

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| I. INTRODUCTION | 6 |
| II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES | 8 |
| A. HEMATOPOIESE ET MYELOPOIESE NORMALE | 9 |
| 1. Les compartiments cellulaires | 9 |
| 2. la régulation de l'hématopoïèse et de la myélopoïèse | 12 |
| B. EPIDEMIOLOGIE | 14 |
| C. PHYSIOPATHOLOGIE | 15 |
| D. FACTEURS ETIOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUËS | 17 |
| 1. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX | 18 |
| a. Les radiations ionisantes | 18 |
| b. Les substances chimiques | 19 |
| c. Les virus | 19 |
| 2. LES FACTEURS GENETIQUES | 19 |
| 3. LES FACTEURS IATROGENES | 21 |
| 4. APPROCHE MULTIFACTORIELLE | 21 |
| E. CLINIQUE | 22 |
| 1. SIGNES D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE | 22 |
| 2. SIGNES DE PROLIFERATION TUMORALE | 23 |
| 3. SIGNES DE COMPLICATIONS METABOLIQUES | 25 |
| 4. SYNDROME D'HYPERVISCOSITE OU DE LEUCOSTASE | 26 |

| | | |
|------|--|----|
| F. | BIOLOGIE | 27 |
| 1. | LES EXAMENS DE DIAGNOSTIC ET DE CLASSIFICATION | 27 |
| a. | L'hémogramme | 27 |
| b. | Le myélogramme | 28 |
| c. | Aspect cytologique sanguin et médullaire | 29 |
| d. | La cytochimie | 32 |
| 2. | LES EXAMENS A BUT DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE | 33 |
| a. | L'immunomarquage | 33 |
| b. | La cytogénétique | 36 |
| i. | Historique | 36 |
| ii. | Méthodes d'étude en routine | 36 |
| iii. | Intérêt de la cytogénétique dans les LAM | 38 |
| c. | Éléments du bilan d'extension | 39 |
| G. | DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL | 40 |
| H. | TRAITEMENT | 42 |
| 1. | SCHEMAS GENERAUX DE TRAITEMENT | 42 |
| 2. | Les greffes de moelle osseuse | 43 |
| a. | L'allogreffe | 43 |
| b. | L'autogreffe | 43 |
| 3. | LE TRAITEMENT DES LAM | 44 |
| 4. | ET AU MAROC ? | 44 |
| I. | DEVENIR | 46 |
| 1. | La rémission ccomplète | 46 |
| 2. | Facteurs pronostiques | 48 |
| 3. | Suivi et surveillance | 49 |

| | | |
|------|--|----|
| III. | LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES DANS LES LEUCEMIES AIGUËS MYELOIDES DE L'ENFANT ET LEUR INTERET PRONOSTIQUE | 50 |
| A. | RAPPELS | 52 |
| 1. | LES ONCOGENES' | 52 |
| 2. | LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION | 53 |
| B. | LEUCEMIES AIGUËS MYELOBLASTIQUES ET ANOMALIES CHROMOSOMIQUES | 56 |
| 1. | ANOMALIES CHROMOSOMIQUES CORRELEES AVEC LE TYPE CYTOLOGIQUE | 57 |
| a. | LAM 0 | 57 |
| b. | LAM 1 | 60 |
| c. | LAM 2 | 61 |
| d. | LAM 3 | 65 |
| e. | LAM 4 | 66 |
| f. | LAM 5 | 67 |
| g. | LAM 6 | 68 |
| h. | LAM 7 | 69 |
| i. | Récapitulatif | 71 |
| 2. | ANOMALIES CHROMOSOMIQUES NON CORRELEES AVEC LE TYPE CYTOLOGIQUE | 72 |
| a) | Les trisomies : | 72 |
| b) | Les monosomies : | 74 |
| 3. | Récapitulatif | 75 |
| 4. | VALEUR PRONOSTIQUE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES | 76 |
| a. | LAM de pronostic favorable | 80 |
| b. | LAM de mauvais pronostic | 82 |
| c. | LAM de pronostic intermédiaire | 84 |

| | |
|---|----|
| IV. CONCLUSION | 89 |
| ANNEXES | 90 |
| ANNEXE 1 : CLASSIFICATION FAB DES LEUCEMIES MYELOIDES AIGUËS | 91 |
| ANNEXE 2 : CLASSIFICATION OMS DES LEUCEMIE AIGUËS MYELOBLASTIQUES | 92 |
| ANNEXE 3 : Protocole AML-MA 2003 : bras enfant | 93 |
| INDEX DES FIGURES | 94 |
| INDEX DES IMAGES | 96 |
| INDEX DES TABLEAUX | 97 |
| INDEX DES ENCADRES | 98 |
| BIBLIOGRAPHIE | 99 |

I. INTRODUCTION

Les leucémies aiguës sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures (blastes), bloquées dans leur processus de différenciation, qui envahissent la moelle osseuse puis le sang périphérique et finalement de nombreux organes.

Même si l'ensemble des leucémies aiguës myéloïdes présentent de nombreuses similitudes cliniques et biologiques, la variabilité des réponses à la chimiothérapie d'induction atteste de l'hétérogénéité de cette affection.

La grande diversité des résultats à long terme a conduit à identifier des facteurs pronostiques, notamment la cytogénétique, permettant de classer les malades en différents groupes de risque et d'adapter le traitement à la probabilité de rechute et de survie à long terme.

Les anomalies cytogénétique clonales constatées au diagnostic dans les blastes leucémiques constituent un facteur pronostique majeur permettant de prédire la réponse au traitement, la durée de rémission et la survie globale. Trois groupes pronostiques ont pu être identifiés par comparaison aux caryotypes normaux : favorable (meilleure survie que les caryotypes normaux), intermédiaire (même pronostic) et défavorable (survie inférieure).

Après un rappel sur la leucémie aiguë myéloïde et ses caractéristiques épidémiologiques, physiopathologiques, cliniques et évolutives nous nous intéresserons aux aspects cytogénétiques de la leucémogénèse et aux caractéristiques cytogénétiques des différents types de leucémies aiguës myéloïdes avant de nous interroger, à la lumière des études internationales réalisées, sur l'intérêt et l'impact de leur classification en groupes de risque.

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES

A. HEMATOPOIESE ET MYELOPOIESE NORMALES

1. Les compartiments cellulaires

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes assurant le renouvellement des cellules sanguines.

Elle débute au cours de la vie fœtale dans le sac vitellin puis le foie et la rate pour se limiter progressivement à la moelle osseuse qui demeure l'unique centre de production après la naissance (Figure 1).

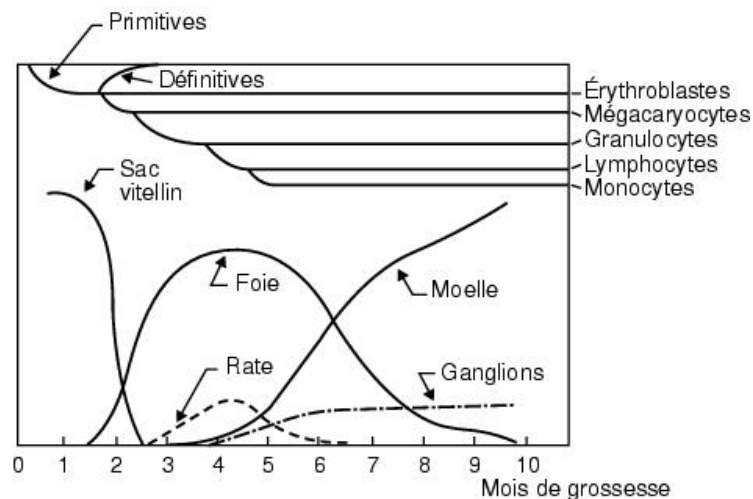


Figure 1: Sièges de l'hématopoïèse fœtale en fonction de l'âge gestationnel¹

Jusqu'à l'âge de 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique. Par la suite l'hématopoïèse se limite aux os plats : sternum, côtes, vertèbres et os iliaques².

L'hématopoïèse comprend deux branches : la lymphopoïèse qui intéresse les cellules dites lymphoïdes ou lymphocytes et la myélopoïèse qui concerne la

production exclusive des cellules myéloïdes, c'est à dire les globules rouges, les polynucléaires, les monocytes et les plaquettes. C'est cette dernière branche qui est touchée dans les leucémies aiguës myéloïdes.

La moelle osseuse hématopoïétique se compose de trois compartiments³ :

- Le compartiment de différenciation : il est occupé par 10^6 à 10^7 cellules souches dites totipotentes ou cellules souches primitives ou CFU (colony forming unit) c'est-à-dire capables de s'auto renouveler et de se différencier vers toutes les lignées hématopoïétiques.
- Le compartiment des progéniteurs contenant des cellules capables de proliférer en se différenciant sous l'effet de facteurs de croissance. Ces cellules vont perdre progressivement leur capacité d'auto renouvellement au fur et à mesure qu'elles se différencient.
- Le compartiment de maturation dans lequel se trouvent les précurseurs, premières cellules morphologiquement reconnaissables au sein de chaque lignée. Le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire grâce à la synthèse de protéines spécifiques de leur lignée. A la fin de cette maturation et de cette multiplication, les cellules hématopoïétiques traversent la barrière médullaire et se retrouvent dans la circulation sanguine.

Dans le cas de la myélopoïèse ces trois compartiments comprennent différentes cellules comme illustré dans la figure 2.

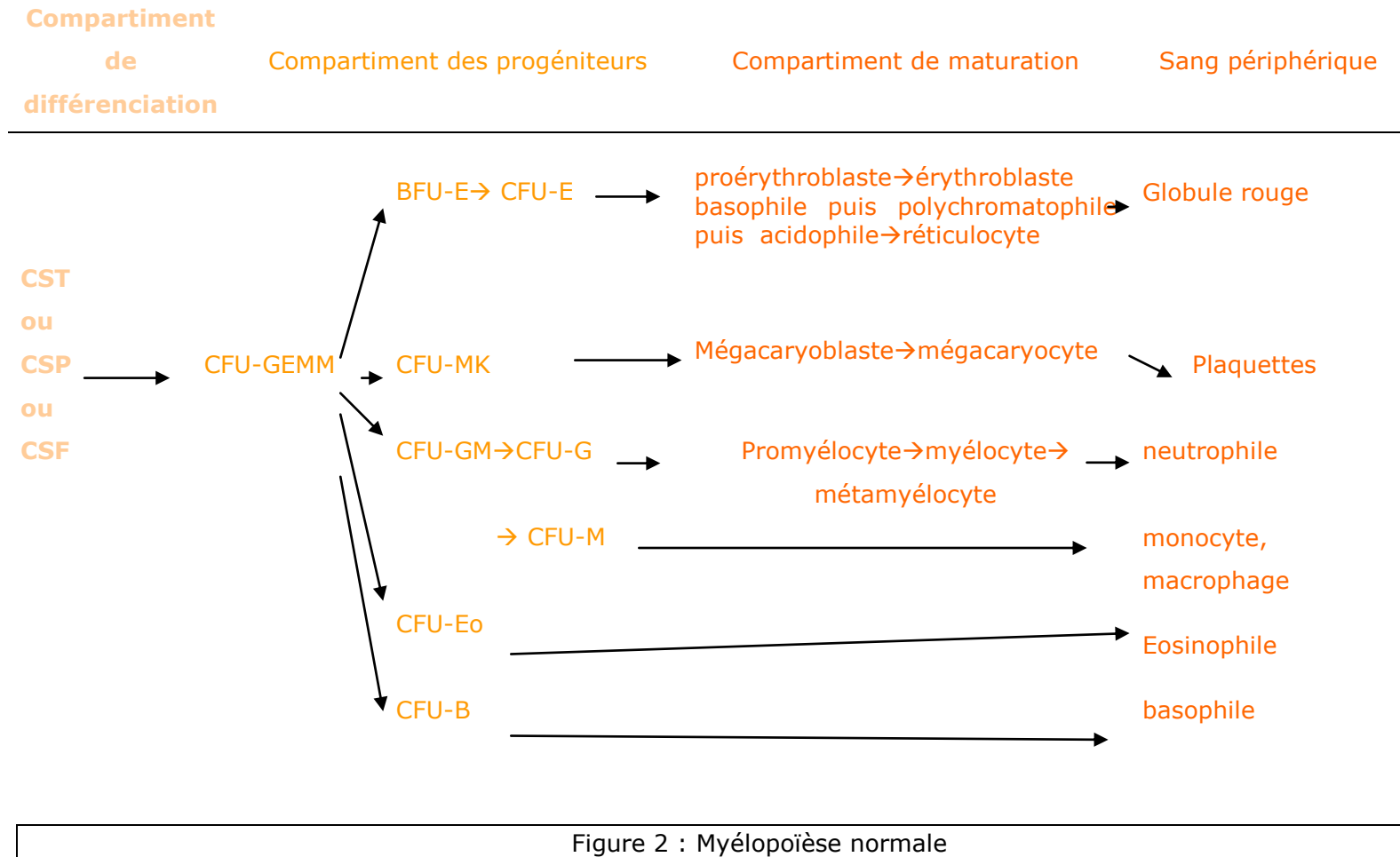


Figure 2 : Myélopoïèse normale

2. la régulation de l'hématopoïèse et de la myélopoïèse

Ce système de production est soumis à un contrôle et une régulation à tous les niveaux. Les éléments régulateurs sont au nombre de trois :

- Le « microenvironnement » médullaire : Il procure aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse. Le tissu de soutien sécrète des matrices extracellulaires et des facteurs de croissance. Les matrices extracellulaires permettent l'adhésion des cellules souches, en particulier grâce au collagène.
- Les vitamines et les oligo-éléments : certains, comme la vitamine B12 et l'acide folique, sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. D'autres, comme le fer, sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées, comme la synthèse de l'hémoglobine.
- Les facteurs de croissance médullaires : Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des substances (glycoprotéines) agissant comme des « hormones ». Elles portent aussi le nom de « cytokines » et « interleukines » (IL). Ces « cytokines » reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques. Selon leur lieu d'application au cours de l'hématopoïèse, il existe trois grands types de facteurs de croissance :
 - Les facteurs de promotion : ce sont principalement des « cytokines » comme l'interleukine 1 (IL-1), l'IL-4, l'IL-6 et le facteur de croissance médullaire SCF. Les facteurs de promotion augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire et sensibilisent les cellules souches « totipotentes » à l'action des autres facteurs de croissance.
 - Les facteurs « multipotents » : ce sont principalement l'interleukine 3 (IL-3) et le facteur de croissance des cellules

Granuleuses et des Macrophages : le GM-CSF. Ces facteurs agissent sur les cellules souches les plus immatures après sensibilisation par les facteurs de promotion. Ils permettent la survie et le mûrissement (différenciation) des cellules souches.

