

MÉMOIRES ORIGINAUX

UNE FORME PARTICULIÈRE  
DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHEZ L'HOMME :  
ÉVOLUTION PROLONGÉE  
ET PRÉSENCE DU CHROMOSOME PHILADELPHIE  
AVEC PERTE DU CHROMOSOME Y  
DANS LES CELLULES MYÉLOÏDES  
(A propos de trois observations)

Par F. BAUTERS, M. F. CROQUETTE, Y. DELMAS-MARSALET,  
M. DEMINATTI et M. GOUDEMAND.

EN 1962, ATKIN et TAYLOR [1] faisaient état chez un homme atteint de leucémie myéloïde chronique d'une formule cytogénétique caractérisée, en dehors de l'existence du chromosome Ph<sub>1</sub>, par l'absence d'un chromosome du groupe G, en principe le chromosome Y. Cette anomalie a été ultérieurement retrouvée dans dix autres cas masculins de leucémie myéloïde chronique [3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11], posant alors un triple problème :

— Le chromosome manquant du groupe G correspond-il bien au chromosome Y ?

— Par ailleurs, la majorité de ces malades n'ayant pas de descendance, comment expliquer un éventuel retentissement sur la fertilité de ces sujets alors que l'anomalie cytogénétique est limitée aux seules cellules myéloïdes ?

— Enfin, la plupart des observations concernant des cas d'évolution très prolongée avec leucocytose et myélémie modérées, est-il possible d'établir une corrélation entre les anomalies cytogénétiques et une éventuelle forme évolutive particulière de leucémie myéloïde chronique comportant un pronostic beaucoup plus favorable que les cas habituels ?

Les trois exemples nouveaux que nous apportons de leucémies myéloïdes chroniques avec absence de chromosome Y nous paraissent pouvoir répondre au moins partiellement aux questions ainsi posées.

TABLEAU I

	Observation 1		Observation 2			Observation 3			
	14-8-55	10-8-62	28-8-69	28-10-66	25-8-68	8-12-69	13-2-69	8-5-69	16-10-69
Hématies .....	4 550 000	4 400 000	3 720 000	4 750 000	4 300 000	4 050 000	4 400 000	4 900 000	4 180 000
Hémoglobine (g) .....	14	14	11,5	14,5	14	13,1	14,5	14	12,3
Leucocytes .....	97 600	48 000	5 800	6 100	25 000	30 600	14 700	10 200	12 600
Lymphocytes .....	2	7	2	20	13	11	19	29	7
Monocytes .....	1	5	1	3	0	5	1	2	2
Polyn. neutro. ....	84	53	87	70	52	46	71	49	70
Polyn. éosino. ....	1	1	3	1	1	0	4	7	1
Polyn. baso. ....	0	2	3	0	0	2	2	9	1
Métam. neutro. ....	4	6	2	3	9	18	1	0	2
Myélocytes neutro. ....	6	24	2	2	25	16	2	2	5
Promyélocytes .....	2	2	0	1	0	2	0	1	0
Myéloblastes .....	0	0	0	0	0	0	0	1	12
Plaquettes .....			258 000	305 000	180 000	208 000	800 000	880 000	460 000

Héмограмmes au cours de l'évolution des trois observations.

## OBSERVATIONS

Obs. 1. *M. L... Albert*, 64 ans, marié et ayant eu un fils en 1933, est hospitalisé en août 1969 pour le bilan d'une leucémie myéloïde chronique connue depuis août 1955, date à laquelle le diagnostic a été posé devant l'association d'une splénomégalie, d'une hyperleucocytose à 97 600 avec myélémie et d'une hyperplasie granulocytaire de la moelle. Depuis cette date, il effectue régulièrement chaque année trois à quatre cures de busulfan à raison de 6 mg/j pendant une quinzaine de jours à chaque cure. L'hyperleucocytose n'a jamais dépassé 60 000/mm<sup>3</sup> pendant toute cette évolution. L'état clinique est toujours resté satisfaisant.

A l'entrée, il est noté une mélanodermie importante et une hépatosplénomégalie modérée. Les radiographies pulmonaires révèlent des infiltrats excavés des deux sommets, évocateurs de tuberculose. La cuti-réaction tuberculinique est très positive mais les recherches de B.K. s'avèrent négatives.

