

Le caryotype des lymphocytes sanguins périphériques des hodgkiniens traités

Paul CAPPELAERE (*), Jean-Luc LAI (**), Armelle CATY (*), Marc DEMINATTI (**), Marie-Claude DEMAILLE (*)

(*) Centre Oscar Lambret - BP 307 - F-59020 Lille Cedex.

(**) Service de Cytogénétique - Hôpital Calmette - F-59037 Lille Cedex.

RÉSUMÉ :

Le caryotype des lymphocytes sanguins périphériques a été étudié chez 55 patients consécutifs, en rémission complète après traitement pour une maladie de Hodgkin. Le nombre de métaphases observées a été insuffisant chez 8 patients. Les 47 autres patients, 29 hommes et 18 femmes, avaient cessé tout traitement en moyenne depuis 53 mois (médiane 41 mois, extrêmes 1 - 250 mois) ; le délai moyen après le diagnostic était de 78 mois (médiane 73 mois, extrêmes 4 - 294 mois) et l'âge moyen au moment du caryotype de 38 ans (médiane 34 ans, extrêmes 10 - 78 ans). Aucun ne présentait de syndrome pré-leucémique ou de leucémie. Un seul avait été traité pour un cancer mammaire après sa maladie de Hodgkin. Par rapport à des caryotypes établis chez des témoins normaux et des hodgkiniens avant traitement, la fréquence des cellules anormales, des cellules hypodiploïdes, des cellules hyperdiploïdes et tétraploïdes est augmentée mais il n'a été observé aucune monosomie 5 ou 7 ni trisomie 8. Les remaniements intra-chromosomiques (cassures, lacunes...) sont significativement plus fréquents (12 % contre 5 % pour les patients non traités), en particulier au niveau des chromosomes 1 et 2. Les réarrangements inter-chromosomiques sont également fréquents (1,25 %) mais aucune cellule ne présente de translocation caractéristique d'une hémopathie maligne. Les anomalies chromosomiques ne semblent pas étroitement liées aux modalités du traitement mais conditionnées plutôt par le délai après le diagnostic et les circonstances propres au traitement initial.

Bull. Cancer (Paris), 1983, 70, 1, 31-39.

SUMMARY: Chromosome studies of peripheral lymphocytes from patients previously treated for Hodgkin's disease.

Peripheral lymphocyte chromosomes were analyzed in 55 consecutive patients with complete remission after treatment for Hodgkin's disease. In 8 patients, observed metaphases were too few in number. The other 47 patients, 29 men and 18 women, had been off all therapy for 53 months (median 41, ext. 1 to 250 months). The mean interval since the diagnosis was 78 months (median: 73 months) and the mean age at the time of chromosome analysis was 38 years (median: 34, ext. 10-78 years). No patient had either a preleukemic syndrome or leukemia. In contrast to caryotypes in normal controls and previously untreated patients, abnormal cells, hypodiploid, hyperdiploid and tetraploid cells were more frequent. But neither monosomy 5 or 7 nor trisomy 8 were observed. Intrachromosomal rearrangements (gaps, breaks...) were significantly more frequent (12 % vs 5 % in untreated patients) particularly on chromosomes 1 and 2. Interchromosomal rearrangements were also numerous (1,25 %) but no cells showed any specific translocation for malignant hemopathy. Chromosomal aberrations do not seem closely associated with treatments but influenced by the post-diagnosis interval and the factors present at the time of primary treatment.

Bull. Cancer (Paris), 1983, 70, 1, 31-39.

INTRODUCTION

Les conséquences cytogénétiques à long terme des traitements anticancéreux sont encore mal connues (2, 7, 11, 13, 15, 21, 26). La présence prolongée d'aberrations chromosomiques, mieux analysées depuis quelques années par la technique des bandes, pose le problème de leur rôle pathogène éventuel et en particulier de leurs relations avec les risques de cancer et de leucémie secondaires, dont la fréquence est augmentée après traitements des lymphomes malins, du myélome multiple et de diverses tumeurs solides (3,10). De plus, les leucémies aiguës secondaires sont toujours caractérisées par des anomalies chromosomiques, retrouvées dès le stade pré-leucémique (3, 9, 17, 22, 27).

Le but de cette étude est de procéder à une analyse du caryotype des lymphocytes sanguins périphériques prélevés chez des hodgkiniens, à distance de tout traitement spécifique, de façon à déterminer la fréquence et les types d'anomalies chromosomiques, leur association éventuelle à des facteurs propres à la maladie ou aux traitements et, ultérieurement, préciser leur signification pour l'avenir de ces patients.