- Les facteurs restreints : Ils agissent sur les cellules souches engagées ou « progéniteurs » et favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs.
 - Le « G-CSF » permet la maturation des polynucléaires neutrophiles,
 - Le « M-CSF » permet la maturation des monocytes,
 - L'interleukine 5 (IL-5) permet la maturation des polynucléaires éosinophiles,
 - L'interleukine 4 (IL-4) permet la maturation des polynucléaires basophiles,
 - L'interleukine 6 (IL-6) et la thrombopoïétine (TPO) permettent la maturation des mégacaryocytes qui donnent naissance aux plaquettes,
 - L'érythropoïétine (EPO) stimule la production de globules rouges.

B. EPIDEMIOLOGIE^{4,5}

Les LA représentent 30 à 35 % des cancers de l'enfant et les LAM 15-20 % de ces LA.

L'incidence globale des LA chez l'enfant varie selon les pays. En France, elle est de 4,02 pour 100 000 personnes/année. Il y a ainsi moins de 100 nouveaux cas par an de LAM chez l'enfant en France, 60 selon Thierry LEBLANC⁶⁴. Ces cas se répartissent sur toutes les tranches d'âge. Les LAM apparaissent ainsi plus fréquentes chez les moins de 1 an avec 42 % des LA dans un registre français. Il n'y a pas de prédominance masculine. Enfin l'incidence des LAM de novo est stable alors que celle des LAM secondaires est en augmentation.

Au Maroc, environ 200 nouveaux cas par an de leucémie aiguë sont diagnostiqués⁶, répartis entre le service d'Oncologie Pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat (service de PIIb) et l'hôpital du 20 Août de Casablanca. A titre indicatif, à Rabat, 26 nouveaux cas de LAM ont été pris en charge en 2006, 13 en 2005, 17 en 2004 et 21 en 2003 ainsi qu'indiqué par la figure 3.

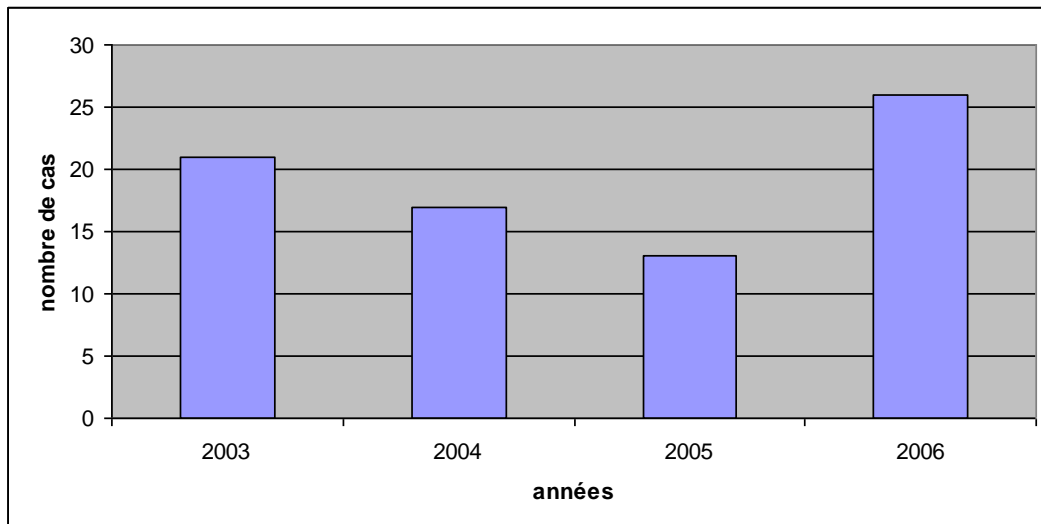


Figure 3 : Nouveaux cas de LAM diagnostiqués par an au service de PIIb entre 2003 et 2006

C. PHYSIOPATHOLOGIE

Les LAM se développent à partir d'un progéniteur myéloïde qui peut être soit pluripotent, soit déjà engagé dans la lignée granuleuse comme l'ont montré les études de clonalité et les cultures de moelle. Le mécanisme de leucémogénèse serait de type "multi-étapes" avec mutations successives de gènes de type oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur aboutissant à un phénotype leucémique.

L'analyse moléculaire des anomalies de structure présentes au caryotype a permis d'identifier de nombreux gènes susceptibles d'intervenir dans la leucémogénèse. Certains de ces gènes sont des oncogènes (comme RAS ou MYC) ou des anti-oncogènes (comme RB ou P53) impliqués également dans les tumeurs solides ; ils ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la leucémogénèse. D'autres gènes sont plus spécifiquement retrouvés dans un type donné de LA.

Schématiquement, les principaux mécanismes moléculaires en cause sont :

- L'activation transcriptionnelle d'un gène. Exemple : activation de AML1 dans les LAM avec t(8 ;21) codant pour un facteur de transcription impliqué dans la différenciation de la lignée myéloïde et en particulier dans l'activation des promoteurs de l'IL3 et du GM-CSF.
- La création d'un gène de fusion avec expression d'un ARN et d'une protéine de fusion ayant des propriétés leucémogènes. Exemple : translocation t(15 ;17) des LAM3 créant un gène de fusion entre le gène RAR, localisé en 17q21, codant pour un des récepteurs de l'acide rétinoïque, et le gène PML, situé en 15q24, codant pour une protéine de fonction inconnue, permettant la synthèse d'une protéine de fusion semblant responsable du blocage de différenciation caractéristiques des LAM3.

- La double mutation ou délétion d'un gène suppresseur de tumeur. Exemple : altération des deux copies du gène RB dans 15 à 30% des LA, essentiellement dans les LAM4 et 5.

Ces anomalies moléculaires sont à l'origine de l'accumulation de cellules leucémiques grâce à une capacité de prolifération accrue et à la perte de la capacité de différenciation conférant aux cellules tumorales un avantage de survie (par échappement aux règles de mort cellulaire programmée ou apoptose).

L'accumulation des cellules blastiques au niveau de la moelle et des organes explique les manifestations cliniques d'insuffisance médullaire et le syndrome tumoral ; la richesse de ces cellules jeunes en acides nucléiques et la lyse tumorale sont à l'origine des complications métaboliques.

D. FACTEURS ETIOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUËS

Au contraire des cancers de l'adulte pour lesquels de multiples facteurs environnementaux (consommation de tabac et d'alcool, régime alimentaire, etc.) jouent un rôle étiologique majeur et souvent évident, l'origine des cancers de l'enfant reste beaucoup plus énigmatique.

L'existence d'un pic de fréquence des cancers dans la petite enfance et l'incidence élevée des formes à cellules embryonnaires suggèrent fortement un début in utero. Par ailleurs, il a été démontré que certaines translocations chromosomiques retrouvées dans les cellules blastiques de nombreuses leucémies de l'enfant apparaissent durant l'hématopoïèse fœtale. Mais le nombre de nouveau-nés présentant ces anomalies chromosomiques «pré-leucémiques» dans leur sang est beaucoup plus élevé que celui des enfants qui développent réellement une leucémie; on doit donc postuler que des événements post-nataux sont indispensables au processus oncogénique.

Plusieurs facteurs sont ainsi incriminés dans la genèse d'une leucémie : des facteurs environnementaux, génétiques et iatrogènes qui interfèrent les uns avec les autres.

1. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

a. Les radiations ionisantes

Elles correspondent à des rayonnements électromagnétiques ou particulaires possédant une énergie associée supérieure à 10 électrons-volt (eV).

L'induction d'effets retardés (cancers, anomalies dans la descendance) est le résultat de l'action directe des radiations sur l'ADN contenu dans le noyau de la cellule. Cependant des anomalies moléculaires et cellulaires peuvent s'exprimer dans des cellules non atteintes par des radiations mais simplement présentes au voisinage d'une cellule irradiée⁷.

Le phénomène d'ionisation est quasi-instantané (10-15 sec), de même que la production de radicaux libres (10-9 sec) et les lésions sur le patrimoine génétique seront instaurées dans la seconde voire la minute qui suit l'irradiation. Si ces lésions moléculaires peuvent être à l'origine d'effets pathologiques visibles dans les jours et les semaines qui suivent (cas des fortes doses), elles seront aussi à l'origine d'effets tardifs pouvant survenir des années (voire plusieurs dizaines d'années) après l'exposition (en particulier la radio-cancérogénèse) ou encore dans la descendance (effets génétiques).⁸

A Hiroshima et Nagasaki, on a pu observer après une latence de 4 à 5 ans que le nombre de leucémies avait significativement augmenté, avec un pic dans les 10 ans suivant l'irradiation, et une fréquence d'autant plus importante que la distance à l'épicentre était faible. Trente ans après le bombardement, le taux de leucémies était environ deux fois plus élevé chez les irradiés que dans la population japonaise générale⁹.

b. Les substances chimiques

Plusieurs substances sont mises en cause chez l'adulte notamment suite à une exposition professionnelle. A leur tête le Benzène qui aurait un rôle inducteur dans les hémopathies malignes mais également certaines substances présentes dans les fumées. Par ailleurs, un excès de leucémies aiguës a été mis en évidence chez les gros fumeurs, il serait dû à un dérivé du benzène présent dans la fumée de cigarette¹⁰.

L'impact de cette exposition sur la descendance et donc sur les enfants serait liées à la transmission d'un matériel génétique altéré. Cependant il n'existe pas encore d'unanimité du monde scientifique sur ce sujet.

c. Les virus

On connaît une série de différents agents pathogènes susceptibles de provoquer une leucémie chez les animaux, notamment le virus de la leucémie bovine et le virus de la leucose lymphoïde aviaire. On peut donc supposer que les virus jouent aussi un rôle dans le développement des leucémies chez l'être humain. Ainsi, le virus HTL est connu pour être responsable d'une forme rare de leucémie au Japon et des formes virales d'hémopathies existent à l'état endémique aux Caraïbes et dans certaines régions d'Afrique (lymphome de Burkitt et EBV)^{11,12}.

2. LES FACTEURS GENETIQUES

La fréquence des leucémies familiales est estimée à 7,4%. Le risque de déclarer une leucémie est de 2,1% chez les proches parents d'un malade ; ce risque atteint 25% chez des jumeaux homozygotes¹³.

En outre, 5% de toutes les maladies tumorales chez l'enfant sont dues à une prédisposition correspondante. En font partie pour les LAM (Tableau 1) la trisomie 21, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom...