Le bilan hématologique est le suivant : Hémogramme (tableau I) : anémie modérée normochrome, leucocytose à 5 800 mm<sup>3</sup> avec 4 % de granulocytes immatures. Taux des phosphatases alcalines leucocytaires normal (témoin : score 133, malade : score 62). Médullogramme : moelle de densité normale comportant 89 % d'éléments granuleux dont 6 % de myéloblastes et promyélocytes. Le bilan d'hémostase est normal. La recherche de foyers d'érythropoïèse hépatosplénique par le Fe<sup>59</sup> est négative. V.S. accélérée : 85-119 mm. Electrophorèse des protéines sériques : hypoprotidémie (55 g/l) avec hypogammaglobulinémie. Les taux d'élimination journalière des 17-céto et 17-OH urinaires sont normaux (17-céto : 8 mg/24 h, 17-OH : 4,5 mg/24 h).

Le malade est soumis à un traitement antituberculeux associant isoniazide, éthionamide et streptomycine. Trois mois plus tard, l'état général est amélioré, l'on note une régression nette des lésions pulmonaires, la V.S. est presque normale. L'hémogramme révèle une hyperleucocytose modérée (20 000/mm<sup>3</sup>) avec myélémie. Le taux des phosphatases alcalines leucocytaires est nul (témoin : score 36, malade : score 0).

Obs. 2. *M. V... Kléber*, 55 ans, marié et père de deux enfants (un fils et une fille) est atteint d'une leucémie myéloïde chronique dépistée en septembre 1965 à l'occasion d'un hémogramme systématique qui comportait une hyperleucocytose à 40 000/mm<sup>3</sup> avec 15 % de granulocytes immatures. Le diagnostic est alors confirmé devant l'association d'une splénomégalie, d'une hyperplasie granuleuse au médullogramme et d'un taux nul de phosphatases alcalines leucocytaires. Une première cure de busulfan à raison de 6 mg/j amène la rémission en un mois, une deuxième cure à dose modérée (2 mg/j) sera effectuée de juillet à octobre 1966, faisant passer le chiffre des globules blancs de 19 000 à 4 000/mm<sup>3</sup>.

Pendant 3 ans, la leucocytose ne dépassera jamais 25 000/mm<sup>3</sup> sans aucun traitement.

En décembre 1969, l'examen clinique est négatif, sans splénomégalie. Un bilan hématologique complet est réalisé. Hémogramme : hyperleucocytose à 30 600/mm<sup>3</sup> dont 36 % de granulocytes immatures, pas d'anémie, ni de thrombopénie (tableau I). Taux des phosphatases alcalines leucocytaires : témoin : score 111, malade : score 1. Médullogramme : moelle riche comportant 78 % d'éléments granuleux dont 5 % de myéloblastes et promyélocytes. Biopsie médullaire : hyperplasie myéloïde sans myélofibrose. Les taux d'élimination journalière des 17-céto et 17-OH urinaires sont normaux (17-céto : 7,6 mg/24 h, 17-OH : 5,3 mg/24 h). Une biopsie testiculaire est effectuée, permettant de réaliser le caryotype lors de la méiose.

Au terme de ce bilan, il n'est prescrit aucune nouvelle thérapeutique.

Obs. 3. *M. S... Albert*, 55 ans, marié et ayant eu un enfant mort-né en 1940, est vu en février 1969 en raison d'une légère hyperleucocytose avec myélémie découverte à

l'occasion d'un hémogramme systématique. L'examen clinique est entièrement négatif. Hémogramme : hyperleucocytose à  $14\,700/\text{mm}^3$  avec légère myélémie (3 %), thrombocytose à  $800\,000/\text{mm}^3$  (tableau I). Taux des phosphatases alcalines leucocytaires effondré (témoin : score 78, malade : score 3). Médullogramme : moelle riche avec hyperplasie de la ligne granulocytaire (81 % dont 12,5 % de myéloblastes et promyélocytes). Biopsie médullaire : hyperplasie myéloïde sans myélofibrose. Les taux d'élimination journalière des 17-céto et 17-OH urinaires sont normaux (17-céto : 11,3 mg/24 h, 17-OH : 4,9 mg/24 h). Les données cliniques et hématologiques resteront identiques jusqu'en octobre 1969, date à laquelle la leucocytose ne dépasse pas  $20\,000/\text{mm}^3$ , mais il existe alors 12 % de myéloblastes. C'est à ce moment qu'est réalisée l'étude du caryotype médullaire. En janvier 1970, l'on assiste à une poussée évolutive marquée par une hyperleucocytose à 43 900 avec 26 % de myéloblastes. Le busulfan est mis en œuvre pour la première fois (6 mg/j) et permet de ramener la leucocytose au-dessous de  $10\,000/\text{mm}^3$ .