MÉTHODES

L'étude cytogénétique a été réalisée chez 55 patients consécutifs, en rémission clinique apparemment complète. Huit patients ont été écartés car les cultures ne permettaient pas l'analyse de plus de 10 métaphases. Les échecs ont été d'ordre technique pour 3 patients et liés aux patients eux-mêmes dans les 5 autres cas. Les 47 patients analysés se répartissaient en 29 hommes et 18 femmes, avec une moyenne d'âge au diagnostic de la maladie de Hodgkin de 32 ans et une médiane de 28 ans (extrêmes 3-69 ans). L'interrogatoire retrouvait chez 12 d'entre eux des antécédents psychiatriques, digestifs, hépatiques, vasculaires ou infectieux; 4 avaient reçu un traitement médicamenteux prolongé, antidépresseur et anxiolytique et 2 femmes une contraception hormonale. Huit patients avaient présenté une récurrence de leur lymphome et une patiente un adénocarcinome mammaire. Aucun état dysmyélopoïétique ni leucémique aiguë n'avait été observé. Au moment du prélèvement pour l'analyse cytogénétique, tous les patients avaient cessé leur traitement spécifique (médiane 41 mois - extrêmes 1-250 mois) et la médiane du délai après le diagnostic était de 73 mois (extrêmes 4-294 mois). Tous les patients étaient en rémission clinique

apparemment complète, avec tests biologiques (vitesse de sédimentation, fibrinémie, cuprémie) et hémogrammes normaux.

Les caryotypes ont été étudiés après culture pendant 3 jours du sang périphérique total hépariné (Choay) dans du milieu RPMI, avec sérum de veau fœtal (Flow) en présence de phytohémagglutinine (Eurobio) (16). Les lames étaient colorées au Giemsa puis photographiées pour le comptage des métaphases normales, des cellules aneuploïdes et des anomalies structurales. Lorsque la qualité des préparations le permettait, les lames étaient décolorées puis étudiées pour identifications chromosomiques en bandes G (GTG) et R (RHG). Les mêmes techniques avaient été appliquées à 9 sujets témoins normaux et à 6 patients hodgkiniens avant tout traitement. Les chromosomes ont été classés et les anomalies cellulaires ont été établies conformément aux critères internationaux (30). La longueur des chromosomes des différents groupes a été calculée selon les critères de la conférence de Chicago (29).

RÉSULTATS

¹⁰ Le nombre moyen de métaphases obtenues chez les hodgkiniens était de 32 ± 12 par patient. Il était nettement inférieur à celui des témoins normaux.

²⁰ Les cellules anormales : les cellules présentant une anomalie de nombre et/ou de structure étaient significativement plus nombreuses chez les hodgkiniens non traités par rapport aux témoins normaux (14 % - 8 %, $p < 0,02$). Il en était de même pour les cellules provenant d'hodgkiniens traités par rapport aux hodgkiniens non traités (25 % - 14 %, $p < 0,001$) (tabl. I).

³⁰ Les variations numériques : Sur les 450 cellules provenant de sujets normaux, 18 étaient hypodiploïdes et une seule était tétraploïde. Sur les 337 cellules provenant de patients hodgkiniens non traités, 20 étaient hypodiploïdes et 5 étaient hyperdiploïdes. Deux étaient tétraploïdes. Pour les patients antérieurement traités, 151 cellules étaient hypodiploïdes, 10 étaient hyperdiploïdes et 30 étaient tétraploïdes (tabl. I). Au total, les cellules aneuploïdes étaient significativement plus nombreuses chez les patients après traitement que chez les patients non traités (13 % - 8 %, $p = 0,001$). Aucune cellule ne présentait de monosomie 5 ou 7 ni de trisomie 8.

⁴⁰ Les remaniements intrachromosomiques : Des lacunes et cassures chromosomiques, pré-

TABLEAU I. — Fréquence des anomalies de nombre et de structure
 Groupe I Sujets sains, Groupe II Hodgkiniens avant traitement, Groupe III Hodgkiniens après traitement.
Frequency of numeral and structural aberrations
Group I Healthy subjects, Group II Hodgkin's disease patients before treatment, Group III Hodgkin's disease patients after treatment.

