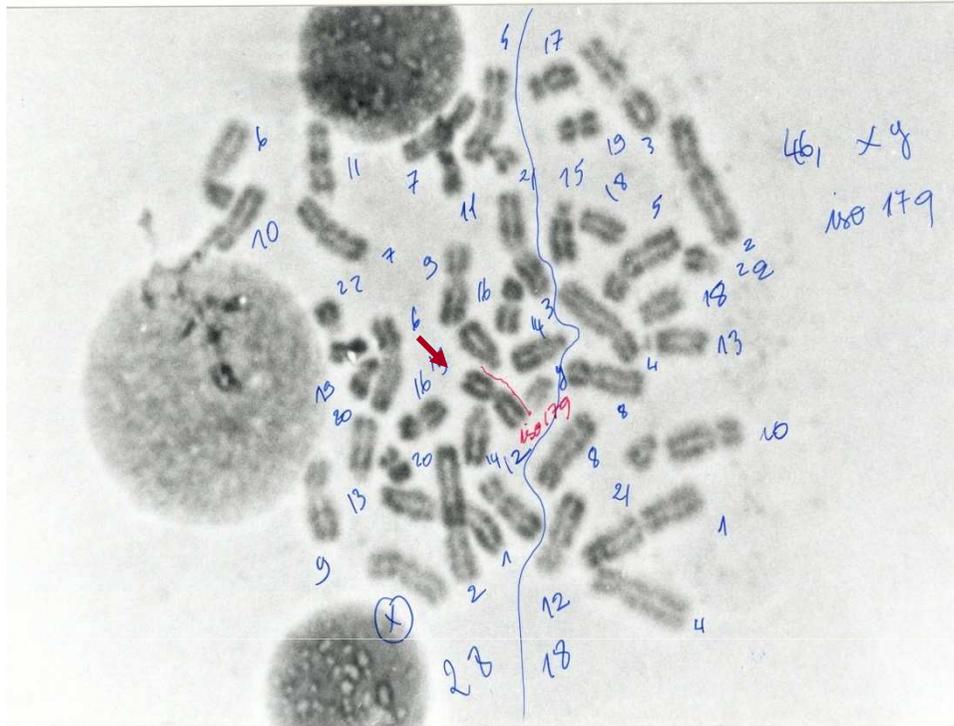
7 cas dans notre série = 6,1% des anomalies

-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

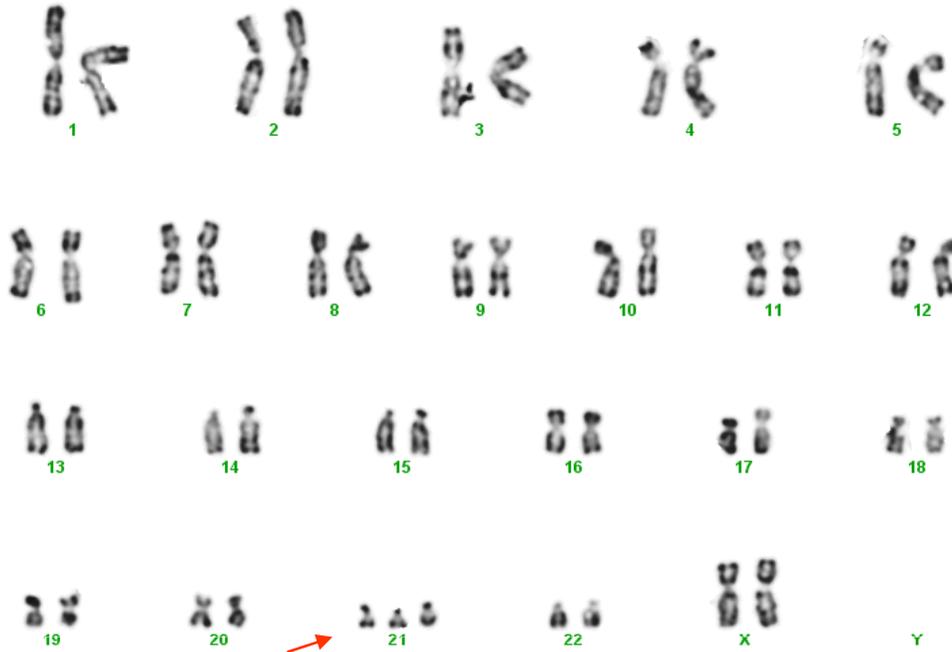
Caryotypes de pronostic intermédiaire

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%)

