

Recommandations

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et de l'enfant établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)

GFCH

Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH), Paris, France

Reçu le 15 mars 2004 ; accepté le 8 avril 2004

Disponible sur internet le 04 mai 2004

Participants : Laurence Baranger, Carole Barin, Christiane Charrin, Pascale Cornillet-Lefebvre, Nicole Dastugue, Marina Lafage-Pochitaloff, Christine Perot, Bruce Poppe, Serge Romana, Frank Speleman, Pascaline Talmant, Sylvie Taviaux
Coordonnatrice : Marina Lafage-Pochitaloff

1. Introduction

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) forment un groupe hétérogène de leucémies aiguës dont les incidences, la répartition des immunophénotypes et des anomalies caryotypiques et le pronostic sont différentes chez l'enfant et l'adulte. L'incidence des LAL chez l'enfant est de 30 cas/an par million et chez l'adulte de 10 cas/an par million. Les LAL de lignée B (LAL-B) sont plus fréquentes que les LAL de lignée T (LAL-T) (85–90 % chez l'enfant et 75 % chez l'adulte vs 10–15 % et 25 % respectivement). Les anomalies chromosomiques des LAL ont été considérées dès les années 1980 comme ayant une valeur pronostique indépendante des autres paramètres cliniques et biologiques, et si les progrès thérapeutiques ont paru amenuiser cette valeur pronostique pour la majorité des LAL, la reconnaissance des formes sévères (LAL-Ph+, LAL avec t(4;11) par exemple) demeure importante. La classification des LAL proposée par l'OMS reflète cette importance en tenant compte du caryotype et en distinguant les entités cytogénétiques suivantes : LAL t(9;22)(q34;q11) BCR/ABL ; t(v;11q23) MLL remanié, t(1;19)(q23) E2A/PBX1, t(12;21)(p13;q22) ETV6/CBF-alpha (TEL/AML1).

Comme pour les recommandations de la prise en charge cytogénétique des autres hémopathies établies par le GFCH, il paraît très important de distinguer les circonstances dans lesquelles l'examen cytogénétique est indispensable, recommandé mais non obligatoire, ou optionnel.

Dans tous les cas, l'étude du caryotype conventionnel est l'examen essentiel car il explore le génome entier. L'hybrida-

tion in situ fluorescente sur métaphases doit être considérée comme un complément et le recours à l'hybridation in situ sur noyaux interphasiques est à déconseiller comme seul examen cytogénétique à cause des difficultés d'interprétation des résultats. L'existence de translocations cryptiques fréquentes, comme les t(12;21)(p13;q22) dans la lignée B et t(5;14)(q35;q32) dans la lignée T, oblige à recourir aux techniques de FISH au stade du diagnostic. Ses indications cependant doivent être modulées en fonction de l'âge pour la première [rare chez l'adulte (1 à 3 %), fréquente chez l'enfant (de 20 à 30 %)] et tenir compte pour la seconde du fait qu'il n'existe pas à ce jour de sonde moléculaire commerciale disponible.

2. Bases des recommandations du GFCH

Les recommandations pour la prise en charge cytogénétique des LAL reposent sur les acquis de la littérature cytogénétique (M. Lafage-Pochitaloff et C. Charrin, *Path Biol* 2003 ; 51 : 329–336, pour revue) et doivent tenir compte du contexte clinique, et des données hématologiques, immunologiques et moléculaires disponibles. On peut continuer à distinguer les formes de mauvais pronostic [LAL avec Ph, t(4;11) ou hypodiploïdie inférieure à 45 chromosomes] des formes favorables avec t(12;21)(p13;q22) ou hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes. Dans ces formes, comme dans les autres LAL, l'appréciation de l'impact pronostique lié à l'anomalie chromosomique est une notion statistique qui doit être régulièrement réévaluée car elle évolue en fonction des progrès des recherches cliniques. En 2004, de nombreuses anomalies chromosomiques ont gardé une valeur prédictive forte dans le cadre des LAL-B et aucune anomalie n'est

Adresse e-mail : berger@necker.fr (GFCH).

décisionnelle dans le cadre des LAL-T. Dans un but d'efficacité clinique, on doit donc s'attacher pour chaque nouveau patient à recueillir les informations les plus utiles pour contribuer à la décision thérapeutique.

3. Moyens à mettre en œuvre

L'examen de la moelle osseuse est toujours préférable à celui du sang périphérique pour établir le caryotype en bandes toujours indispensable.

Si le caryotype est informatif et repère les anomalies significatives pour le choix du traitement, le recours à la FISH n'est pas indispensable, compte tenu des autres examens pratiqués sauf s'il existe des discordances (par exemple RT-PCR négative pour BCR/ABL alors qu'il existe un chromosome Ph dans le caryotype conventionnel).

Si le caryotype est normal, les techniques de FISH ne sont utiles qu'en cas de discordance caryotype/RT-PCR. La FISH permet de valider la présence d'un réarrangement BCR-ABL parfois non détecté sur le caryotype en raison du caractère peu proliférant possible des cellules leucémiques. De même la recherche d'un remaniement de MLL à la recherche en particulier d'une translocation t(4;11) ou d'une autre translo-

cation impliquant MLL devient indispensable. Les discordances caryotype/cytométrie en flux (CMF) doivent aussi être contrôlées par FISH. Les techniques FISH permettent de confirmer l'existence d'une aneuploïdie (soit hyperdiploïdie > 50, soit hypodiploïdie 30–39/~ triploïdie, soit ~haploïdie) décelée par CMF. L'emploi d'autres sondes moléculaires à la recherche d'anomalies de E2A, HOX11, HOX11L2, CALM-AF10, TAL1 et TCRs sont optionnelles.