GROUPE	I		II		III
Sujets	9		6		47
Cellules examinées	450		337		1 515
Cellules anormales	35	p < 0,02	43	p < 0,001	382
	(8)		(13)		(25)
Cellules hypodiploïdes	18	NS	20	NS	151
	(4)		(6)		(10)
Cellules hyperdiploïdes	0		5		10
			(1)		(1)
Cellules tétraploïdes	1		2		30
					(2)
Remaniements intra-chromosomiques	18	NS	16	p < 0,01	185
	(4)		(5)		(12)
Translocations	0		0		19
					(1,25)

() Pourcentage de cellules.
 NS : Statistiquement non significatif.
 () Percentage of cells.

sentes sur les 2 chromatides du chromosome métaphasique, traduisant une anomalie structurale pré-existante, ont été observées sur 81 cellules (5 %). Des cassures et lacunes chromatidiennes qui se révèlent donc lors ou après la réplication, ont été retrouvées dans 62 cellules (4 %). La répartition des lacunes et cassures chromosomiques et chromatidiennes a été étudiée selon les groupes de chromosomes. Leur fréquence varie en fonction de la taille du chromosome et du nombre de chromosomes par groupe. Le rapport du nombre total des lacunes et cassures observées et calculées était significativement augmenté pour le groupe A avec 46 anomalies observées pour 34,8 calculées (tabl. II). Pour les 3 chromosomes du groupe A, le rapport était significativement augmenté pour les chromosomes 1 et 2 (tabl. III).

Parmi les autres remaniements intrachromosomiques, ont été également observées des délétions (mais aucune ne concernait les chromosomes 5 ou 7), des chromosomes minutes et des chromosomes en anneau. Certaines cellules possédaient des chromosomes marqueurs alors que quelques cellules présentaient des images d'endoréduplication (fig. 1).

Au total, 185 cellules (12 %) présentaient

l'une ou l'autre anomalie intrachromosomique, ce qui représente une fréquence significativement plus grande que celle du groupe hodgkinien non traité (5 %, p < 0,01). La fréquence était de 4 et 5 p. 100 pour les deux groupes témoins (tabl. I).

5° Les remaniements interchromosomiques : Absentes dans les deux groupes témoins, les anomalies interchromosomiques étaient fréquentes après traitement (fig. 2). Chez 15 patients, une ou plusieurs cellules présentaient un remaniement de type translocation (19 cellules au total, soit 12,5 % des cellules). Le détail de ces anomalies figure dans le tableau IV. Il s'agissait en général de translocations réciproques entre deux chromosomes, rendant l'interprétation difficile. Dans 3 cas au moins, le caryotype était déséquilibré. Aucune cellule ne présentait de translocation *t* (15; 17), *t* (8; 21) ou *t* (8; 14).

6° Les corrélations anatomocliniques et thérapeutiques. La fréquence des anomalies chromosomiques a été analysée selon le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le type histologique et le stade clinique ou pathologique. Le pourcentage de cellules anormales ou présentant des



TABLEAU II. — Répartition des lacunes et cassures chromatidiennes et chromosomiques suivant les différentes classes de chromosomes.

Distribution of chromatid and chromosome gaps and breaks in various groups of chromosomes.

GROUPES DE CHROMOSOMES	LONGUEUR RELATIVE TOTALE*	NOMBRE TOTAL DE LACUNES ET CASSURES	
		Observées	Calculées
A (1-2-3) . . .	49,2	46	34,8
B (4-5) . . .	25,4	16	18,0
C (6-12-X) . . .	81,0	51	57,4
D (13-15) . . .	21,1	22	15,0
E (16-18) . . .	18,3	11	12,9
F (19-20) . . .	9,7	2	6,8
G (21-22-Y)	7,0	2	4,9
	211,7	150	149,8

* Longueur totale des chromosomes de différents groupes, en se basant sur les mesures conventionnelles de la conférence de Chicago (29).

* *Total length of chromosomes from different groups owing to the criteria of Chicago conference (29).*

TABLEAU III. — Répartition des lacunes et cassures chromosomiques et chromatidiennes sur les chromosomes de la série A (1-2-3).

Distribution of chromatid and chromosome gaps and breaks in chromosome group A.

GROUPE DE CHROMOSOMES	LONGUEUR RELATIVE	NOMBRE TOTAL DE LACUNES ET CASSURES	
		Observées	Calculées
A (1) . . .	18,2	17	12,8
A (2) . . .	16,9	21	12,0
A (3) . . .	14,1	8	10,0
	49,2	46	34,8

FIG. 1. — Principales anomalies structurales et numériques.