En mai 1970, le malade présente une baisse sensible de l'état général avec anémie modérée. Il existe une splénomégalie palpable en fin d'inspiration profonde. La numération plaquettaire est normale. Une seconde cure de busulfan est entreprise devant une hyperleucocytose à 38 800 avec 23 % de myéloblastes.

### ETUDES CYTOGÉNÉTIQUES

Les caryotypes sur moelle ont été réalisés sans culture préalable et sans PHA, selon la technique habituelle. L'étude de la méiose sur biopsie testiculaire a été effectuée pour le deuxième malade. Les résultats sont les suivants :

OBS. 1. 61 cellules ont pu être examinées et photographiées. Elles comportent toutes 45 chromosomes et toutes possèdent un chromosome  $\text{Ph}_1$ ; le chromosome manquant est du groupe G; la morphologie très nette des chromosomes observés permet d'affirmer l'absence du chromosome Y (fig. 1).

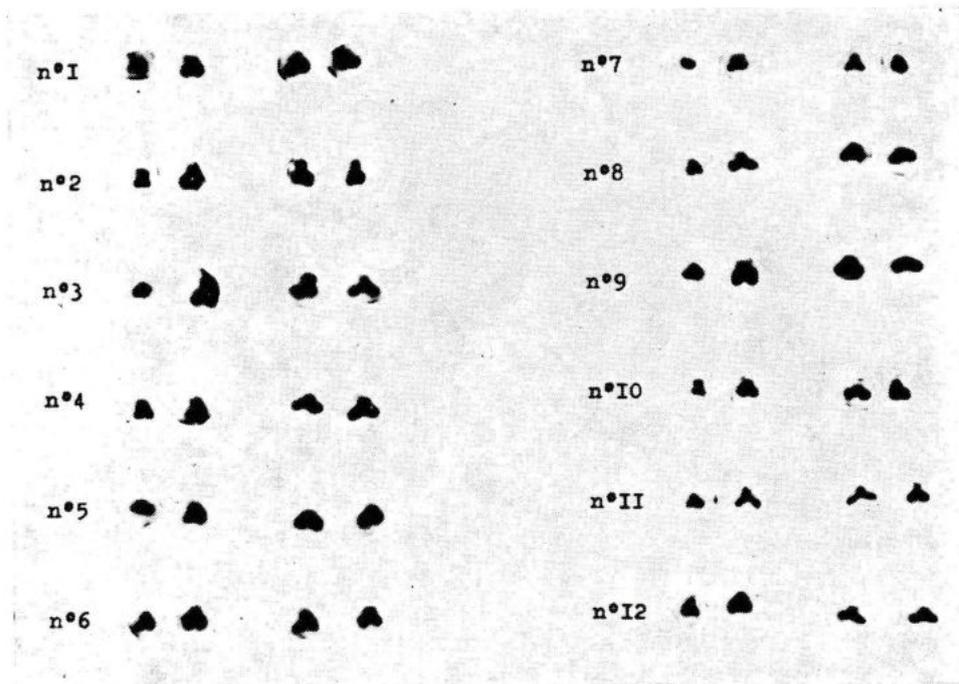


FIG. 1. — Observation 1 : caryotype sur moelle.  
Montage des chromosomes du groupe G de 12 cellules  $45\ \varphi\ 1\text{-Y}$ .  
Le chromosome Philadelphie ( $\varphi\ 1$ ) est le premier de chaque série.