Dans une étude de Narod et al. (1991), 5,3% des enfants atteints de leucémie myéloïde aiguë étaient porteurs d'une trisomie 21¹⁴. Par ailleurs le risque de LAM chez des enfants trisomiques est 20 fois supérieur à celui de la population générale¹⁵.

| | | |
|---|---|--------------------|
| Anomalies chromosomiques constitutionnelles | <ul style="list-style-type: none"> • Trisomie 21 • Syndrome de Turner • syndrome de Klinefelter | Fréquence des LAM7 |
| Aplasie médullaire et cytopénie isolée | <ul style="list-style-type: none"> • Anémie de Fanconi • Erythroblastopénie de Blakfan-Diamond • amégacaryocytose constitutionnelle • agranulocytose constitutionnelle • syndrome de Kostmann • syndrome schwachman-Diamond | LAM |
| Syndrome de cassure chromosomique | <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Bloom • Ataxie • télangiectasie • xeroderma pigmentosum | LAM>LAL |
| Neurofibromatose | | LAM>LAL |

Tableau 1: Affections prédisposant à la survenue d'une leucémie chez l'enfant

3. LES FACTEURS IATROGENES

Depuis plus de 20 ans, on sait que la chimiothérapie anticancéreuse peut se compliquer de leucémies aiguës secondaires de type LAM. On distingue deux grands types de LAM secondaires. Le plus classique est celui des LAM survenant après utilisation d'alkylants. Elles sont décrites après traitement pour maladie de Hodgkin où elles sont associées au type de traitement (cures MOPP à base de Méthylchloréthamine, Oncovin, Procarbazine et Prédnisone) et au nombre de cures. Elles sont caractérisées par un délai de survenue de 5 à 7 ans, la fréquence d'une phase myélodysplasique pré-leucémique et leur caractère souvent indifférencié. Elles sont souvent chimiorésistantes et de pronostic sévère¹⁶. L'association radio-chimiothérapie dans la maladie de Hodgkin induirait un risque cumulatif de 5 à 10% de leucémies secondaires.

Des LAM secondaires à l'utilisation d'antracyclines et d'agents inhibant la topoisomérase II : épipodophylotoxines (étoposide et téniposide) sont également rapportées. Ces LA sont surtout décrites après traitement pour une tumeur solide. Elles sont caractérisées par un délai d'apparition plus court (2 à 3 ans) et l'absence de phase pré-leucémique.

4. APPROCHE MULTIFACTORIELLE

Dans 80% des cas on ne retrouve pas de facteur étiologique, ce qui rend compte de la complexité des facteurs étiologiques de la leucémogénèse. Celle-ci ne surviendrait qu'à la suite de conjonction de facteurs, notamment génétiques et environnementaux.

Les événements déterminants sont les mutations somatiques, que celles-ci surviennent au hasard -sous l'influence de causes multiples- ou comme de simples accidents de la mitose. Les agents mutagènes tels que les radiations ionisantes et les carcinogènes chimiques interviendraient en augmentant le risque de survenue d'une mutation dangereuse.

E. CLINIQUE^{6, 17, 47}

Les manifestations cliniques sont le reflet de l'accumulation des cellules blastiques, de leur nombre et de leurs caractéristiques chimiques et moléculaires.

Elles comprennent des signes d'insuffisance médullaire, des signes de prolifération tumorale, des complications métaboliques et le syndrome de leucostase.

1. SIGNES D'INSUFFISANCE MEDULLAIRE^{6, 17, 47}

Ils sont le résultat de l'insuffisance de production d'éléments sanguins normaux par la moelle, du fait de son envahissement par des cellules blastiques. Ils apparaissent en moyenne 3 mois avant le diagnostic dans 50% des LAM.

On décrit :

- Un syndrome anémique dans 90 à 95% des cas, avec asthénie, pâleur, céphalées, tachycardie... Ces signes sont d'autant plus importants que l'anémie est profonde.
- Un syndrome infectieux avec notamment des infections bactériennes et fongiques (pulmonaires, bucco-pharyngées...) dont la gravité est liée au taux bas des polynucléaires neutrophiles.
- Un syndrome hémorragique présent dans 90% des leucémies aiguës ; il se manifeste par des hémorragies cutanées (pétéchies, hématomes), muqueuses (gingivorragies, épistaxis) particulières par leur caractère spontané ou déclenché par un traumatisme minime. L'existence de vastes hématomes ou de saignements prolongés aux points de piqûre doit faire évoquer une CIVD (coagulation intravasculaire disséminée).

2. SIGNES DE PROLIFERATION TUMORALE^{6, 17, 47}

Les manifestations tumorales sont moins fréquentes que dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, elles résultent des localisations leucémiques.

Elles regroupent :

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques avec des adénopathies surtout superficielles, une splénomégalie dans 25 à 30% des cas et une hépatomégalie.
- Une atteinte cutanée, spécifique, fréquente dans les LAM notamment dans la forme monoblastique M5. Il s'agit de papules infiltrées ou leucémides, non prurigineuses, de teinte violacée, de topographie ubiquitaire, volontiers thoracique qui peuvent constituer une réserve de cellules blastiques, source de rechutes ultérieures.
- Des manifestations bucco-pharyngées, notamment l'infiltration gingivale par les blastes, saignant au contact, très évocatrice de leucémie monoblastique.
- Des manifestations osseuses : des douleurs osseuses sont possibles, fixes, de rythme inflammatoire sans tuméfaction articulaire et réveillant le patient la nuit. Les douleurs sont typiquement axiales au niveau du bassin, du sternum, des côtes ou chez l'enfant au niveau des épiphyses fertiles, simulant une ostéite ou un rhumatisme articulaire aigu de l'enfant.
- Des manifestations neurologiques, plutôt lors des phases évolutives (rechutes) ou tardives de la maladie. Elles sont responsables de paralysie des nerfs crâniens (nerfs facial ou oculo-moteurs), de troubles sensitifs de la

houppes du menton (atteinte du V3, du noyau sensitif du nerf trijumeau ou du nerf mentonnier dans sa traversée mandibulaire par hypertrophie osseuse blastique), d'un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, somnolence, œdème au fond d'œil).

- Des manifestations pleuro-pulmonaires, rares et latentes, retrouvées dans 20% des cas autopsiques sous forme d'envahissement péri-bronchiolaire, mais le plus souvent il s'agit de complications hémorragiques ou infectieuses.
- Des manifestations cardio-vasculaires : l'atteinte spécifique du cœur lors du diagnostic est rare ; elle peut s'exprimer par une atteinte myocardique révélée à l'ECG par un allongement de l'espace PR qui régresse dès le début du traitement.
- Des manifestations ophtalmiques avec infiltrat rétinien spécifique ou du nerf optique ou de la chambre antérieure de l'œil. Cette atteinte est exceptionnelle dans les LAM, il s'agit là aussi plutôt de lésions oculaires liées aux hémorragies rétinienne.
- Des manifestations génitales très rares à la phase initiale, sous forme de gros testicule dur indolore et non inflammatoire, plus fréquentes dans les formes monoblastiques ou hyperleucocytaires.
- Des manifestations rénales : l'atteinte rénale spécifique est retrouvée dans 20 à 30% des cas à l'histologie, elle peut se traduire par une néphropathie interstitielle

3. SIGNES DE COMPLICATIONS METABOLIQUES^{6, 17, 47}

Les cellules tumorales sont capables d'induire spontanément des complications métaboliques liées à la libération massive de produits de lyse cellulaire. Ces complications sont regroupées sous le terme de syndrome de lyse tumorale. Il s'agit notamment d'hyperuricémie, d'hyperphosphorémie ou d'augmentation du lysozyme sérique^a.

Ces signes sont fréquemment aggravés par le traitement d'induction qui doit être progressif dans les formes hyperleucocytaires de LAM > 50 Giga/l.

Les troubles métaboliques du syndrome de lyse sont fréquemment associés à un syndrome de défibrination lié à la libération de facteurs cellulaires à activité procoagulante. Il associe hypofibrinogénémie, thrombopénie, abaissement du temps de Quick et du facteur V et augmentation du taux des D-Dimères.

^a Le lysozyme sérique est un enzyme des cellules granuleuses possédant une fonction physiologique de bactériostase. Sa forte excrétion urinaire entraîne une tubulopathie distale avec fuite majeure de potassium et hypokaliémie menaçante. Cette complication est l'apanage des formes monoblastiques LAM4-LAM5.

4. SYNDROME D'HYPERVISCOSITE OU DE LEUCOSTASE^{6, 17}

La présence de blastes sanguins peut être massive dépassant 100 Giga/l. Un tel envahissement sanguin blastique engendre des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire regroupés sous le terme de syndrome d'hyperviscosité ou de leucostase. Les formes monoblastiques de LAM sont particulièrement exposées au risque de leucostase.

Ce tableau comporte :

- Une défaillance respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire lésionnel. La leucostase pulmonaire est accompagnée d'une détresse respiratoire, d'hypoxie, et d'un aspect de pneumopathie alvéolo-interstielle à la radiographie pulmonaire.
- Une leucostase cérébrale génératrice d'anoxie cérébrale, de troubles de conscience, convulsions, ataxie, nystagmus et troubles sensoriels. La complication la plus redoutable est l'hémorragie intracérébrale.
- Il peut exister une anoxie hépatique et rénale.
- Les grandes hyperleucocytoses blastiques génèrent également un risque de thromboses artériolaires ou microemboliques ou de thrombose veineuse avec migration, d'autant plus qu'il existe une CIVD associée.

F. BIOLOGIE

1. LES EXAMENS DE DIAGNOSTIC ET DE CLASSIFICATION

a. L'hémogramme

Il est toujours anormal, et permet souvent à lui seul d'évoquer le diagnostic en révélant de nombreux leucoblastes.

Il met en évidence :

- L'existence de blastes granuleux sur la formule leucocytaire ce qui évoque d'emblée le diagnostic. La leucocytose en résultant est variable en fonction de la blastose. Il existe des formes pancytopéniques ou hyperleucocytaires. L'absence de blastose circulante n'élimine pas le diagnostic de LAM.
- L'existence de signes d'insuffisance médullaire : anémie normochrome arégénérative dans près de 90% des cas ; thrombopénie ; neutropénie très fréquente voire agranulocytose ou alors hyperleucocytose mais des chiffres supérieurs à 100 000 sont rares¹⁸, la moyenne se situant entre 10 et 20 000.

L'analyse d'un frottis sanguin est toujours réalisée:

- elle permet d'apprécier l'importance de la blastose périphérique et des cytopénies,
- elle permet aussi de détecter la présence éventuelle d'une monocytose, d'une myélémie, d'une hyperbasophilie, d'une hyperéosinophilie ou d'une érythroblastose permettant d'orienter vers certains sous-types cytologiques ou pronostiques.

b. Le myélogramme

Il est systématiquement demandé, que ce soit pour confirmer un diagnostic évoqué devant l'hémogramme et préciser le type cytologique ou pour y parvenir devant une pancytopénie sans cellules leucémiques circulantes¹⁹.

Il pose le diagnostic en montrant une infiltration médullaire par des myéloblastes ou monoblastes (>20% d'après la définition de l'OMS mais souvent massive >80%).

La coloration est réalisée au May-Grünwald-Giemsa. Les cellules blastiques présentent dans la majorité des cas une différenciation myéloïde reconnaissable, notamment la présence de granulations cytoplasmiques azurophiles ou de corps d'Auer dans le cytoplasme des blastes voire l'existence d'une disposition en fagots de corps d'Auer dans les leucémies aiguës promyélocyaires de type LAM3.

En l'absence de critère cytologique défini de différenciation myéloïde, une activité myéloperoxydasique (MPO) doit être recherchée et positive dans plus de 5% des blastes pour affirmer le diagnostic de LAM.

Il était également classique de réaliser une coloration des estérases pour distinguer les myéloblastes des monoblastes mais cette classification cytochimique a été remplacée par une analyse immunocytochimique des marqueurs de membrane.

Le myélogramme permet d'établir une classification cytologique des LAM en 8 groupes cytologiques (LAM0 à LAM7). Cette classification a été mise au point en 1976 par un groupe d'hématologistes français, américains et britanniques et est connue sous le nom de classification Franco-Américano-Britannique ou classification FAB (annexe 1).

Cette classification morphologique des LAM présente cependant des limites (LA non classables ou difficiles à intégrer à une classe) et est actuellement systématiquement complétée par une analyse immunocytochimique, une analyse cytogénétique et moléculaire des cellules blastiques permettant d'autres classifications plus complètes.

Une nouvelle classification (OMS=WHO) est proposée depuis 2001, reposant sur les différentes entités représentées par les anomalies génétiques récurrentes (annexe 2).

c. Aspect cytologique sanguin et médullaire

Différentes cellules blastiques peuvent être mises en évidence au niveau sanguin et médullaire en fonction du type de leucémie :

- *Les myéloblastes*: cellules plus ou moins arrondies de taille variable (15 - 30 μm), avec rapport N/C = 0.8 - 0.95. Le contour nucléaire est souvent régulier (quelquefois un repli profond en cuvette), avec une chromatine fine et 1 à 3 nucléoles (Image 1).