- a) Cellule métaphasique montrant des lacunes chromatidiennes (flèches) sur un chromosome 1 et un chromosome de la série B.
- b) Présence de chromosomes minutes (flèches).
- c) Cellule tétraploïde après identification chromosomique en bandes R (RHG).

- d) Image d'endoréduplication.
- e) Cellule polyploïde présentant des chromosomes en anneaux et des chromosomes minutes.
- f) Endoréduplication partielle d'un chromosome de la série C.

Some structural and numeral aberrations

- a) *Metaphase cell with chromatid gaps (arrows) on a chromosome 1 and a chromosome B.*
- b) *Minute chromosomes.*
- c) *Tetraploid cell (RHG banding).*

- d) *Picture of endoreduplication.*
- e) *Polyploid cell with minute and ring chromosomes.*
- f) *Partial endoreduplication of a chromosome C.*

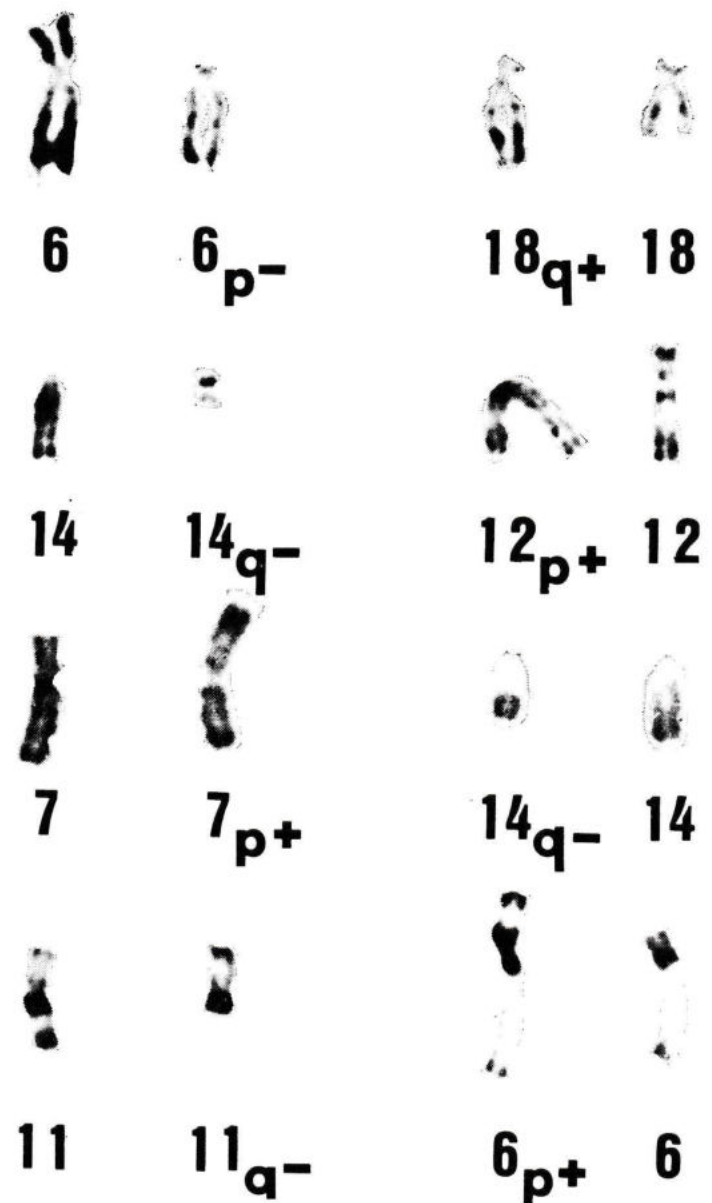


FIG. 2. — Caryotypes partiels de 4 patients, montrant un remaniement structural équilibré de type translocation entre 2 chromosomes non homologues, anomalie considérée comme interchromosomique. Identification chromosomique de type R (RHG).
Partial karyotypes of 4 patients. Balanced structural rearrangements of translocation type between 2 non homologous chromosomes. These abnormality was interpreted as interchromosome one. RHG banding.