OBS. 2. 22 cellules ont pu être photographiées et soumises à une étude précise. Une seule cellule est normale. Toutes les autres comportent un chromosome Philadelphie, huit d'entre elles n'ont que 45 chromosomes; le chromosome du groupe G manquant peut être morphologiquement identifié comme étant le chromosome Y (fig. 2).

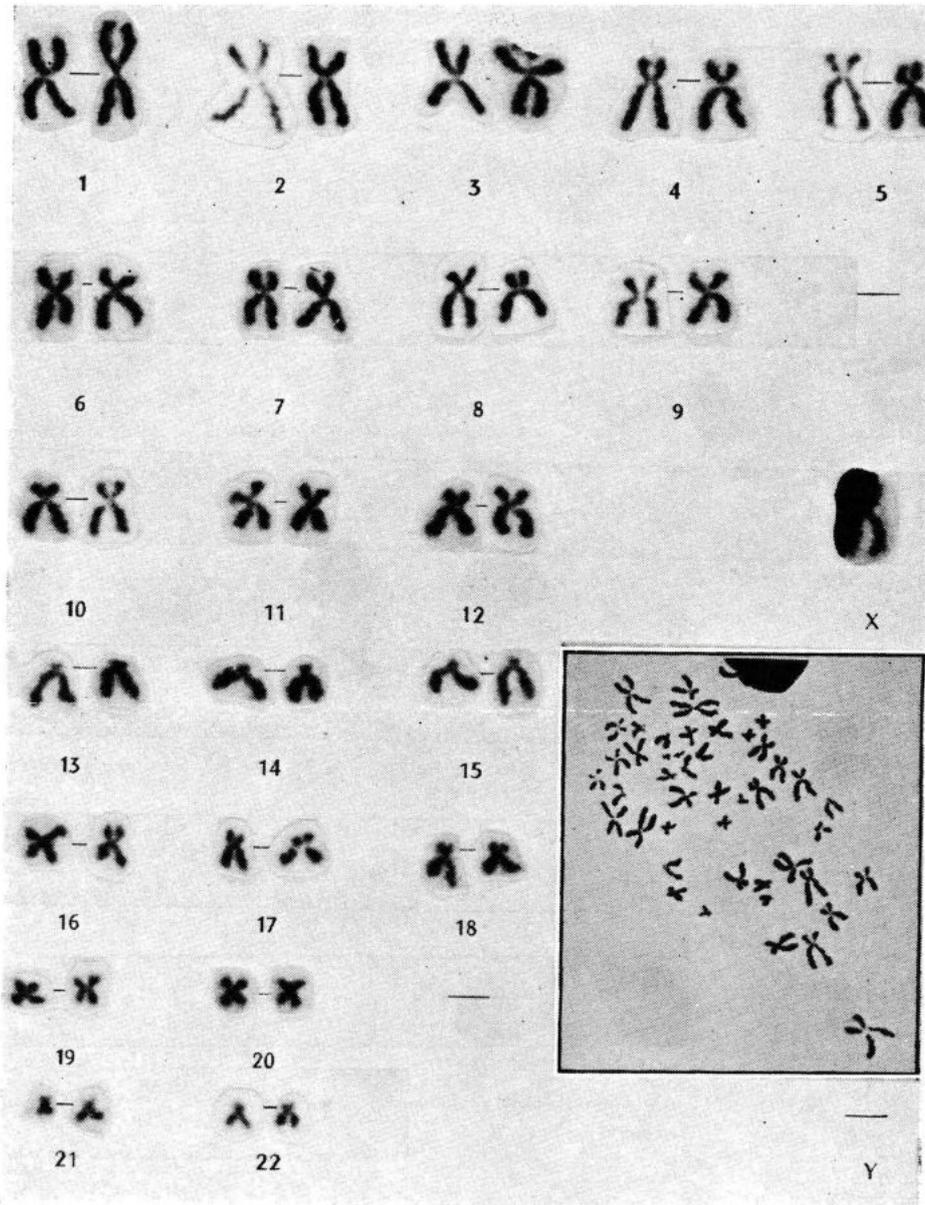
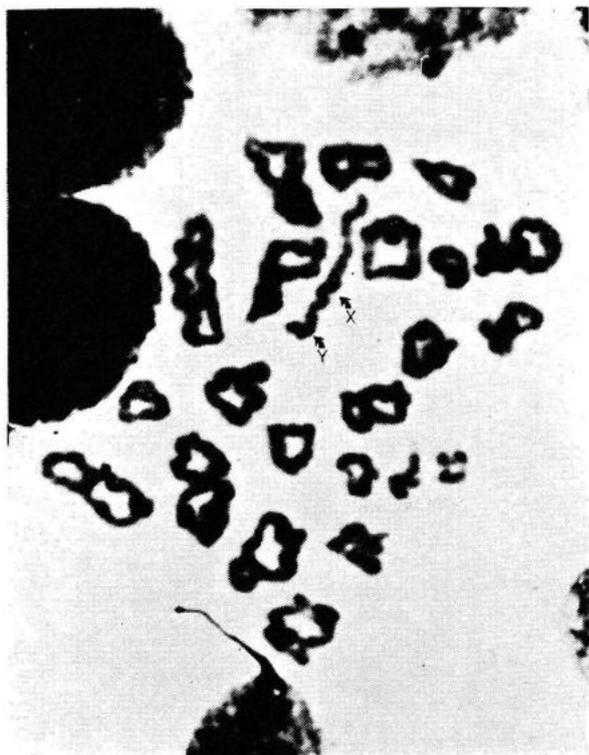


