

Détection à la naissance de réarrangements chromosomiques caractéristiques d'hémopathies survenant au cours de la première année de vie

Il est probable que certaines leucémies diagnostiquées au cours de la première année de vie résultent d'un événement transformant survenu *in utero*. Cette hypothèse est confortée par l'observation du même réarrangement chromosomique dans les cellules leucémiques de jumeaux monochorioniques atteints d'hémopathies. Dans ce cas, le clone leucémique initialement développé chez un enfant s'est transmis à son jumeau par la circulation placentaire [1, 2]. En dehors de ces situations exceptionnelles, il est difficile de dater précisément à quel moment du développement le clone néoplasique survient. Afin de rechercher si des réarrangements chromosomiques caractéristiques d'hémopathies survenues quelques mois plus tard étaient déjà présents à la naissance, Gale *et al.* (Londres, GB) ont eu l'idée d'utiliser l'échantillon de sang prélevé à la naissance pour le dépistage des erreurs innées du métabolisme (test de Guthrie) [3]. Pour valider leur approche, les auteurs ont sélectionné trois enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) dont le diagnostic avait été établi 5 mois, 6 mois et 24 mois après la naissance. Dans ces trois cas, les cellules leucémiques présentaient un remaniement du gène *MLL* localisé sur le chromosome 11 en position 11q23. Les réarrangements de cette région 11q23 sont identifiés dans 70 % des LAL de l'enfant de moins de 1 an, que caractérise une courte période de latence. Le point de cassure concerne une région précise (contenant le gène *MLL*) qui s'associe à de multiples partenaires (*m/s* n° 6, vol. 12, p. 817). Il en résulte la formation d'un gène chimère engendrant une protéine de fusion, la plus connue étant la protéine de fusion *MLL-AF4*. Les points de cassure du chromosome 11 survien-

ent généralement dans des introns et la détection du produit du gène chimère se fait à partir des blastes leucémiques, par analyse en RT-PCR. Cette approche de RT-PCR s'est avérée inapplicable à des échantillons de la taille de ceux qui pouvaient être obtenus dans des conditions calquant celles du test de Guthrie. Il a donc été nécessaire de travailler sur l'ADN génomique, ce qui impliquait, pour chaque patient, de cloner la séquence génomique encadrant le point de cassure afin de sélectionner les amorces spécifiques appropriées. La sensibilité de la technique permettait de détecter 10-100 pg d'ADN (10-100 cellules). La séquence des produits de PCR à partir de l'échantillon à la naissance s'est avérée identique à la séquence obtenue par l'analyse des cellules leucémiques au moment du diagnostic. Ces résultats confirment donc que des LAL de la première enfance ont une origine anténatale. Ces résultats étaient peut-être prévisibles, mais ils soulèvent plusieurs questions que discutent les auteurs et que synthétise J.D. Rowley (Chicago, IL, USA) dans un numéro récent de *Nature Medicine* [4]: (1) le remaniement du gène *MLL* caractérise aussi les leucémies secondaires survenant chez des patients adultes ou pédiatriques traités antérieurement par des inhibiteurs de l'enzyme topo-isomérase II. Dans les cas de leucémies aiguës secondaires, la translocation est en 9p22 et conduit à une protéine *MLL-AF9*, mais le point de cassure est dans la même région que celle impliquée dans les cas pédiatriques. Cela renforce l'idée qu'une exposition de la mère à des substances toxiques, particulièrement des dérivés naturels ou pharmacologiques des topo-isomérases II, pourrait être associée à des leucémies chez l'enfant. Comme le discute J.D. Rowley, tout le

problème est de déterminer si, à elle seule, la translocation *MLL* est suffisante, ou si un second événement est requis pour la transformation leucémique. Un élément intéressant est fourni par l'observation encore préliminaire de transcrits *MLL-AF4* dans des échantillons tissulaires fœtaux normaux [5]. (2) Qu'en est-il des leucémies survenant chez l'enfant au-delà de la première année de vie? Le clone porteur du remaniement chromosomique caractéristique est-il déjà décelable à la naissance? La réponse viendra probablement d'une étude plus élargie qu'entreprend le groupe de M. Greaves (Londres, GB). Les échantillons prélevés pour le test de Guthrie d'un grand nombre de nouveau-nés seront examinés, afin de déterminer si, chez ceux qui développeront une leucémie aiguë plus tardive (9-10 ans), des cellules appartenant au clone leucémique sont déjà présentes à la naissance. En conclusion de son éditorial, J.D. Rowley pose à juste titre le problème de l'utilisation, dans un but thérapeutique dans des cas d'hémopathies pédiatriques, d'autogreffe des cellules du sang de cordon ombilical conservées à la naissance.

L.C.

1. Greaves ME. A natural history for pediatric acute leukemia. *Blood* 1993; 82: 1043-51.
2. Ford AM, Ridge SA, Cabrera ME, Mahmoud H, Steel CM, Chan LC, Greaves M. *In utero* rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias. *Nature* 1993; 363: 358-60.
3. Gale KB, Ford AM, Repp R, Borkhardt A, Keller C, Eden OB, Greaves M. Backtracking leukemia to birth: identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13950-4.
4. Rowley JD. Backtracking leukemia to birth. *Nat Med* 1998; 4: 150-1.
5. Uckun FM, Crotty ML, Sensel MG, *et al*. Expression of *MLL-AF4* fusion transcripts in normal and leukemic human hematopoiesis. *Blood* 1997; 90 (suppl 1): 557a.