TABLEAU IV. — Les anomalies inter-chromosomiques
Interchromosome aberrations

PATIENT	AGE AU DIAGNOSTIC	SEXE	TRAITEMENT	DÉLAI AU TRAITEMENT *	ANOMALIES CHROMOSOMIQUES	CELLULES TOTALES	RÉARRANGEMENTS
1	45	F	RT + CT	65	46,XX <i>t</i> (2q+; Dq-)	28	E
4	61	M	CT	3	46,XY <i>t</i> (Bq-; 18q+)	48	E
5	26	F	RT + CT	15	46,XX <i>t</i> (6p+; 11q-)	40	E
7	23	F	RT + CT	41	46,XX <i>t</i> (2q-; 13q+)	30	E
10	47	F	RT + CT	106	46,XX <i>t</i> (13 ~ 13; 21+)	22	D
					46,XX <i>t</i> (6p-; 18q+)		E
					46,XX <i>t</i> (5q-; 18q+)		E
12	63	F	RT	17	46,XX <i>t</i> (2q-; 18q+)	26	E
19	31	M	RT	16	endo réduplication partielle	37	?
24	22	F	RT + CT	65	46,XX <i>t</i> (7q-; 13q+)	34	E
26	21	M	RT + CT	17	46,XY <i>t</i> (10q-; 14q+)	29	E
29	18	M	RT + CT	53	46,XY <i>t</i> (12p+; 14q-)	38	E
30	33	M	RT + CT	22	46,XY <i>t</i> (1p; 5p; 9p; 22p)	18	?
33	32	M	RT + CT	126	46,XY <i>t</i> (4; 7; 10; 11; X)	38	?
34	53	M	RT	20	46,XY <i>t</i> (7p+; 14q-)	52	E
					45,XY 15- 18q+		D
					(translocation 15; 18)		
42	34	M	RT	2	45,XY 12- <i>t</i> (12; 13)	11	D
49	15	M	RT + CT	24	46,XY <i>t</i> (1p+; 3q-)	34	E
					46,XY <i>t</i> (1q-; 15q+)		E

RT : radiothérapie - CT : chimiothérapie - Réarrangement E équilibré D déséquilibré.

* Délai en mois depuis la fin du traitement y compris celui des récividés.

RT Radiotherapy - CT Chemotherapy - E balanced - D unbalanced rearrangement.

* Interval (months) since the end of treatment as well as that of relapses.

remaniements intrachromosomiques tendait à augmenter chez les hodgkiniens de sexe masculin, âgés de plus de 30 ans, ayant des lésions de type histologique III et de stade III ou IV. Mais la différence n'était significative que pour les patients qui présentaient des signes systémiques (stade B : 34 % de cellules anormales contre 21 % pour les stades A, 19 et 10 % de cellules avec remaniements intrachromosomiques, $p < 0,001$). Ces anomalies étaient moins fréquentes chez les patients de sexe féminin ($p < 0,05$). Les paramètres cytogénétiques étaient peu modifiés par les différents traitements, splénectomie, association radiothérapie-chimiothérapie, radiothérapie ou polychimiothérapie exclusive. En particulier les anomalies chromosomiques n'étaient pas plus fréquentes chez les patients qui avaient été traités ou non par le protocole MOPP. Elles avaient tendance à être moins fréquentes chez les patients splénectomisés et chez les patients ayant reçu un traitement combiné radiothérapie-chimiothérapie ou une chimiothérapie exclusive. Mais les remanie-

ments intrachromosomiques étaient significativement augmentés chez les patients non splénectomisés ($p < 0,001$). Paradoxalement, chez les patients ayant présenté une récivide, les cellules anormales et les cellules avec remaniements intrachromosomiques ou interchromosomiques étaient moins nombreuses (19 % et 26 %, $p < 0,03$, 6 % et 13 %, $p < 0,01$), tandis qu'à l'inverse les translocations étaient 2,4 fois plus fréquentes ($p < 0,001$).

Les anomalies chromosomiques de nombre et de structure avaient également tendance à être moins nombreuses chez les patients âgés de plus de 30 ans au moment du caryotype, et chez ceux pour lesquels le diagnostic et la fin du traitement dataient de plus de 5 ans. Les différences étaient statistiquement significatives pour les remaniements intrachromosomiques parmi les patients dont le délai après le diagnostic était supérieur à 5 ans ($p < 0,01$). Les cellules tétraploïdes étaient également moins fréquentes parmi les patients traités depuis plus de 5 ans.