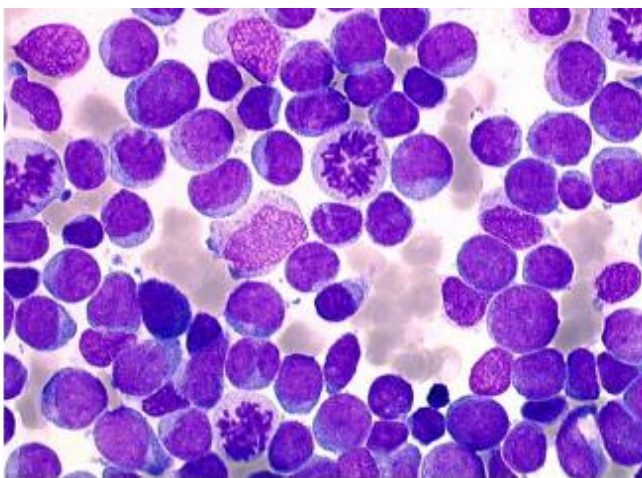
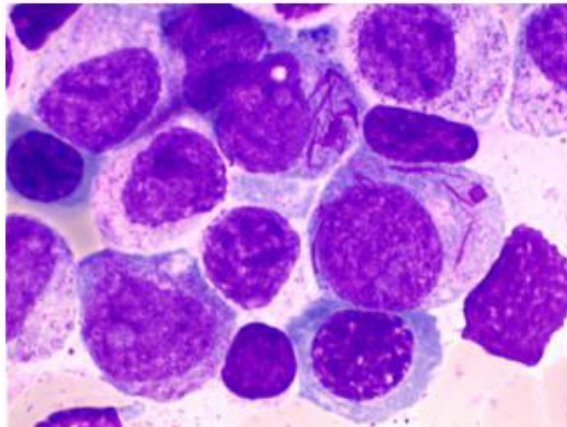


Image 1²⁰: LAM1 : envahissement médullaire par une majorité de myéloblastes, avec 4 mitoses

Le cytoplasme est basophile et :

- soit il est dépourvu de granulations
- soit il contient quelques granulations rouges et/ou un corps d'Auer (fin bâtonnet azurophile)
- soit (10 - 15% des cas) les blastes sont très riches en granulations qui peuvent recouvrir ± totalement le noyau et quelques cellules, montrer de très nombreux corps d'Auer en fagots, évoquant la LA dite à promyélocytes (Image 2).

Image 2²⁰ : LAM 3 :
blastes hypergranuleux
et fagots d'Auer (*100)



- *Monoblastes* (image 3): cellules de taille souvent élevée (20 - 30 μm), avec rapport N/C faible (0.6 - 0.9). Le contour du noyau est soit arrondi ou ovalaire (parfois en haricot) dans les cellules les moins différenciées, soit irrégulier et se rapprochant de celui d'un monocyte dans les cellules bien différenciées. La chromatine est fine, avec souvent un seul nucléole volumineux et subcentral pour les grandes cellules peu différenciées. Le cytoplasme est basophile pour les cellules peu différenciées et d'aspect gris bleuté quand elles sont plus proches des monocytes ; quelques granulations (dispersées) sont parfois présentes, de même que quelques vacuoles. La membrane externe est lisse ou parfois émet des bourgeons.

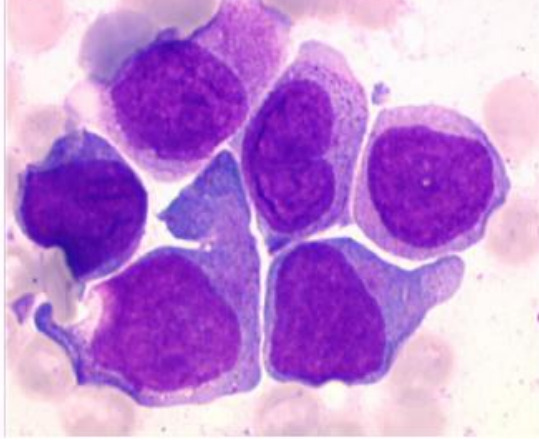
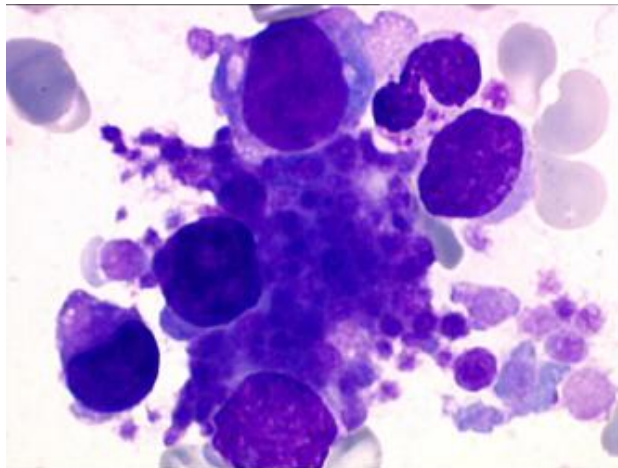


Image 3²⁰: LAM 5 :
mélange de monoblastes
et d'éléments
monocytaires
différenciés.

- *Mégacaryoblastes* (image 4) : cellules de taille réduite ou moyenne (12 – 20 μm), avec rapport N/C élevé parfois = 1 ; la membrane externe peut former des bourgeons ressemblant un peu à des plaquettes (à différencier des plaquettes collées de manière non spécifique sur des blastes).

Image 4²⁰ : LAM 7 :
blastes de petite taille,
cytoplasme basophile.
Noyau à chromatine
dense. 1 micro
mégacaryocyte, 1
mégacaryoblaste et
anisoplaquettose (*100)



- *Proérythroblastes* (image 5) : parfois proches de leur contre partie normale, parfois indistinguables des blastes indifférenciés.

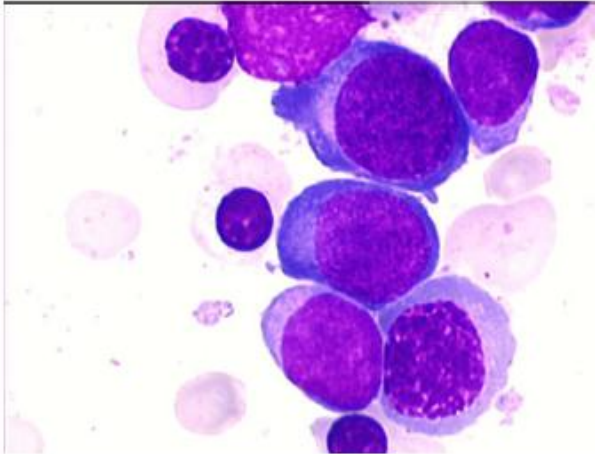


Image 5²⁰ : LAM 6 :
Mélange d'éléments de
maturation
érythroblastique et
dysérythropoïétique et
de myéloblastes (*100)

d. La cytochimie

Les réactions cytochimiques ne font parfois que confirmer le diagnostic mais elles ont un intérêt considérable dans les formes morphologiquement peu différenciées ou ambiguës en mettant en évidence un composant ou une enzyme particulière à une lignée ou un stade de différenciation.

On utilise trois réactions principales²¹ :

- **Cytochimie de la myéloperoxydase**

La myéloperoxydase caractérise les cellules myéloïdes granulocytaires et à un moindre degré les cellules monocytaires. L'enzyme dégrade le perhydrol en présence de benzidine qui est oxydée et précipite sous forme de granulations marron – vert, ou le chloronaphtol en donnant un produit rouge insoluble.

- **Cytochimie des estérases non spécifiques NASDA**

Les estérases sont mises en évidence par le Naphtol-ASD-Acétate, qui donne de fins précipités bleus dans les LAM. Dans le cas des monoblastes, il y a une positivité franche, ayant la particularité d'être inhibée en présence de fluorure de sodium (inhibition spécifique).

De plus en plus une variante de cette technique est utilisée : l'utilisation du Naphtol-ASD-Butyrate donne une très forte positivité dans les monocytes ce qui permet de se dispenser de la double technique d'inhibition des estérases par le fluorure de sodium¹⁶.

En pratique : la cytochimie de la myéloperoxydase est indispensable au diagnostic d'une LA, quelle que soit son origine. Les cytochimies des estérases sont à réaliser en fonction de l'hypothèse proposée par l'examen morphologique

2. LES EXAMENS A BUT DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

a. L'immunomarquage

Cette détermination grâce à un cytofluoromètre de flux multicolore, avec des Ac monoclonaux fluorescents est complément utile au diagnostic, notamment pour les LAM avec une majorité de blastes indifférenciés. Par ailleurs certains traitements nécessitent de rechercher la présence ou non de diverses molécules (CD33 car il existe un Ac monoclonal thérapeutique, CD117 car associé à une forte activité tyrosine kinase : traitements ciblés)²².

Le schéma d'analyse de la population blastique suit classiquement 2 étapes :

- Affiliation à une lignée en recherchant les Ag qui caractérisent plus ou moins spécifiquement une lignée cellulaire :

| | |
|----------------------------------|-------------------------|
| cytCD79a, cytCD22, CD19 | Lignée lymphoïde B |
| cytCD3 | Lignée lymphoïde T |
| MPO, CD13 cyt ou mb, CD33, CD117 | Lignée myéloïde |
| CD41, CD42, CD61 | Lignée plaquettaire |
| Glycophorine A, CD36 | Lignée érythroblastique |

Pour poser le diagnostic d'une LAM il faut²³:

1-La positivité d'au moins deux marqueurs myéloïdes :

CD13 / CD33 / CD117 / CyMPO

2-La négativité d'au moins trois des marqueurs lymphoïdes T:

CyCD3 / CD2 / CD5 / CD7 / CD8

3-Et la négativité d'au moins deux des marqueurs lymphoïdes B:

CD19 / CD22 / CyCD79a

- Recherche d'Ag d'immaturité ou de différenciation : permet d'affiner le diagnostic.

| | |
|----------------------------------|----------------------|
| HLA classe II (DR), CD34 | Cellules souches |
| MPO, CD13 cyt ou mb, CD33, CD117 | Lignée myéloïde |
| CD15, CD65, CD64 | Ag granulocytaires |
| CD11b, CD14, CD4 | Ag monocytaires |
| CD41, CD42, CD61 | Ag plaquettaires |
| Glycophorine A, CD36 | Ag érythroblastiques |

- Présence d'Ag aberrants.

Dans 15 – 30% des cas on retrouve un ou plusieurs Ag non attendus.

On attribue un score aux divers Ag en fonction de leur spécificité ± grande de lignée:

| | Lignée B | Lignée T | Lignée myéloïde |
|------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|
| 2 points | cCD79a, cCD22, cμ | CD3, TCR | MPO, Lysozyme |
| 1 point | CD19, CD10, CD20 | CD2, CD5, CD8, CD10 | CD13, CD33, CD65, CD117 |
| 0.5 point | TdT, CD24 | TdT, CD7, CD1a | CD14, CD15, CD64 |

Dans la majorité des cas on parle de LA avec expression aberrante d'un ou deux Ag.

Dans 1 – 2% des cas on définit la LA bi- ou multi-phénotypique (BAL : bi-phenotypic acute leukemia) si le score est strictement supérieur à 2 pour les marqueurs myéloïdes et strictement supérieur à 1 pour les marqueurs lymphoïdes B ou T.

- En définitive l'usage d'anticorps monoclonaux aide à l'identification précise des sous-variétés de LAM avec une bonne corrélation avec la classification FAB (Tableau 2).

| E.G.I.L | M0 | M1, M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 |
|---------|-----|--------|-----|--------|-----|-----|-----|
| MPO | - | + | + | + | -/+ | + | - |
| CD 2 | +/- | +/- | +/- | +/- Eo | - | - | - |
| CD4 | - | - | - | +/- | +/- | - | - |
| CD7 | +/- | +/- | - | +/- | +/- | +/- | +/- |
| CD13 | +/- | + | + | + | +/- | +/- | +/- |
| CD14 | - | - | - | +/- | +/- | - | - |
| CD15 | - | +/- | +/- | +/- | +/- | - | - |
| CD19 | - | +/- | - | +/- | +/- | - | - |
| CD33 | +/- | + | + | + | + | +/- | +/- |
| CD34 | + | +/- | - | +/- | +/- | +/- | +/- |
| CD41 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD42a | - | - | - | - | - | - | + |
| CD61 | - | - | - | - | - | - | + |
| CD64 | - | - | +/- | + | + | - | - |
| CD65 | - | +/- | +/- | +/- | +/- | - | - |
| CD117 | + | + | +/- | +/- | +/- | + | +/- |
| Glyco-A | - | - | - | - | - | + | - |
| HLA-DR | ++ | + | - | + | + | +/- | -/+ |

Tableau 2: Marqueurs immunologiques caractéristiques des LAM en fonction de la classification FAB²⁰

b. La cytogénétique

i. Historique²⁴

Dès ses premiers pas, la cytogénétique humaine a été intimement liée aux progrès de l'oncologie et permis l'amélioration de la compréhension de l'origine des cancers.

Déjà en 1890, l'anatomopathologiste germanique D. Von Hanseman remarque en étudiant des biopsies de carcinome, l'allure anormale de certains noyaux. Il a suggéré que ce phénomène était impliqué dans l'origine et le développement de processus malins.

Au début des années 20, Theodor Boveri, zoologiste allemand travaillant sur les œufs d'oursin, propose un rôle causal des altérations chromosomiques dans le développement du cancer²⁵.