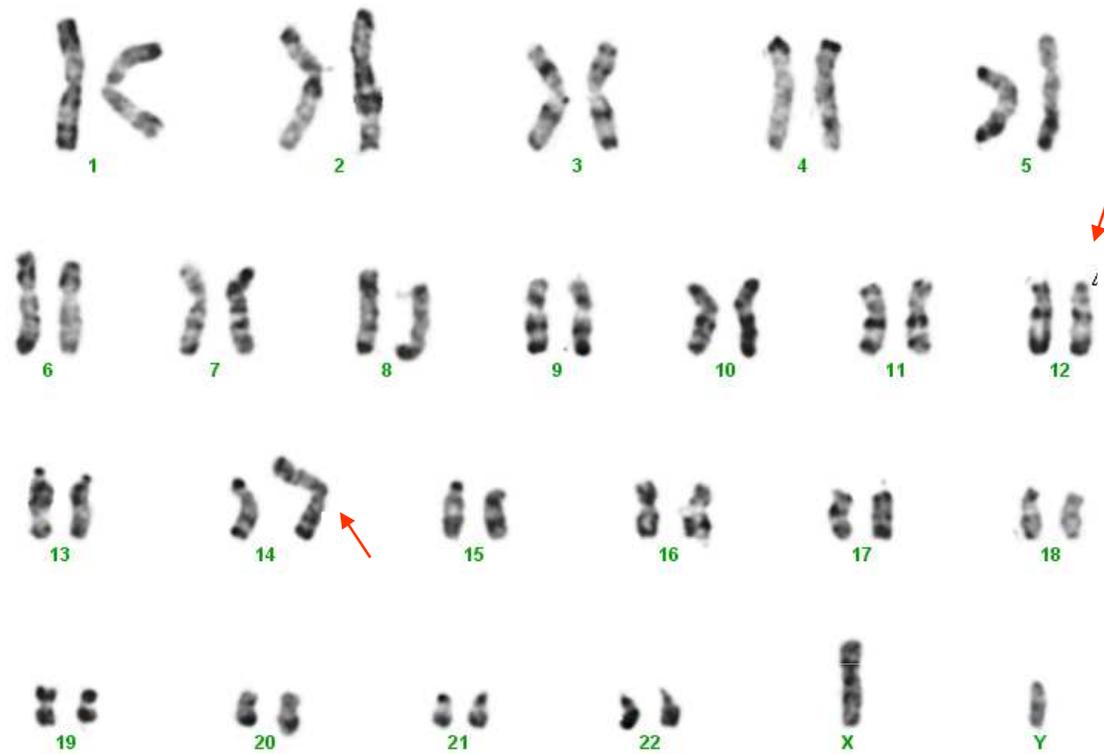
- 56 ans - AR

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:

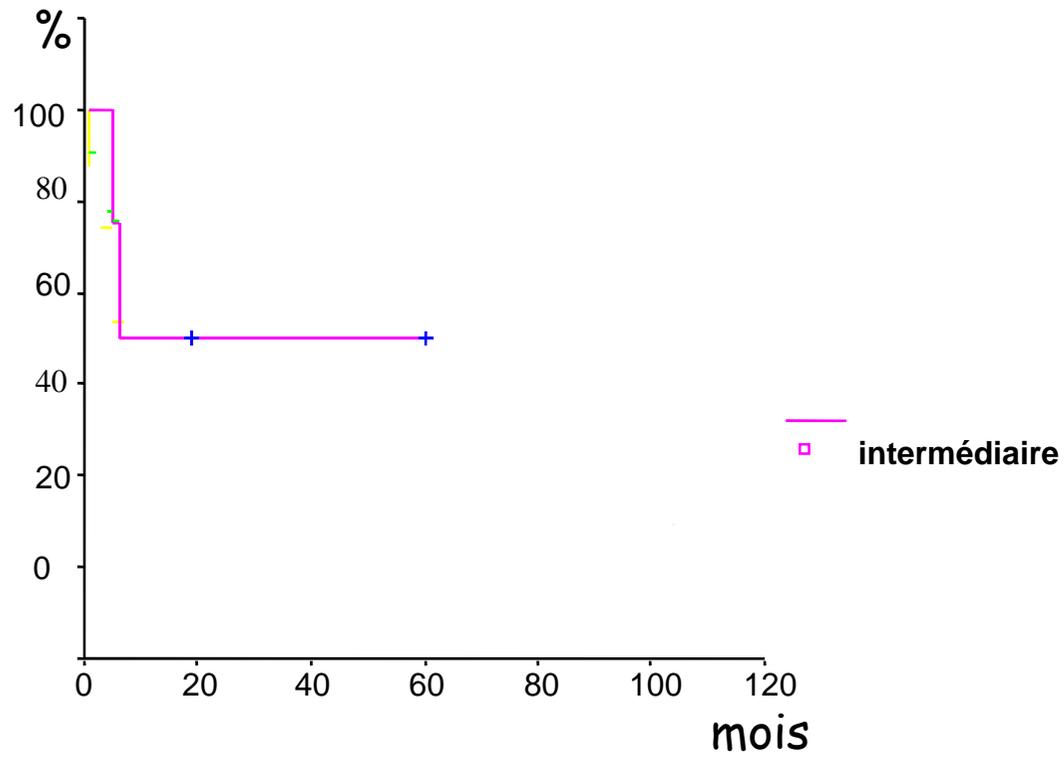
(0,9% de anomalies)

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

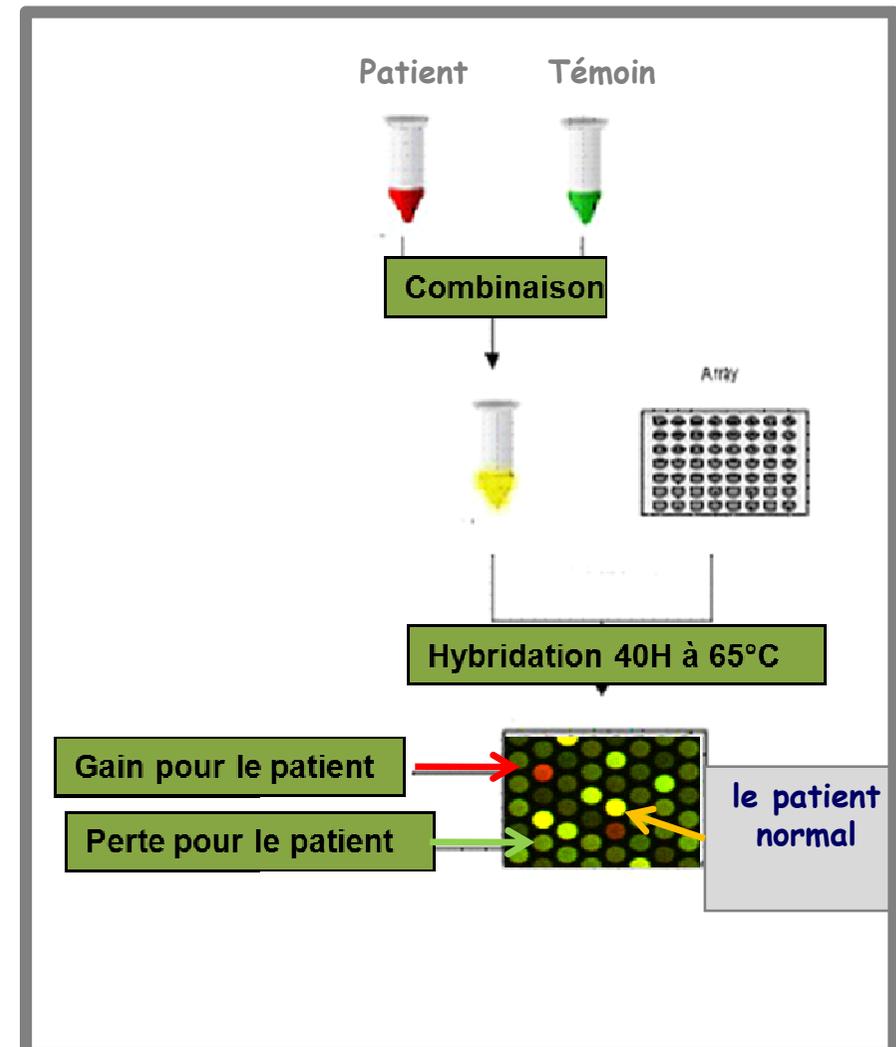
Technique d'analyse globale du génome:
mise en évidence de pertes ou de gains
de matériel chromosomique.