DISCUSSION

1^o Cette étude confirme la fréquence des caryotypes anormaux parmi les lymphocytes sanguins périphériques prélevés chez les hodgkiniens traités (4, 14, 19, 22). Elle varie de 8 à 12,5 p. 100 dans la série analysée par Lawler (13). Elle est moins élevée dans les études de Miller (15) qui regroupe 40 patients traités dans l'enfance pour un cancer ou une leucémie et celle de Haglund (11) qui concerne 11 enfants précédemment traités pour un lymphome malin, avec respectivement 3 % et 4,8 %. Mais les auteurs n'utilisent que la technique des bandes, ce qui ne permet pas de bien reconnaître les cassures et lacunes. De plus, dans les deux séries, les translocations sont significativement plus nombreuses. Des taux de 10 p. 100 de cellules anormales sont rapportés par Einhorn (7), dans une série de 51 femmes qui ont reçu au moins 300 mg de Melphalan pour un adénocarcinome de l'ovaire et dont la survie a dépassé 3 mois. A l'inverse, selon Schuler (26), la fréquence des aberrations chromosomiques n'est pas modifiée chez des enfants en rémission prolongée d'une leucémie aiguë et sans traitement depuis au moins 3 ans. Cependant le nombre de cassures chromosomiques est 4 fois plus élevé que pour les sujets témoins et celui des aberrations chromosomiques multiplié par 3. Comme dans l'étude de Miller (15), la plupart des réarrangements chromosomiques sont équilibrés.

Les caryotypes anormaux de lymphocytes sanguins périphériques sont donc plus fréquents après traitement d'une maladie de Hodgkin, comme ils le sont après traitement d'un lymphome malin non hodgkinien, d'une leucémie aiguë ou d'un adénocarcinome de l'ovaire.

2^o Le caryotype des lymphocytes sanguins périphériques des hodgkiniens a été rarement étudié avant tout traitement. Notre étude, bien que portant sur un petit nombre de patients, ne montre pas d'anomalies majeures en dehors d'une augmentation des cellules hypodiploïdes, ce qui mériterait une confirmation ultérieure. D'autre part, les caryotypes des cellules tumorales ne révèlent que de rares clones aneuploïdes avec chromosomes marqueurs (24) alors que d'autres aberrations sont plus fréquentes et spécifiques dans certains lymphomes malins non hodgkiniens (5, 20, 23, 25). Étant donné les anomalies chromosomiques induites expérimentalement par les radiations ionisantes et les antimétabolites et retrouvées *in vivo* chez l'homme, il est logique d'incriminer les traitements antérieurs. Plusieurs études ont confirmé d'ailleurs l'apparition d'anomalies chromoso-

miques sous traitement par antimétabolites ou radiations ionisantes (1, 8, 18). Ainsi Lawler (13) constate que le nombre de réarrangements chromosomiques est corrélé à l'intensité du traitement, le taux passant de 1 p. 100 pour les 10 patients traités par chimiothérapie exclusive pour une maladie de Hodgkin, à 2 p. 100 pour les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie sub totale, et à 6 p. 100 pour les 7 patients traités par chimiothérapie et irradiation ganglionnaire totale. Pour Bridge (6), les aberrations chromosomiques sont également plus fréquentes après radiothérapie et chimiothérapie.

Dans notre série, l'effet des traitements et de la splénectomie est plus difficile à analyser. Contrairement à Lawler (13), les patients qui ont reçu soit une association de radiothérapie et de chimiothérapie, soit une chimiothérapie exclusive, ont tendance à présenter moins d'anomalies chromosomiques, mais la différence n'est pas significative. Cependant, les patients qui ont reçu une radiothérapie sus- et sous-diaphragmatique n'ont pas d'anomalies chromosomiques plus fréquentes, ni les patients qui, ayant présenté une récurrence de leur maladie de Hodgkin, ont reçu un traitement plus intensif et plus prolongé par radiothérapie et chimiothérapie. En outre, dans notre étude, des variations dont certaines sont significatives, sont associées à des paramètres étroitement liés à la maladie, comme l'âge, le sexe, l'histologie et le stade. Ceci signifierait que les facteurs prédisposant aux aberrations chromosomiques interviendraient au moment du premier traitement. Le rôle de l'âge à la première exposition à des conditions cancérogènes est actuellement bien admis pour les cancers du sein et du col utérin.