En 1960, Nowell et Hungerford²⁶ découvrent dans les mitoses des cellules de patients atteints de LMC, un petit chromosome anormal du groupe G qui fut baptisé chromosome Philadelphie(Ph1), cette découverte confirmait l'hypothèse de Boveri en reliant une anomalie chromosomique à un type de cancer particulier.

ii. Méthodes d'étude en routine

L'examen clé en cytogénétique conventionnelle est le caryotype ; il s'agit de l'ensemble des chromosomes classés d'un individu.

Il a pour but dans le cadre des LAM d'étudier les anomalies des chromosomes des cellules myéloïdes pathologiques.

Le prélèvement^{27,28} se fait généralement au niveau de la moelle osseuse (par ponction iliaque ou de la crête tibiale chez l'enfant) ou dans le sang quand les cellules blastiques dépassent 20 000 élmt/mm³.

Le prélèvement est mis en culture 24 à 48h en présence d'un facteur mitogène. Puis la culture^{29,30,27} est bloquée en métaphase par la colchicine. Après un choc hypotonique les chromosomes sont colorés soit par la quinarine permettant d'observer les bandes Q soit par le Giemsa pour les bandes G soit par dénaturation par la chaleur pour les bandes R.

Après coloration, les chromosomes sont classés et analysés. La procédure habituelle est de découper les chromosomes à partir d'une microphotographie et de les classer par paires.

De nouvelles techniques permettent d'accélérer le travail, notamment le recours au cytoscan³¹. Cet appareil de polarisation spectrale orthogonale est un système d'analyse d'images cytologiques conçu dans les années 1980 et qui a subi de nombreux progrès depuis. L'aide apportée par ce système porte sur 3 points :

- Localisation automatique des métaphases sur les lames, dans ce cas on a un gain de temps d'un facteur 2 à 4 par rapport au comptage manuel ;
- Un outil d'aide au comptage qui apporte un confort de lecture et une meilleure fiabilité des résultats ;
- La détection automatique des chromosomes dicentriques.

L'établissement du caryotype correspond à une classification standard des chromosomes humains^{28,32}, par paire, en fonction de leur taille et de la position du centromère. Les 46 chromosomes sont répartis en 23 paires : 22 paires de chromosomes sont identiques chez l'homme et la femme et sont nommés autosomes, la paire restante est représentée par les chromosomes sexuels nommés gonosomes : chromosomes XX chez la femme et XY chez l'homme.

Le classement des paires de chromosomes aboutit ainsi au caryotype de l'individu dont il est possible de déduire la formule chromosomique selon une nomenclature définie. Il est indiqué successivement, le nombre total de chromosomes suivi d'une virgule, les chromosomes sexuels, et l'anomalie de structure chromosomique quand elle existe.

Le caryotype est parfois complété par des techniques complémentaires telles la FISH (fluorescent in situ hybridization) : cette technique utilise des sondes spontanément fluorescentes qui peuvent se fixer sur l'ensemble du chromosome (« chromosome painting ») ou sur le centromère (sonde centromérique) ou qui reconnaît une partie d'un gène (sonde spécifique).

iii. Intérêt de la cytogénétique dans les LAM³³

- Intérêt clinique dans la prise en charge :

L'indication majeure du caryotype est le **diagnostic** puisqu'il existe souvent une corrélation entre des anomalies chromosomiques spécifiques et le type de leucémie

Le caryotype peut également avoir un intérêt **pronostique** et constituer un marqueur de l'évolution tumorale (selon la nature ou l'importance de l'anomalie révélée).

Dans le cadre du **suivi** des patients atteints de leucémies, il participe à la détection d'éventuelles rechutes (réapparition du clone initial, apparition d'anomalies secondaires), à affirmer une rémission complète et il permet de contrôler l'efficacité de la greffe de moelle (après détermination préalable du caryotype constitutionnel des donneurs et des receveurs).

- Intérêt cognitif

Les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs jouent un rôle très important dans la cancérogenèse en codant pour des protéines régulatrices du cycle cellulaire (protéines activatrices pour les proto-oncogènes et inhibitrices pour les gènes suppresseurs de tumeur). Lors de l'action d'agents mutagènes (virus, radiations, agents chimiques), ces gènes sont altérés ou mutés et le cycle cellulaire est dérégulé. Il en résulte une multiplication anarchique des cellules participant ainsi au développement d'une tumeur. La connaissance des points de cassure chromosomiques détectés par la cytogénétique permettra peut-être d'envisager une thérapeutique plus efficace comme dans les LAM 3³⁴.

c. Eléments du bilan d'extension

- Radiographie thoracique : Elle cherche des adénopathies médiastinales.
- Echographie abdominale : Elle recherche des adénopathies profondes et autres processus lésionnels, elle évalue également la taille du foie et de la rate et cherche un épanchement en rapport avec une leucostase.
- Ponction lombaire : Elle permet de mettre en évidence un éventuel envahissement blastique du liquide céphalo-rachidien.

G. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Devant les symptômes cliniques et des anomalies à la NFS

Les symptômes des leucémies aiguës étant divers et non spécifiques, certains diagnostics doivent être discutés :

- Les rhumatismes et l'ostéomyélite aiguë sont à évoquer devant la fièvre et l'élévation de la vitesse de sédimentation VS. Une NFS et un éventuel myélogramme sont à envisager avant tout traitement (notamment toute corticothérapie pour les rhumatismes)
- La leishmaniose viscérale devant la fièvre, la pâleur, la splénomégalie et la pancytopénie. Les leishmanies peuvent être mises en évidence sur le myélogramme ou indirectement par les examens sérologiques.
- La mononucléose infectieuse ne peut être éliminée devant un adolescent avec une angine, des adénopathies, parfois une hépato-splénomégalie. le MNI-test positif est parfois nécessaire au diagnostic.
- Le purpura thrombopénique idiopathique peut prêter à confusion avec le syndrome hémorragique de la leucémie aiguë. Cependant les caractéristiques de la NFS et du médullogramme font le diagnostic.
- En l'absence de blastose sanguine :
 - Syndromes myélodysplasiques : AREB de type II où l'on a parfois des difficultés à quantifier précisément la blastose ($< 20\%$ = SMD ; $> 20\%$ = leucémie aiguë) ; myélodysplasies avec grand excès d'érythroblastes, qu'il faut séparer de la LA érythroblastique.
 - quelques tumeurs solides (rhabdomyosarcome, cancer du poumon à petites cellules).

2. Devant une blastose sanguine

Il faut faire la différence avec :

- Les syndromes myélodysplasiques (Anomalies de maturation des cellules souches aboutissant à une hématopoïèse inefficace des 3 lignées, avec risque de transformation en LAM), mais ces derniers ont le plus souvent 0-5% de blastes circulants (le myélogramme fera ensuite la différence).
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques : morphologie, cytochimies, immunophénotype permettent le diagnostic différentiel.
- Les syndromes myéloprolifératifs :
 - LMC en phase d'accélération ou en phase blastique ;
 - splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive) au cours de laquelle on observe une petite blastose sanguine et une érythromyélocytémie,
 - transformation des thrombocytémies essentielles et des maladies de Vaquez en LAM après de nombreuses années d'évolution : Histoire de la maladie, cytogénétique (chromosome Philadelphie de la LMC) permettent le diagnostic différentiel
- Phase de dissémination des lymphomes diffus à grandes cellules (parfois aspect se rapprochant de celui de grands monoblastes) : clinique (souvent adénopathies) et histoire de la maladie aident à la différenciation

3. Devant une blastose médullaire

Il faut évoquer la phase de réparation des agranulocytoses ou d'une aplasie médullaire : un excès transitoire de myéloblastes et promyélocytes (parfois > 50% du total cellulaire) est possible transitoirement : histoire de la maladie, évolution en quelques jours, absence de corps d'Auer, sont utiles pour avancer.

H. TRAITEMENT

1. SCHEMAS GENERAUX DE TRAITEMENT

Les principes thérapeutiques qui gouvernent le traitement à visée curative des leucémies aiguës myéloblastiques incluent dans la majorité des protocoles une induction, une consolidation, et une intensification ou deuxième consolidation, parfois remplacée par une greffe de moelle

- La cure d'induction visant à l'obtention d'une rémission complète (RC) c'est-à-dire la disparition apparente de tous les signes cliniques de la maladie, le rétablissement d'une activité hématopoïétique normale, la réduction du nombre des cellules leucémiques en dessous du seuil de détection dans le sang, la moelle et les sites extra-médullaires.

Ce traitement est responsable d'une pancytopénie transitoire (aplasie de 3-4 semaines) d'où la nécessité d'une « réanimation hématologique » :

- isolement protecteur (chambre d'isolement...)
 - support transfusionnel
 - support anti-infectieux
 - support nutritionnel
- Le traitement de consolidation a pour objectif l'éradication de la maladie résiduelle. Les chances d'une nouvelle rémission prolongée étant très faibles après rechute, les régimes de consolidation privilégient désormais les traitements intensifs et toxiques de 3 à 4 mois, par rapport à des régimes de maintenance ambulatoire ou traitement d'entretien.
 - L'intensification, en l'absence de greffe, repose sur une chimiothérapie plus lourde que lors de l'induction, responsable d'une aplasie profonde et prolongée exposant à des complications

infectieuses graves et à une mortalité de l'ordre de 5 %. Elle peut être réalisée précocement dès l'obtention de la RC ou après un an de RC.

- Le traitement d'entretien comporte de petites doses de chimiothérapie généralement entrecoupées de reprises du traitement ayant permis l'obtention de la RC mais à doses plus faibles (réinductions), pour une durée totale de 18 à 24 mois. Sa nécessité formelle n'est cependant pas démontrée

2. Les greffes de moelle osseuse

a. L'allogreffe

La greffe allogénique après première rémission complète permet de remplacer les cellules leucémiques résiduelles par la moelle normale d'un donneur HLA compatible. Elle reste le traitement de référence offrant 60 à 70 % de chances de guérison notamment grâce aux progrès réalisés dans la prévention et la prise en charge des complications infectieuses (pneumopathies à cytomégalovirus en particulier) et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

b. L'autogreffe

Le principe est d'administrer un traitement supralétal suivi de réinjection de la moelle du malade prélevée auparavant en rémission complète et cryopréservée. L'avantage par rapport à l'allogreffe est l'absence de conflit immunologique entre le greffon et l'hôte. Par contre il y a absence de réaction immunologique post-greffe et il existe un risque de réinjection de cellules leucémiques résiduelles malgré la « purge » effectuée sur la moelle prélevée.

3. LE TRAITEMENT DES LAM

Les drogues les plus actives dans le traitement des LAM sont la cytarabine et les anthracyclines (daunorubicine, idarubicine) ou dérivés (mitoxantrone, amsacrine).

Pour le traitement d'induction le schéma le plus classique est l'association de cytarabine et d'une anthracycline. L'adjonction d'autres drogues ne modifie pas le taux de RC qui est de 80-85 % chez l'enfant. L'échec du traitement d'induction justifie une deuxième induction de rattrapage qui est parfois efficace.

Les LAM chimioréfractaires représentent environ 10 % des cas et sont gravissimes.

La mortalité en induction est de l'ordre de 3 à 5 %.

La première consolidation est modérée et utilise les mêmes drogues que l'induction souvent associées au VP16, elle comporte souvent de la cytarabine hautes doses associée à l'asparaginase selon le schéma proposé par Capizzi³⁵.

Le traitement d'entretien le plus classique associe la 6-mercaptopurine à des cures mensuelles de cytarabine à petites doses pour une durée totale de 18 à 24 mois.

En parallèle avec ce traitement, il faut mettre en place une prophylaxie cérébro-méningée systématique par voie intra-thécale (methotrexate, corticoïdes...) associée ou pas à une irradiation encéphalique. Cette prévention a permis de diminuer le nombre de rechutes méningées de 50 à 5%³⁶.

4. ET AU MAROC^{37,38} ?

L'activité oncologique pédiatrique au Maroc débute réellement dans les années 80 avec l'ouverture des centres hospitaliers universitaires de Casablanca et Rabat. L'unité casablancaise d'oncologie pédiatrique voit le jour en 1980, celui

de Rabat en 1982 mais dans les premières années, il n'y eut pas de réel traitement à visée curative pour les LAM.

Entre 1983 et 1995, les patients reçurent 2 ou 3 cures de chimiothérapie à base de daunorubicine ou de Doxorubicine associées à de l'aracytine comme dans le protocole CHA. Une rémission complète était obtenue dans 57% des cas et le décès par toxicité du traitement concernait 18,7% des cas³⁸.

Entre 1996 et 2003, une série de patient reçurent 2 cures de chimiothérapie et une cure de cytarabine à haute dose dans le cadre du protocole AML 6.96³⁹. La rémission complète concernait cette fois 69% des patients alors que le taux de décès par toxicité restait identique. La survie sans évènement dans ce groupe était de 28%. Cette amélioration a coïncidé avec la mise à niveau de l'équipement et de la prise en charge globale³⁷.

Depuis 2003, un nouveau protocole, multicentrique (Casablanca, Rabat), de traitement des LAM de l'enfant est mis à l'épreuve: le protocole AML-MA 2003 (Annexe 3).