FIG. 2. — Observation 2 : caryotype sur moelle.  
Une cellule à 45 chromosomes  $\varphi$  1-Y.

L'étude de la méiose a montré que toutes les cellules en métaphase I examinées présentaient un chromosome Y normalement apparié au chromosome X (fig. 3).

OBS. 3. 13 cellules sont examinées, toutes comportent le chromosome Philadelphie. 11 cellules n'ont que 45 chromosomes par absence du chromosome Y (fig. 4).




---



---

FIG. 3.

Observation 2 : étude de la méiose sur biopsie testiculaire. Chromosome Y apparié au chromosome X.

---



---

### DISCUSSION

De l'ensemble de 11 observations de la littérature et de nos 3 observations personnelles (tableau II), il est possible, malgré le petit nombre de cas ainsi réunis, d'essayer de définir les caractéristiques de ce qui pourrait constituer une forme particulière de leucémie myéloïde chronique.

1° Le critère essentiel est réalisé par l'existence d'anomalies chromosomiques identiques : présence du chromosome Philadelphie et absence du chromosome Y dans les cellules myéloïdes. En effet l'identification au gonosome Y du chromosome G manquant a été considérée comme très vraisemblable par la plupart des auteurs. L'identification morphologique du chromosome Y sur culture médullaire nous est apparue aisée par la technique que nous utilisons. Dans nos trois observations c'est ce chromosome qui est absent des cellules à 45 chromosomes. Le pourcentage de ces cellules 45 ( $\phi$  1-Y) varie selon les cas publiés de 30 à 100 % dans la moelle sans qu'il soit possible d'établir un parallélisme entre ce pourcentage et la durée d'évolution de la maladie au moment de la réalisation du caryotype.

2° Différents auteurs avaient constaté que leurs malades étaient sans enfant et l'existence éventuelle d'une stérilité avait été soulevée malgré l'absence de toute anomalie clinique évocatrice d'un déficit congénital.

En fait, sur les quatorze observations, cinq n'apportent aucune précision sur les données familiales des malades. Sur les neuf cas restants, deux concernent des célibataires, deux sont mariés sans enfants et cinq ont eu