3^o L'évolution dans le temps : Miller (15) a constaté que chez les enfants traités, la fréquence des cellules anormales ne varie guère avec le temps. Einhorn (7) retrouve également des aberrations chromosomiques plusieurs années après la chimiothérapie. Ce long délai ne surprend pas étant donné la demi-vie des T lymphocytes. Notre étude confirme cette persistance puisque des anomalies cellulaires sont encore observées 20 ans après le diagnostic et le traitement. Dans notre série, cependant, les caryotypes anormaux sont moins fréquents au fur et à mesure qu'augmente le délai après la fin du traitement et surtout le délai après le diagnostic. Cette constatation suggère que probablement, certaines cellules anormales sont éliminées progressivement.

4^o La signification évolutive : Étant donné les modifications chromosomiques observées au cours de certaines leucémies et dans les lym-

phomes malins, et d'autre part le risque de leucémie aiguë secondaire chez les hodgkiniens, la question se pose de la signification évolutive des cellules anormales persistant après traitement.

Plusieurs séries (4, 12, 14, 22, 28) ont analysé, par la technique des bandes, les anomalies chromosomiques observées dans les leucémies aiguës secondaires. Parmi celles-ci, la monosomie 7 est une des plus caractéristiques (4, 12). Pour Kross (12), elle pourrait être considérée soit comme un marqueur de l'état leucémique précédé par un syndrome myélodysplasique, soit comme une lésion commune aux agents clastogènes physiques ou chimiques, soit traduire une vulnérabilité particulière chez les patients présentant un syndrome lymphoprolifératif.

Il est nécessaire de souligner cependant que l'état cytogénétique des lymphocytes sanguins périphériques est peut-être totalement indépendant de celui des cellules souches de la moëlle et que, pour une recherche prospective des leucémies aiguës secondaires, il serait nécessaire de pratiquer des caryotypes de cellules médullaires. De plus, nous n'avons observé ni syndrome pré-leucémique ni aucune des anomalies non aléatoires qui sont relevées dans la littérature : délétion partielle ou totale au niveau des chromosomes 5 ou 7, trisomie 8. Aucun caryotype ne présente de translocation $t(8; 14)$ $t(15; 17)$, $t(8; 21)$ ni anomalie numérique des chromosomes 5 ou 7, retrouvées dans les leucémies aiguës primitives ou secondaires (4, 17). L'hypodiploïdie est fréquente au cours des leucémies aiguës secondaires mais son interprétation demeure tributaire des conditions techniques. Il n'est pas certain que les réarrangements chromosomiques représentent un avantage prolifératif mais ils caractérisent peut-être la première étape d'une série d'évènements susceptibles d'aboutir à l'émergence d'un clone cellulaire malin (13). Seule la surveillance prolongée des patients aux caryotypes anormaux sera susceptible de nous renseigner sur le risque leucémogène de telles anomalies cytogénétiques. La persistance prolongée et peut-être définitive de cellules chromosomiquement anormales, de même que les larges variations individuelles dans leur fréquence, soulignent également l'importance biologique des phénomènes de réparation cellulaire.