Ses objectifs sont³⁹ :

- 1- Un taux de RC au moins > 70% après la fin de l'induction (2 cycles)
- 2- Réduire le taux de mortalité d'origine toxique à 10%
- 3- EFS (survie sans évènement) à 5 ans à 40%

Sont inclus, les enfants de moins de 18 ans présentant une LAM de novo⁴⁰.

Sont exclus les LAM 3 et les LAM associées à une myélodysplasie.

Ce protocole prévoit pour la première fois une étude cytogénétique conventionnelle systématique pour tous les patients au diagnostic.

Les résultats préliminaires sur les 27 premiers patients inclus montraient une rémission complète dans 85% des cas et un décès toxique inchangé par rapport aux autres protocoles même si le nouveau protocole est plus intensif³⁷.

I. DEVENIR

1. La rémission complète

Toute leucémie est spontanément létale, et seul un traitement permet d'espérer une correction de cet état.

Avec les protocoles actuels, la rémission complète est souvent obtenue (70% des LAM) mais les rechutes sont fréquentes et seulement 20 à 30 % des patients atteints de LAM à risque standard sont vivants et en rémission complète à 3 ans. C'est pourquoi l'allogreffe est systématiquement envisagée chez les sujets jeunes dès la première rémission ou en cas de forme de mauvais pronostic.

Les critères de rémission complète sont :

- Des critères sanguins : PNN > 1 G/l et plaquettes > 100 G/l.
- Des critères médullaires : moelle de richesse normale et blastes <5%.

Les échecs des traitements se décomposent en décès toxiques – liés à des conséquences du traitement – dans environ 5 à 10 % des cas, en rechutes et en complications infectieuses.

L'incidence des rechutes, chez les enfants non greffés en première RC, reste supérieure à 50 %. Elles s'observent essentiellement dans les 2 ans suivant la RC et il s'agit avant tout de rechutes médullaires.

Les chances de mise en deuxième RC, par des chimiothérapies lourdes incluant la cytarabine à hautes doses, sont de l'ordre de 50 à 60 % mais les survies sont rares en l'absence de greffe.

La survie à 5 ans reste moyenne par rapport aux LAL ainsi que l'indique le tableau suivant.

| Groupes diagnostiques | France ^a (1990-2000) | Europe ^b (1988-1997) | Etats-Unis ^c (1985-1999) | Canada ^d (1994-2003) |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|
| Leucémie | | 73 | 74,4 | 85 |
| LAL | 82 | 79 | 81,8 | 90 |
| LAM | 51,3 | 49 | 41,1 | 67 |

Tableau 3 : Survie à 5 ans chez les enfants atteints de leucémie âgés entre 0 et 14 ans au moment du diagnostic⁴¹

^a Données du Registre National des Hémopathies Malignes

^b Données du projet ACCIS

^c Données du SEER program

^d Données du Canadian Cancer Registry

2. Facteurs pronostiques

Les taux de rémission complète observée après chimiothérapie d'induction sont influencés par des facteurs pronostiques. Cependant ces facteurs n'ont pas d'effet sur la durée de rémission.

Ces facteurs sont moins bien définis qu'au cours des LAL ; on peut cependant retenir les facteurs suivants (tableau 4).

| Facteurs pronostiques ^{42,14} | | Bon pronostic | Mauvais pronostic |
|--|--|-----------------------------|--|
| Facteurs liés au terrain | Age | 2-10 ans | Moins de 2 ans |
| | Race ⁴³ | Blancs | Noirs et hispaniques |
| | Anomalie constitutionnelle ⁵⁰ | Trisomie 21 | |
| | poids ⁵⁰ | Poids moyen | Surpoids ou dénutrition |
| Réponse au traitement ^{b,50} | blastés au début de l'induction 2 | Blastés < 15% | Blastés > 15% |
| Facteurs liés à la maladie | Leucocytes | < 20 000 GB/mm ³ | > 100 000 GB/mm ³ |
| | Type FAB | M1, M2, M3, M4Eo | M0, M5, M6, M7, LAM secondaire |
| | localisations | | neuroméningée cutanée testiculaire |
| | Anomalies moléculaires | | Mutations du gène FTL3 |

Tableau 4: Facteurs pronostiques des LAM autres que la cytogénétique

^b La réponse au traitement est mesurée par la présence ou pas de cellules leucémiques à des périodes définies après induction.

3. Suivi et surveillance

La surveillance à moyen et long terme des enfants traités pour une LAM doit répondre à deux objectifs principaux : dépister les récurrences et assurer une prise en charge appropriée d'éventuelles séquelles des traitements reçus

Elle dépend de la thérapeutique proposée.

En son absence, la surveillance doit être simple par une évaluation clinique et un hémogramme mensuels pendant 6 mois puis tous les 2 mois pendant 1 an puis tous les trimestres pendant 4 ans ou en cas de survenue de signes cliniques évoquant une récurrence. Tout signe fonctionnel rapporté par l'enfant ou ses parents doit être pris en considération, surtout s'il ressemble aux signes initiaux de la maladie.

Les sites des rechutes sont essentiellement la moelle osseuse, les méninges, et les testicules.

Les séquelles dues à la toxicité du traitement peuvent être multiples:

- **Toxicité immédiate et semi-retardée:**

- Digestive : nausées / vomissements.
- Cardiaque due aux anthracyclines, elle est cumulative et dose-dépendante (troubles du rythme...).
- Neurologique centrale (cérébelleuse) et conjonctivale pour l'aracytine à haute dose.

- **Toxicité tardive :** Retard de croissance, puberté précoce, ostéonécrose des têtes fémorales, cataracte, insuffisance cardiaque, stérilité, risque de cancers secondaires.

**III. LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES
DANS LES LEUCEMIES AIGUËS
MYELOIDES DE L'ENFANT ET LEUR
INTERET PRONOSTIQUE**

Le phénomène de leucémogénèse est encore mal compris, il comprendrait plusieurs étapes.

Les études expérimentales faites sur les virus capables d'induire le cancer et l'analyse des bases génétiques et moléculaires du développement du cancer ont permis un grand pas en avant dans la compréhension du développement du cancer chez l'Homme.

La conversion d'une cellule saine en une cellule tumorale est un processus à étapes multiples qui est conditionné par la modification du fonctionnement d'au moins quatre de nos gènes.

Des mutations dans un certain nombre de gènes appelés "proto-oncogènes" les convertissent en oncogènes qui stimulent la prolifération des cellules et inhibent leur différenciation terminale.

La perte, par mutations ou délétions, d'une autre classe de gènes appelés "gènes suppresseurs de tumeurs" ou "anti-oncogènes" permet à la cellule tumorale d'échapper à des verrous de contrôle de la multiplication cellulaire.

D'autres gènes concernés, comme la télomérase, rendent les cellules tumorales immortelles

Ainsi que le suggère l'évolution de la leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë, les mutations pourraient, dans une première étape, affecter principalement les gènes codant pour les protéines tyrosine kinase (ABL), les récepteurs protéines tyrosine kinase (PDGFb-R, FLT-3) ou d'autres protéines actives dans la transduction du signal.

Puis les mêmes processus pourraient engendrer des mutations additionnelles au niveau des gènes codant pour des facteurs de transcription ou des protéines régulatrices telles que AML1-ETO ou PML-RARa, ayant pour conséquence d'empêcher la différenciation et de contribuer à la transformation leucémique⁴⁴.

A. RAPPELS

1. LES ONCOGENES^{45,46}

Les oncogènes ont été classiquement définis comme des gènes, à caractère dominant, qui, lorsqu'ils sont exprimés de façon dérégulée ou lorsque leur structure est altérée, contribuent au phénotype transformé d'une cellule.

Il existe dans toute cellule animale des proto-oncogènes, gènes cellulaires normaux et indispensables qui codent pour des protéines impliquées dans le contrôle normal de la prolifération et de la croissance cellulaire voire de la différenciation.

Ces proto-oncogènes peuvent être activés en oncogènes et acquérir ainsi le pouvoir de transformer une cellule normale en cellule maligne. Cette activation peut résulter de leur passage dans un rétrovirus, on parle d'oncogène viral *v-onc*, ou de mutations occasionnées par des agents de l'environnement, il s'agit des oncogènes cellulaires activés *c-onc* (par exemple *c-myc*, *c-ras*, *c-sis*, *c-fos*...)

Ces oncogènes, activés dans la cellule à partir des proto-oncogènes internes ou apportés par un virus, agissent sur un mode dominant, c'est-à-dire qu'ils s'imposent à tout partenaire non activé, en l'occurrence le proto-oncogène normal.

À l'inverse des oncogènes qui stimulent la prolifération cellulaire, il existe des gènes suppresseurs qui la freinent⁴⁷.

Parmi les gènes mutés aux cours des LAM :

- les gènes de la famille ras : ce sont des proto-oncogènes. Le gène le plus souvent impliqué dans les LAM est le N-ras. Les mutations des gènes

ras observées dans les LAM sont plus fréquentes chez l'enfant chez lequel on estime leur fréquence à 15 %⁴⁸.

- le gène Rb : gène du rétinoblastome, c'est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras long du chromosome 13. Il code pour une phosphoprotéine nucléaire qui intervient dans le contrôle du cycle cellulaire. Les deux copies du gène sont altérées dans 10 à 30 % des LA de tout type mais en particulier les LAM4 et les LAM5⁴⁹.
- le gène WT1 : c'est également un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 11 et dont la délétion est impliquée dans le néphroblastome héréditaire. Des anomalies de ce gène seraient présentes dans 20 % des LAM⁵⁰.

2. LES FACTEURS DE TRANSCRIPTION⁵¹

Egalement appelés transactivateurs, ce sont des protéines nucléaires qui régulent l'expression des gènes, soit qu'elles activent, soit qu'elles inhibent la transcription. Plusieurs facteurs de transcription agissent en reconnaissant directement des séquences cis-régulatrices au niveau des régions promotrices des gènes. Cependant, la liaison à l'ADN n'est pas toujours requise pour l'action d'un facteur de transcription. Un facteur de transcription peut ainsi reconnaître un autre facteur de transcription qui lui lie l'ADN directement, ou bien reconnaître directement l'ARN polymérase.

Les facteurs de transcription dits *trans*-régulateurs sont des protéines particulières produites par d'autres gènes. Ces protéines présentent des caractéristiques structurales communes, avec au minimum deux domaines:

- Un domaine de fixation à l'ADN : Des motifs structuraux particuliers ont été décrits avec les homéodomains, les domaines dits à " doigts de zinc ", les glissières à leucine.
- Un autre domaine, dit d'action sur la transcription avec différents types de domaines d'activation de la transcription
- Certains facteurs trans-régulateurs possèdent un troisième domaine qui permet de fixer un élément annexe permettant de réaliser l'action d'un message extérieur à la cellule, comme un message hormonal.

Plusieurs familles de facteurs de transcription ont été ainsi définies selon les domaines de liaison à l'ADN utilisés :

- La famille Hélice-Tour-Hélice

Egalement appelée famille à homéodomaine, ses protéines sont le produit de gènes à homéoboîte ou gènes homéotiques impliqués dans le développement. Il s'agit de protéines très conservées au cours de l'évolution constituées d'une structure de type « hélice-tour-hélice » qui se lie à l'ADN et à des séquences activatrices ou inhibitrices.

- La famille de protéines à doigts de zinc

Ce type de protéines comporte des éléments répétitifs avec une forme de doigts de gant (Figure 4).

Le motif à doigts de zinc comprend le domaine de liaison à l'ADN. Ces protéines tirent leur nom de leur structure, dans laquelle un groupe d'acides aminés conservés lie un ion de zinc. Deux sous-familles de ces protéines sont connues : la famille classique à doigts de zinc et la famille des récepteurs nucléaires.

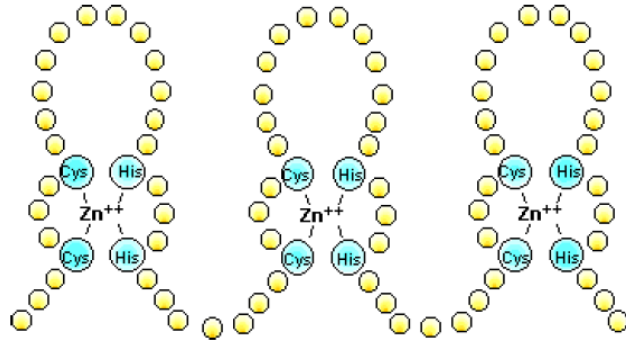


Figure 4: une série de trois doigts de zinc (exemple du facteur SP1) ⁵²

- La famille des facteurs à glissière à leucine

Les protéines avec glissière à leucine se fixent à l'ADN sous forme de dimères. Les glissières peuvent être utilisés pour former aussi bien des homo- ou des hétéro- dimères.