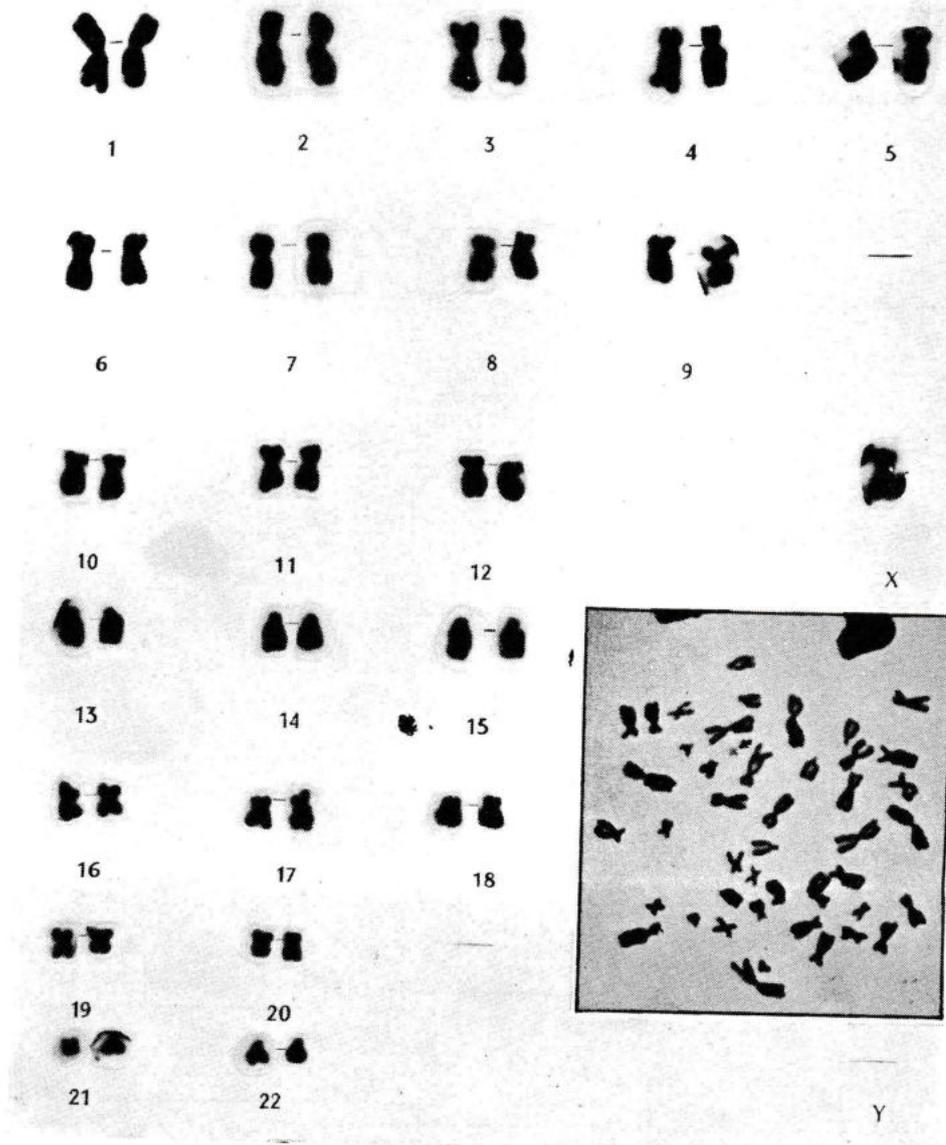


FIG. 4. — Observation 3 : caryotype sur moelle.  
Une cellule à 45 chromosomes  $\varphi$  1-Y.

des enfants et en particulier des fils. Aucun retentissement sur la fertilité de ces malades ne peut donc à notre sens être retenu. Chez nos trois malades, les dosages des hormones mâles sont normaux. Enfin, l'étude de la méiose réalisée dans notre deuxième observation a montré de façon indiscutable la présence du chromosome Y.

Il apparaît donc que l'absence du chromosome Y dans la totalité ou une partie des cellules médullaires cultivées est strictement limitée au tissu myéloïde et qu'il n'existe aucune anomalie des caractères sexuels chez ces malades.

3° Enfin, cette formule cytogénétique anormale semble correspondre à une forme particulière de leucémie myéloïde chronique, dont on retrouve