Si le caryotype n'est pas disponible (non fait ou échec), et si la RT-PCR n'a pu être faite, et si aucun nouveau prélèvement n'est possible, la FISH interphasique est le seul recours à la recherche d'une fusion BCR/ABL ou d'un remaniement de MLL. On ne saurait trop insister cependant sur la prudence avec laquelle les résultats doivent être interprétés en tenant compte du contexte clinique et immunologique.

Si le caryotype est disponible mais ne détecte pas d'anomalie spécifique majeure (6p-, 9p-, 12p-, translocation inhabituelle), la recherche par FISH de Ph, et de remaniement de MLL est recommandée. Elle est indispensable si on a des arguments pour penser à la possibilité d'une translocation Ph+ variante ou d'une translocation variante impliquant MLL.

Les recommandations sont résumées dans les Tableaux 1 et 2.

Tableau 1

Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des AL-B au diagnostic en dehors des LAL type Burkitt

Caryotype informatif : Présence d'anomalies récurrentes « spécifiques » : t(9;22)(q34;q11) ou Ph t(4;11)(q21;q23) t(1;19)(q23;p13) ~ haploïdie hypodiploïdie 30–39/ ~ triploïdie hyperdiploïdie > 50	Caryotype non informatif : normal ou échec			Index ADN anormal	Caryotype informatif mais anomalies non spécifiques : anomalies de type secondaire (6q-, 9p-, 12p-,...) anomalies de nombre autres que hypo 30–39/~ triploïdie ou ~ haploïdie remaniements de structure non spécifiques points de cassure évocateurs d'une translocation variante		
	RT-PCR positive ^a	RT-PCR négative ^a	RT-PCR non faite ou échec		RT-PCR positive ^a	RT-PCR positive ^a	RT-PCR négative ^a
Pas d'indication de FISH sauf si : discordance avec RT-PCR (1,2) hyperdiploïdie >50, si RT-PCR non faite ou échec: FISH <i>BCR-ABL</i>	FISH pour confirmer ^b	FISH pour explorer ^c : <i>BCR-ABL</i> (si échec de caryotype) <i>MLL</i>	FISH pour explorer ^c : <i>BCR-ABL</i> <i>MLL</i> <i>TEL-AML1</i> (4) <i>E2A</i>	FISH pour confirmer ^c sondes centromériques ^e	FISH pour confirmer ^b	FISH pour explorer ^c : <i>BCR-ABL</i> (si 9q34 ou 22q11) <i>MLL</i>	FISH pour explorer ^c : <i>BCR-ABL</i> <i>MLL</i> <i>TEL-AML1</i> ^d <i>E2A</i>

Seules les analyses (sondes) FISH en gras sont indispensables car décisionnelles

^a Transcrits recherchés : *BCR-ABL*, *MLL-AF4*, *TEL-AML1* (patients d'âge < 20 ans), *E2A-PBX*

^b Transcrits à confirmer : *BCR-ABL*, *MLL-AF4* (sonde bicolore *MLL*)

^c Les anomalies à rechercher par FISH sont listées par ordre de priorité

^d *TEL-AML1* n'est recommandé que pour les patients d'âge < 20 ans

^e Selon l'aneuploïdie mise en évidence par la mesure de l'index d'ADN, FISH avec, par exemple, les couples de sondes suivants :

- Hyperdiploïdie > 50 : sondes cen4+cen6 et/ou cen10+cen17 ; ceci ne dispense pas d'une recherche de Ph ;
- hypodiploïdie 30–39 / ~ triploïdie : cen1+cen3 et/ou cen 6+cen 7 et/ou cen11+cen17 ;
- haploïdie : cen1+cen3 et/ou cen 6+cen 7

Tableau 2
Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des LAL-T au diagnostic

Caryotype informatif : Présence d'anomalies récurrentes « spécifiques »: t(V;14q11), t(7q35;V), t(10;11)(p12;q13)	Caryotype non informatif : normal ou échec			Caryotype non informatif : normal ou échec		
Pas d'indication de FISH sauf si discordance avec RT-PCR ^{a,b}	RT-PCR positive ^a	RT-PCR négative ^a	RT-PCR non faite ou échec	RT-PCR positive ^a	RT-PCR négative ^a	RT-PCR non faite ou échec
	FISH pour confirmer ^b	FISH pour explorer : <i>MLL</i>	FISH pour explorer ^c : <i>MLL HOX11 HOX11L2 CALM-AF10</i>	FISH pour confirmer ^b	FISH pour explorer ^c : <i>BCR-ABL (si 9q34 ou 22q11) MLL</i>	FISH pour explorer ^c : <i>MLL HOX11 HOX11L2 CALM-AF10</i>

Toutes les FISH sont optionnelles dans le cadre des LAL-T (sauf la FISH BCR-ABL dans les rares cas de non informativité ou de discordance caryotype/RT-PCR)

^a Transcrits recherchés: *SIL-TAL, HOX11, HOX11L2, CALM-AF10; BCR-ABL*

^b Transcrits confirmés par FISH: *HOX11* (sondes 10q24 et 14q11 ou 7q35), *HOX11L2* (sondes 5q35 et 14q32), sondes *CALM et AF10*

^c Les anomalies à rechercher par FISH sont listées par ordre de priorité