- La famille Hélice-Boucle-Hélice

Le motif Hélice-Boucle-Hélice ou Helix-Loop-Helix en anglais (HLH) a été identifié sur quelques protéines régulatrices du développement et des gènes eucaryotes qui codent pour des protéines qui lient l'ADN. Les protéines contenant ce domaine ont en commun un motif de 40-50 acides aminés comportant deux hélices alpha séparées par une région de longueur différente en forme de boucle. Certains oncogènes impliqués dans les leucémies aiguës, notamment c-myc et E2A contiennent ce motif.

B. LEUCEMIES AIGÜES MYELOBLASTIQUES ET ANOMALIES CHROMOSOMIQUES

Toutes les anomalies n'ont pas la même importance du point de vue de leur signification pathogène. Certaines anomalies représentent un événement primaire, d'autres un événement secondaire³⁵.

Les anomalies primaires sont supposées être essentielles dans la genèse de la tumeur ; en général elles consistent en anomalies uniques, s'observent à un stade précoce de la maladie et sont spécifiquement associées au type de leucémie.

Les anomalies secondaires représentent des mutations additionnelles qui peuvent être présentes au diagnostic ou acquises au cours de l'évolution de la maladie. Bien que les cellules cancéreuses soient généralement instables génétiquement, et par conséquent favorables à la genèse d'événements secondaires, la plupart des anomalies additionnelles ne sont pas aléatoires.

Ainsi, dans les leucémies aiguës myéloïdes, $del(9q)$ et $-Y$ s'associent fréquemment à $t(8;21)$, $+8$ à $t(15;17)$, $+22$ à $inv(16)/t(16;16)$ et $-7/del(7q)$ à $inv(3)/t(3;3)$.

Les anomalies chromosomiques sont de deux types : les aberrations équilibrées, principalement les translocations et les inversions, caractérisées par un réarrangement génétique n'entraînant pas un gain ou une perte visible de matériel chromosomique, et les aberrations non équilibrées dues à un gain ou à une perte de chromosomes partiels ou entiers.

Ces anomalies peuvent être aléatoires non corrélées avec un type cytologique ou non aléatoires corrélées avec le type cytologique.

1. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES CORRELEES AVEC LE TYPE CYTOLOGIQUE

Certaines anomalies chromosomiques sont plus ou moins spécifiquement associées à un type cytologique de la classification FAB. Leur présence peut être prédictive du devenir de l'enfant comme le montrent différentes études internationales mais sans certitude ainsi que l'illustrent certains des cas cliniques du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat.

a. LAM 0

Une étude récente publiée en 2001⁵³, analyse de manière rétrospective les caractéristiques cliniques, cytologiques, immuno-phénotypiques et cytogénétiques au diagnostic de 241 patients atteints de LAM0, recrutés entre 1986 et 1999 dans plusieurs pays européens. Elle comprend 58 enfants de 0 à 15 ans, 36 d'entre eux ont bénéficié d'un caryotype.

L'étude de ces caryotypes met en évidence une fréquence des caryotypes proches de la tétraploïdie plus élevée que dans les autres LAM et cette anomalie serait donc préférentiellement rencontrée dans les LAM0. Les chromosomes les plus souvent impliqués dans les anomalies étaient : le 5 (5q- ou - 5), le 7 (- 7), le 8 (+ 8) et le 11 (remaniement 11q23)⁵³.

Par contre il n'y aurait pas de différence significative de survie entre les patients ayant un caryotype normal et ceux ayant un caryotype anormal, ni entre les différents groupes d'anomalies avec une survie moyenne pédiatrique de 20 mois.

Une étude du CHU de Caen publiée en 2007⁵⁴, confirme qu'aucune anomalie génétique spécifique des LAM0 n'a encore été découverte mais que certaines

sont plus fréquentes dans ce type de pathologie (trisomies 8 et 13, monosomies 5 et 7, anomalies du chromosome 11). Le devenir clinique des patients serait particulièrement sombre avec une mortalité à 1 an supérieure à 50 %.

Les études s'accordent donc sur l'absence d'anomalies spécifiques, sur les chromosomes les plus souvent concernés par des remaniements (5, 7, 8 et 11) et sur le pronostic défavorable de ce type cytologique.

L'encadré 1 présente un cas de LAM 0 dans lequel on retrouve l'hyperploïdie soulignée par la première étude mais dont l'issue reste favorable 2 ans après la fin de traitement.

Nous rapportons en illustration, le cas de la petite S.A diagnostiquée porteuse d'une LAM0 en janvier 2006. Elle était alors âgée de 14 ans et ne rapportait aucun antécédent pathologique notable. Le diagnostic de LAM a été évoqué devant un syndrome anémique persistant, une NFS réalisée trouvait :

Globules blancs (GB) : 8260 éléments/mm³ (élmt/mm³) dont 12% de polynucléaires neutrophiles (PNN), 13% de lymphocytes et 75% de blastes

Hémoglobine (Hb) : 6,3g/dl, CCMH : 35, VGM : 82,4

Plaquettes (Plqt) : 43000 élmt/mm³

Le myélogramme réalisé est revenu en faveur d'une leucémie aiguë inclassable, MPO-, avec des marqueurs mégacaryocytaires (CD61 et CD41) et concluait à une LAM0.

L'enfant a bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique qui n'a pas mis en évidence d'anomalie aggravante.

Par ailleurs un typage HLA a été réalisé sur ses 2 frères et sa sœur en vue d'une éventuelle greffe.

Elle a reçu une première chimiothérapie d'induction conforme au protocole AML-MA 2003.

Le myélogramme de J15 révélait un sang médullaire très dilué et faiblement cellularisé, pas de mégacaryocytes, 19% de PNN, 53% de lymphocytes et 28% de blastes.

Le myélogramme de J30 montrait une moelle riche, des mégacaryocytes présents, une lignée érythrocytaire à 24% et granulocytaire à 40%, 11% de lymphocytes et 25% de blastes.

La patiente a alors bénéficié d'une seconde cure d'induction. Le myélogramme de contrôle met alors en évidence une REMISSION COMPLETE.

Après une cure de consolidation, la patiente a été prise en charge en Espagne.

Les dernières nouvelles datent de janvier 2007 soit un recul de 1 an.

Le caryotype réalisé au début du traitement était comme suit :

- mitoses normales (6/20)

- monosomie 12 en mosaïque (3/20)

- hyperploïdie (8/20)

- hyperploïdie (6/20)

→ **Formule chromosomique : 46, XX/89-93(2N), XXXX/39-45, XX,-12(cp)**

Encadré 1 : Cas de LAM 0 avec une survie prolongée par rapport aux statistiques

b. LAM 1

Il n'y a pas jusqu'à présent d'anomalie chromosomique spécifique de ce groupe mise en évidence. Les caryotypes des patients sont soit normaux soit siège de nombreuses anomalies aléatoires de nombre et de structure. Dans ce dernier cas le pronostic est mauvais ainsi que l'illustre le cas clinique suivant.

Cependant, ce cas présente, indépendamment des anomalies de nombre, d'autres facteurs de mauvais pronostic au diagnostic à savoir l'hyperleucocytose et la présence de blastes dans le liquide céphalo-rachidien.

Nous rapportons le cas de la petite B.H, 13 ans, suivie depuis avril 2006 pour une LAM1 découverte dans le bilan de douleurs osseuses au long cours.

La NFS initiale était comme suit :

GB : 216 000 élmt/mm³ dont 1% de PNN, 4% de lymphocytes et 96% de blastes

Hb : 7,2g/dl ; CCMH : 31,6 ; VGM : 85

Plqt : 25 000 élmt/mm³

Le bilan initial mettait en évidence, en plus de l'hyperleucocytose, la présence de blastes dans le LCR.

La patiente a bénéficié du protocole AML-MA 2003 avec hyperhydratation initiale.

Le myélogramme de J15 montrait un aspect de moelle en aplasie post-thérapeutique.

Le myélogramme de J30 montrait une moelle de rémission complète.

Le suivi post-thérapeutique a révélé, 5 mois après la fin du traitement, une rechute médullaire de sa LAM avec au myélogramme 97% de blastes.

Le caryotype initial notait :

- des mitoses normales (7/24)

- une monosomie 11 (6/24)

- une hypodiploidie (11/24)

→ formule chromosomique : 46,XX/37-45, XX,-11

Encadré 2 : cas de LAM 1 avec anomalies de nombre et pronostic défavorable

c. LAM 2⁶⁰

La première anomalie spécifique a été décrite par J. Rowley en 1973 ; il s'agit d'une translocation équilibrée entre les chromosomes 8 et 21, t(8;21)(q22;q22) (figure 5, image 6) présente dans 6-19% des LAM de l'enfant et représentant 40% des anomalies retrouvées dans les LAM 2. Cette anomalie serait à l'origine de plus de décès en RC et de rechutes que chez l'adulte⁶⁴ mais le pronostic est globalement bon.

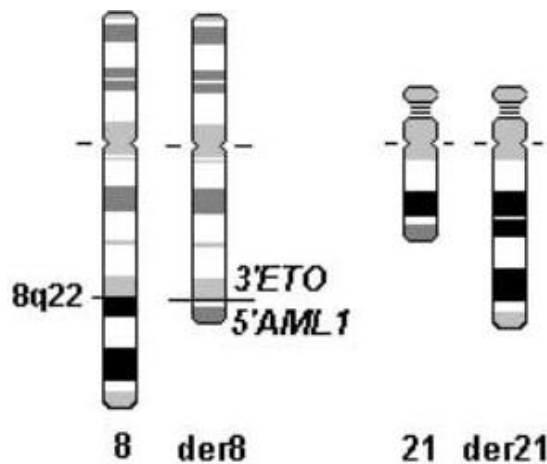


Figure 5 : Schéma de la t(8 ;21)5q22 ;q22)

Cette anomalie est à l'origine d'un gène chimérique qui combine le gène ETO (chromosome 8) au gène AML 1 (chromosome 21). Le premier présente des motifs en doigt de zinc ; le second possède des homologies de séquence avec un gène de segmentation de la Drosophile.

Dans 75% des cas il existe d'autres anomalies chromosomiques associées dont les plus fréquentes sont la perte d'un chromosome sexuel, la délétion interstitielle du bras long du chromosome 9 et la trisomie 8⁵⁵.

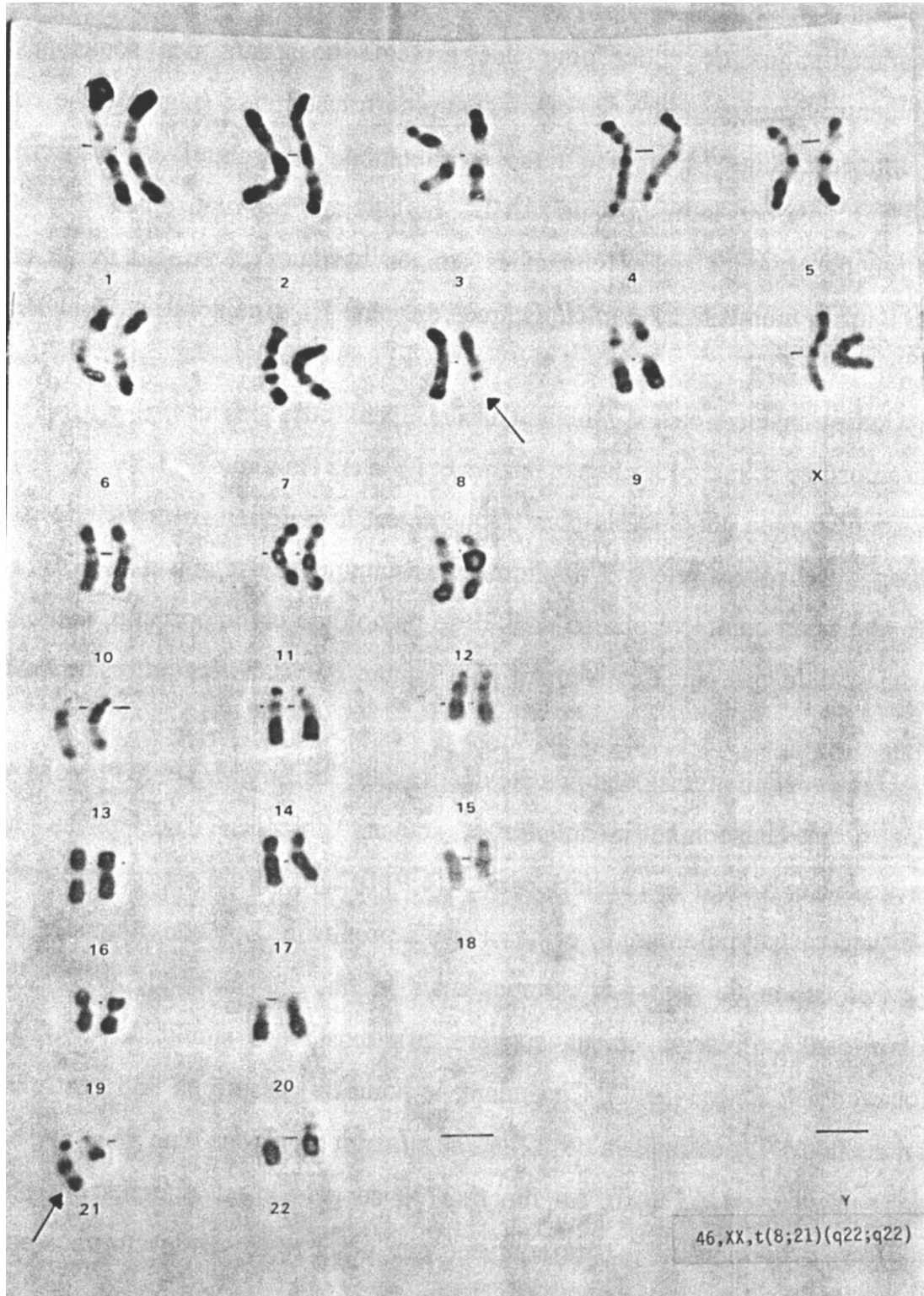


image 6 : caryotype montrant une t(8;21)(q22;q22)

L'encadré 3 présente un cas de LAM 2 avec des anomalies typiques de ce type cytologique et dont l'issue confirme les bonnes évolutions observées dans la littérature.