TABLEAU II

Auteurs	Obs. no	Age (1)	Enfants	Caryotypes sur moelle (M) et sang (S) (2)	Caryotype sur fibroblaste ou lymphocyte	Etude de la méiose	Durée d'évolution de la L.M.C. (3)
ATKINS (1962).	1	53 ans.	0	M : majorité de cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		10 mois.
TOUGH (1963).	2	?	?	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y).			?
	3	?	?	M : ? % cellules 45 (φ 1-Y).			?
SPEED (1964).	4	43 ans.	?	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		18 mois (décédé).
	5	27 ans.	?	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		7 ans et demi.
ENGEL (1965).	6	61 ans.	Célibataire. 0	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y). S : 64/80 cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		Début de l'évolution.
LAWLER (1966).	7	59 ans.	4 ♂	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		8 ans.
DE GROUCHY (1966).	8	22 ans.	Célibataire. 0	M : 66/70 cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		10 ans.
ELVES (1967).	9	?	?	M : 3/10 cellules 45 (φ 1-Y).			8 ans et demi.
	10	49 ans.	0	S : 40 % cellules 45 (φ 1-Y).			4 ans.
TANZER (1970).	11	35 ans.	1 ♂, 1 ♀	M : 100 % cellules 45 (φ 1-Y).	Normal.		2 ans et demi (décédé).
Cas personnels.	12	64 ans.	1 ♂	M : 61/61 cellules 45 (φ 1-Y).			14 ans.
	13	55 ans.	1 ♂, 1 ♀	M : 8 cellules 45 (φ 1-Y); 13 cellules 46 (φ 1); 1 cellule 46 normale.		Normal.	4 ans.
	14	55 ans.	1 (mort-né)	M : 11 cellules 45 (φ 1-Y); 2 cellules 46 (φ 1).			14 mois.

(1) Age du malade lors du diagnostic initial de leucémie myéloïde chronique.

(2) Les caryotypes sur sang ont été réalisés en phase hyperleucocytaire de la maladie.

(3) La durée d'évolution est celle qui est indiquée lors de la publication des observations, les malades étant alors en vie (sauf cas nos 4 et 11).

les caractères cliniques et hématologiques dans presque toutes les observations.

Celle-ci, dépistées chez des hommes adultes (âge extrême : 22 à 64 ans), comportent en effet une symptomatologie clinique et hématologique atténuée : splénomégalie modérée ou absente, taux des leucocytes relativement peu élevé (le plus souvent inférieur à 100 000) lors de la première poussée, myélémie modérée et absence d'anémie importante. Néanmoins dans nos trois observations, comme dans celles de DE GROUCHY et de TANZER, le taux des phosphatases alcalines leucocytaires est effondré. De même il existe une tendance à la thrombocytose.

C'est surtout l'évolution qui apparaît remarquable. Le taux des leucocytes reste longtemps stabilisé en l'absence de tout traitement. Lorsque celui-ci est mis en œuvre sous forme de busulfan il s'avère très efficace dans la majorité des cas (sauf ceux de SPEED, n° 4, TANZER, n° 11, et notre troisième cas personnel, n° 14, cf. tableau II) : des cures minimales et espacées sont suffisantes pour obtenir des rémissions de longue durée (3 ans dans notre observation n° 2).

La durée totale d'évolution de la maladie est souvent très longue dans les observations auxquelles nous faisons allusion. En effet, sur l'ensemble des 14 observations de la littérature, dans deux cas (nos 2 et 3) la durée d'évolution n'est pas précisée. Dans trois autres cas (nos 1, 6 et 14) le recul au moment de la publication est inférieur à 18 mois, ce qui n'autorise aucune déduction. Deux malades (nos 4 et 11) sont décédés en transformation aiguë dans un délai inférieur à 2 ans et demi. Restent sept observations comportant un recul d'au moins 4 ans (les malades étant tous vivants au moment de la publication), dont cinq plus de 7 ans. Citons en particulier l'observation de DE GROUCHY qui dépasse 10 ans et notre observation n° 1 qui dépasse 14 ans. Rappelons que, par contre, dans les formes habituelles de la leucémie myéloïde chronique, la moyenne de survie se situe aux environs de 3 ans (ainsi sur une série personnelle de 41 cas de leucémie myéloïde chronique typique, 20 % des cas ont eu une survie supérieure à 4 ans et aucun n'a dépassé 7 ans).

Bien entendu, des études statistiques plus importantes sont nécessaires pour considérer que la formule cytogénétique  $\phi$  1-Y correspond réellement à une forme particulière de leucémie myéloïde chronique survenant chez l'homme et caractérisée par une gravité atténuée et une évolution prolongée.