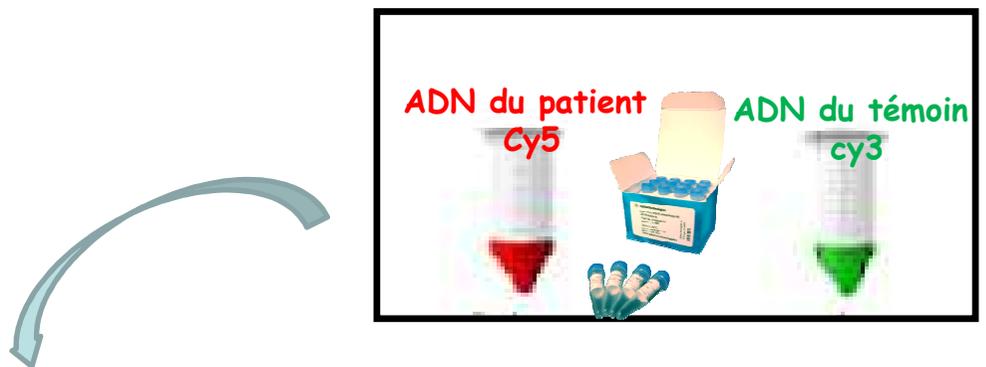
Hybridation sur des puces d'ADN d'un mélange : ADN génomique total de la tumeur + celui d'un témoin.
Les **2 ADN** sont marqués avec 2 fluorochromes différents (rouge et vert).
Il va donc y avoir **compétition** entre les 2 ADN pour s'hybrider sur les spots fixés sur la puce.

- **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





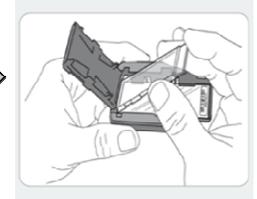
Hybridation des lames



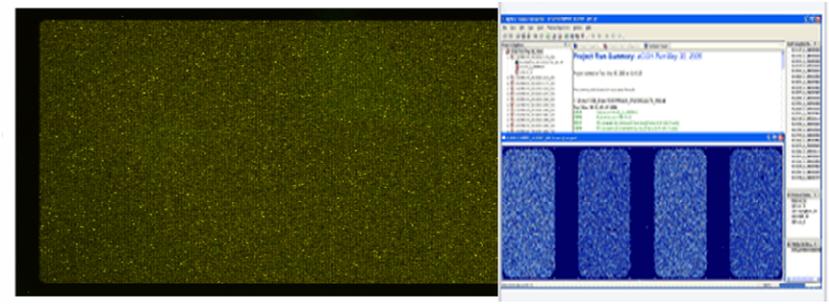
Démontage de chambre d'hybridation et lavage



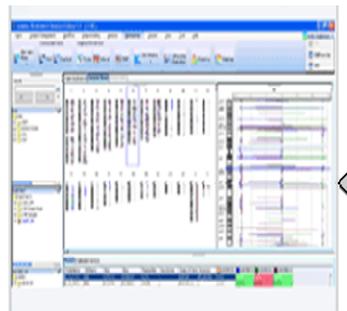
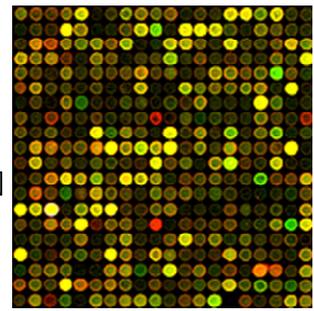
Placement des lames dans la carrousel du scanner



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