RÉFÉRENCES

1. ANTOINE JL, GERBER GB, LEONARD A, RICHARD F, WAMBERSIE A : Chromosome aberrations induced in patients treated with telecobalt-therapy for mammary carcinoma. *Radiat Res*, 1981, 86, 171-177.
2. ARONSON MM, MILLER RC, HILL RB, NICHOLS WW, MEADOWS AT : Acute and long-term cytogenetic effects of treatment in childhood cancer : sister chromatid exchanges and chromosome aberrations. *Mutat Res*, 1982, 92, 291-307.
3. AUCLERC G, JACQUILLAT C, AUCLERC MF, WEIL M, BERNARD J : Post therapeutic acute leukemia. *Cancer*, 1979, 44, 2017-2025.
4. BERGER R, BERNHEIM A, DANIEL MT, VALENSI F, FLANDRIN G : Leucémies induites. Aspects cytogénétique et cytologique. Comparaison avec les leucémies primitives. *Nouv Rev Fr Hemato*, 1981, 23, 275-284.
5. BERGER R : The chromosomes in hematology. *Cancer Genet Cytogenet*, 1981, 4, 69-88.
6. BRIDGE MF, MELAMED MR : Leucocyte chromosome abnormalities in advanced non hematopoietic cancer. *Cancer Res*, 1972, 32, 2212-2220.
7. EINHORN N, EKLUND G, FRANZEN S, LAMBERT B, LINDSTEN J, SODERHALL S : Late side effects of chemotherapy in ovarian carcinoma. A cytogenetic, hematologic and statistical study. *Lancet*, 1982, 49, 2234-2241.
8. GEBHART E, LOSING J, WOPFNER F : Chromosome studies on lymphocytes of patients under cytostatic therapy. *Hum Genet*, 1980, 55, 53-63.
9. GERAEDTS JPM, WEBER RFA, KERKHOFS H, LEEKSMA LHW : The pre-leukemic syndrom. II-Cytogenetic findings. *Acta Med Scand*, 1980, 207, 447-454.
10. GRUNWALD HW, ROSNER F : Acute myeloid leukemia following treatment of Hodgkin's disease. *Cancer*, 1982, 50, 676-683.
11. HAGLUND U, HAYDER S, ZECH L : Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in children after treatment for malignant lymphoma. *Cancer Res*, 1980, 40, 4786-4790.
12. KROSS J, SCHULMAN PH, KARDON N, BUDMAN D, VINCIGUERRA V, DEGNAN TH : Association of monosomy 7 with myelodysplasia following chemotherapy for Hodgkin's disease. Serial observations. *Cancer Genet Cytogenet*, 1981, 3, 155-159.
13. LAWLER SD, SUMMERSGILL BM, MAC ELWIN TJ : Cytogenetic studies in patients previously treated for Hodgkin's disease. *Cancer Genet Cytogenet*, 1982, 5, 25-35.
14. LUNDH B, MITELMAN F, NILSSON PG, STENSTAN P, SODERSTROM N : Chromosome abnormalities identified by banding techniques in a patient with acute myeloid leukemia complicating Hodgkin's disease. *Scand J Haematol*, 1975, 14, 303-307.
15. MILLER RC, HILL RB, NICHOLS WW, MEADOWS A : Acute and long-term cytogenetic effects of childhood cancer chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Res*, 1978, 38, 3241-3246.
16. MOORHEAD PS, NOWELL PC, MELLMAN WJ, BATTIPS DP, HUNGERFORD DA : Chromosome preparations of leucocyte cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*, 1960, 20, 613-616.
17. NOWELL PC : Cytogenetics of pre-leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 1982, 5, 265, 278.

18. OBE O, MATTHIESSEN W, GOBEL D : Chromosomal aberrations in the peripheral lymphocytes of cancer patients treated with high energy electrons and bleomycin. *Mutat Res*, 1981, 81, 133-141.
 19. PAPA G, ALIMENA G, ANNINO L : Acute non lymphoid leukemia following Hodgkin's disease. Clinical, biological and cytogenetic aspects of 3 cases. *Scand J Haematol*, 1979, 23, 339-347.
 20. REEVES BR, PICKUP VL : The chromosome changes in non Burkitt lymphomas. *Hum Genet*, 1980, 53, 349-355.
 21. ROBISON LL, ARTHUR DL, BALL DW, DANZL TJ, NESBIT ME : Cytogenetic studies of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res*, 1982, 42, 4289-4292.
 22. ROWLEY J, GOLOMB H, VARDIMAN J : Non random chromosomal abnormalities in acute non lymphocytic leukemia in patients treated for Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1977, 50, 759-770.
 23. ROWLEY JD, FUKUHARA S : Chromosome studies in non Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol*, 1980, 7, 255-266.
 24. ROWLEY JD : Chromosomes in Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep*, 1982, 66, 639-643.
 25. SANDBERG AA : Chromosome changes in the lymphomas. *Hum Pathol*, 1981, 12, 531-539.
 26. SCHULER D, SZOLLAR J, KOOS R, SZAKMARY E, BOGATHY B : The investigation of late cytogenetic effects in children with acute leukaemia in long remission and off all chemotherapy. *Hum Genet*, 1981, 55, 339-344.
 27. SOKAL G, MICHAUX JL, VAN DEN BERGHE H : The caryotype in refractory anaemia and pre-leukemia. *Clin Haematol*, 1980, 9, 129-139.
 28. WHANG-PENG J, KNUITSEN R, O'DONNELL J, BRETON HD : Acute non lymphocytic leukemia and acute myeloproliferative syndrome following radiation therapy for non Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1979, 44, 1592-1600.
 29. CHICAGO CONFERENCE : Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects*, 1966, 2/2, National Found, N.Y.
 30. ISCN : An international system for human cytogenetic nomenclature. *Cytogenet Cell Genet*, 1978, 21, 309-404.
-