## RÉSUMÉ

Trois observations de leucémie myéloïde chronique survenues chez des hommes adultes sont rapportées. Elles se caractérisent par une formule cytogénétique particulière associant à la présence du chromosome Ph<sub>1</sub> la perte du chromosome Y. Celui-ci est présent par contre au niveau de la lignée séminale, ce qui a pu être vérifié chez un malade lors d'une biopsie testiculaire. L'affection est apparue dans deux cas sur trois d'une gravité

atténuée avec hyperleucocytose modérée, le plus souvent inférieure à 50 000, ne nécessitant qu'une chimiothérapie très espacée et comportant de longues périodes de rémission. Les trois malades sont toujours en vie avec des reculs de 14, 4 ans et 14 mois. Le rapprochement est fait avec onze autres observations de la littérature (dont quatre cas comportant une survie supérieure à 7 ans) et la question est posée de savoir s'il s'agit là d'une variété particulière de leucémie myéloïde chronique avec évolution prolongée.

### SUMMARY

Three cases of chronic granulocytic leukemia in adult men were studied with particular attention to cytogenetic aspects. They are characterized by Philadelphia chromosome associated with lost of Y chromosome in haematopoietic cells; in a patient the presence of Y chromosome in seminal cells was demonstrated. The disease accrued in two cases to have a very long evolution without therapy. The three patients are alive respectively 14, 4 and 1 ½ years after beginning of the disease.

Comparison is done with eleven identical cases; it is suggested that these cases constitute a particular form of chronic granulocytic leukemia.

(Service des Maladies du Sang [P<sup>r</sup> GOUDEMANT],  
Hôpital Calmette de Lille,  
et Service de Cytogénétique [P<sup>r</sup> DEMINATTI],  
Faculté de Médecine de Lille, 59-Lille.)

### RÉFÉRENCES

1. ATKIN (N. B.) et TAYLOR (M. C.) (1962) : A case of chronic myeloid leukaemia with a 45 chromosome cell line in the blood. *Cytogenetics*, **1**, 97.
2. BAUTERS (F.) (1968) : La leucémie myéloïde chronique : problèmes actuels (à propos de 107 observations). *Thèse Médecine*, Lille.
3. ELVES (M. W.) et ISRAELS (M. C.) (1967) : Cytogenetic studies in unusual forms of chronic myeloid leukaemia. *Acta Haemat.*, **38**, 129.
4. ENGEL (E.), JENKINS (D. E.), TIPTON (R. E.), MCGEE (B. J.) et ENGEL DE MONTMOLLIN (M.) (1965) : Ph<sub>1</sub> positive chronic myelogenous leukemia with absence of another G chromosome in a male. *New. Engl. J. Med.*, **273**, 738.
5. GROUCHY (J. DE), NAVA (C. DE), BILSKI-PASQUIER (G.) et BOUSSER (J.) (1966) : Chromosome Ph<sub>1</sub> et perte de petits acrocentriques dans une leucémie myéloïde chronique à évolution prolongée chez un homme. *Ann. Génét.*, **9**, 80.
6. LAWLER (S. D.) et GALTON (D. A.) (1966) : Chromosomal changes in the terminal stages of chronic granulocytic leukaemia. *Acta Med. Scand. Suppl.*, **445**, 312.
7. PEDERSEN (B.) (1966) : Karyotype profiles in chronic myelogenous leukemia. Influence of therapy and progression of disease. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **67**, 467.

8. PEDERSEN (B.) (1968) : Males with XO Ph<sub>1</sub>-positive cells : a cytogenetic and clinical subgroups of chronic myelogenous leukaemia ? Report of a case. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **72**, 360.
  9. SPEED (D. E.) et LAWLER (S. D.) (1964) : Chronic granulocytic leukaemia. The chromosomes and the disease. *Lancet*, **1**, 403.
  10. TANZER (J.), JACQUILLAT (C.) et LEVY (D.) (1969) : La leucémie myéloïde chronique. Diagnostic et formes particulières : données récentes. *Actualités hématologiques*, 1 vol., Masson et C<sup>ie</sup>, Edit., Paris, 69-79.
  11. TOUGH (I. M.), JACOBS (P. A.), COURT BROWN (W. M.), BAIKIE (A. G.) et WILLIAMSON (E. R.) (1963) : Cytogenic studies on bone marrow in chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, **1**, 844.
-