Nous retenons l'exemple du jeune K.D, 10 ans au moment du diagnostic de LAM2 en mai 2006. Devant un syndrome anémique et un syndrome infectieux persistants, une NFS a été réalisée objectivant :

GB : 35520 élmt/mm³ dont 4% de PNN, 9% de lymphocytes, 2% de monocytes et 85% de blastes.

Hb : 4,2d/dl

Plqt : 36000 élmt/mm³

Le bilan pré-thérapeutique étant sans particularité, l'enfant a reçu une première cure d'induction selon le protocole AML-MA 2003. Les myélogrammes de J15 et J30 mettant en évidence une rémission complète, il a bénéficié d'une seconde cure d'induction.

Puis l'enfant a été prévu pour une cure de consolidation mais devant la non disponibilité de l'aracytine à haute dose, il a reçu une première cure VIC puis une seconde avant de recevoir la cure de consolidation protocolaire.

Un nouveau myélogramme confirmant la rémission complète, il a reçu une seconde cure de consolidation en octobre 2006.

Il est suivi depuis, l'évolution est sans évènement notable 2 ans après la fin du traitement.

Le caryotype révélait l'existence de 3 clones avec les anomalies suivantes :

- **t(8 ;21) (12/20)**

- **del 9q**

- **mitoses sans t(8 ;21)**

- **hypodiploidie**

→ **Formule chromosomique :**

44-46,XY,t(8 ;21)(q22 ;q22)/,40-46,XY,t(8 ;21)(q22 ;q22), del(9q)/45-46,XY

Encadré 3 : Cas de LAM2 avec anomalies cytogénétiques typiques de bon pronostic

Une seconde translocation a été décrite dans les LAM2 et les LAM 4, associée à une basophilie médullaire et souvent précédée d'une dysmyélopoïèse. Il s'agit de la translocation t(6;9) (p23;q34) (Image 7). Elle est rare (moins de 2% des LAM à caryotype anormal) et de mauvais pronostic.

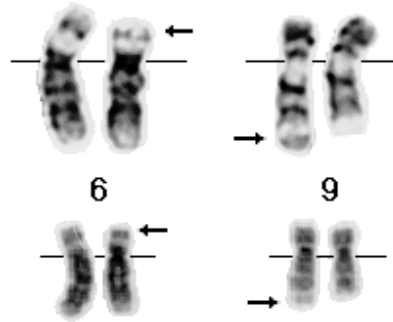


Image 7 : Extrait de caryotype avec t(6;9) (p23;q34)

Il est à noter que la translocation intéresse la bande 9q34 également impliquée dans la translocation t(9 ;22)(q34 ;q11). Le résultat de cette anomalie est un gène chimérique dek/can qui conduit à la synthèse d'une protéine de localisation nucléaire qui pourrait être un facteur de transcription⁴².

Par ailleurs, la t(9 ;22)(q34 ;q11) (Figure 6) plus connue en association avec la LMC est également retrouvée dans 3% des LAM 1 et 2 et dans 1% des LAM de l'enfant avec un mauvais pronostic.

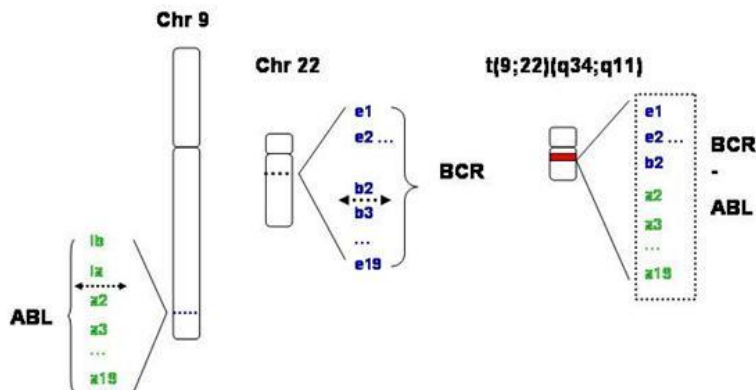


Figure 6 : schéma de chromosomes montrant la t(9 ;22)(q34 ;q11)

d. LAM 3

Grâce à une sonde spécifique s'hybridant au niveau des points de cassure des chromosomes 15 et 17, La translocation $t(15;17)(q22;q12-21)$ (Image 8, Figure 7) a été mise en évidence dans près de 100% des LAM 3 ainsi que dans les variantes M3 et les LAM 3 à caryotype normal⁵⁶.

Figure 7 : Schéma de la $t(15,17)(q22;q12-21)$

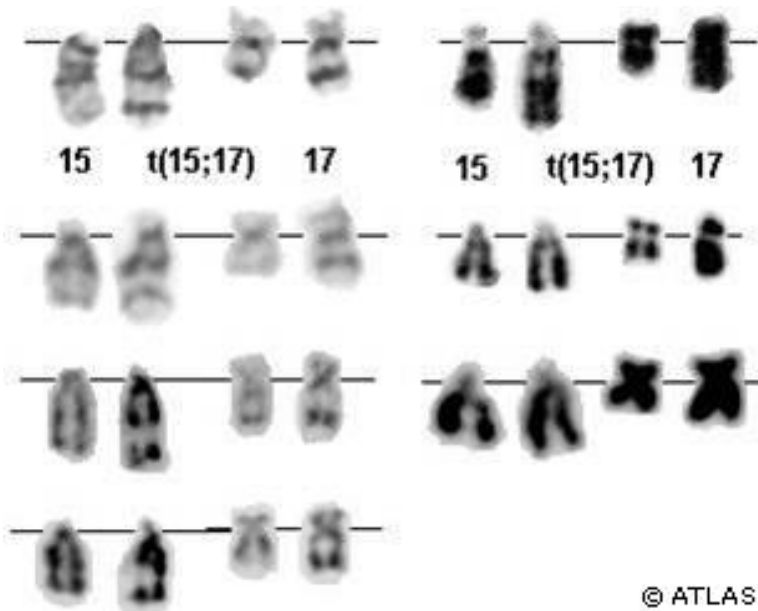
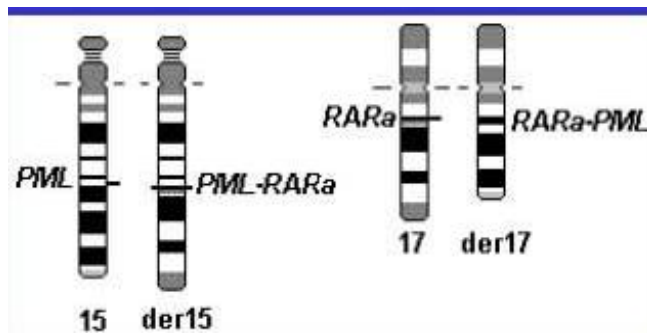


Image 8 : translocation $t(15;17)(q22;q12-21)$

© ATLAS

Cette anomalie intéresse les gènes PML (15q22) et RARA (17q12) (Retinoic acid receptor, alpha), facteur de transcription impliqué dans la maturation des cellules hématopoïétiques.

Cette anomalie est considérée comme facteur de bon pronostic de par sa sensibilité à l'acide transrétinoïque : la rémission complète est obtenue dans 80-90% des cas.

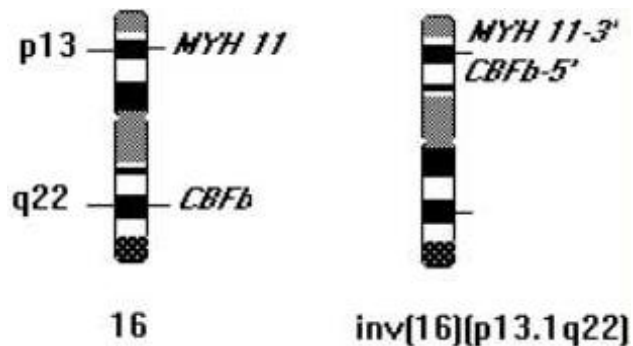
Dans un tiers de ces leucémies on trouve également une trisomie 8, parfois une del(7q) ou une del(9q) sans que ces anomalies additionnelles soient facteur de mauvais pronostic⁵⁷.

e. LAM 4

La LAM 4 Eo est un sous-groupe des LAM 4 dont il représente 20% des formes ; il associe à la composante myélomonocytaire une éosinophilie médullaire anormale.

Sur le plan cytogénétique il est associé à des anomalies de la bande q22 du chromosome 16 ; notamment l'inv(16) (p13;q22) (Image 9, Figure 8) et t(16;16) (p13;q22).

Figure 8 : schéma de l'inv(16)(p13.1q22)



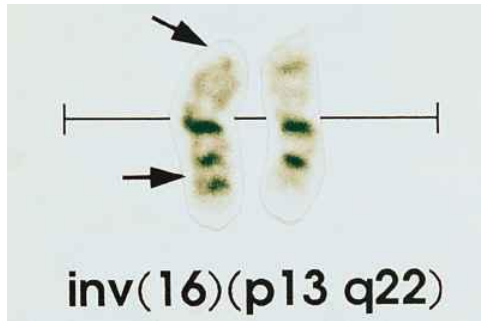


image 9: extrait de caryotype montrant l'inv(16)(p13;q22)

La moitié des réarrangements du chromosome 16 est associée à des anomalies secondaires : trisomie 8,21 et 22.

Les remaniements intéressent le gène CBFβ (16q22), facteur de transcription de la cellule T et sont considérés comme de bon pronostic avec une médiane de survie de 5 ans.

f. LAM 5

On retrouve dans ce type de LAM des anomalies impliquant la région 11q23 (Figure 9) et par delà le gène MLL (mixed lineage leukemia ou myeloid/lymphoid leukemia gene). Les translocations de cette région sont présentes dans 50% des LAM 5. Une trentaine de partenaires chromosomiques sont connus, dont 6q27, 9p21, 19p13, Xp13, 1q21, 10q12, 17q21.q25...⁵⁸

25% des cas retrouvés de cette anomalie concernaient des nourrissons.

Les patients présentant un réarrangement MLL auraient un pronostic intermédiaire pour certains auteurs, mauvais pour d'autres.

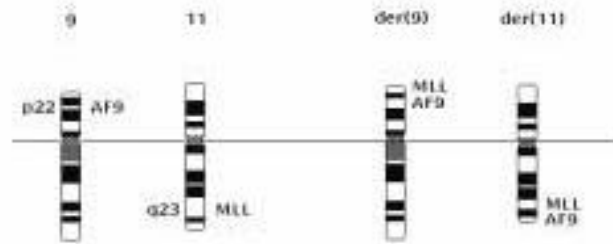


Figure 9 : schéma et extrait de caryotype montrant la $t(9;11)(q22;q23)$



g. LAM 6

Bien qu'il n'y ait pas d'anomalies chromosomiques spécifiques dans ce type de leucémie aiguë, les cellules leucémiques présentent des anomalies chromosomiques multiples et complexes avec la présence de marqueurs d'anneaux et de fragments chromosomiques. Certains chromosomes sont plus fréquemment impliqués : le 5, 7, 8 et 17.

Le taux de rémission complète est important mais la rechute est souvent précoce et la durée de survie brève notamment si des anomalies des chromosomes 5 (délétion de la bande 5q31) et 7 (régions 7q22-31 et 7q32-34) ont été observées au diagnostic.

h. LAM 7

On retrouve une translocation entre les chromosomes 1 et 22 $t(1;22)(p13;q13)$ dans 0% à 3% des LAM pédiatriques et dans 70 à 100% des LAM7 du nourrisson⁵⁹.

Des translocations et inversions du bras long du chromosome 3 au niveau de la bande q21 ont été décrites. Les plus fréquentes sont les translocations $t(3;3)(q21;q26)$; $t(1;3)(p36;q21)$ et l'inversion $inv(3)(q21q26)$.

Des anomalies secondaires sont également décrites notamment la monosomie 7 et la délétion 7q (image 10).

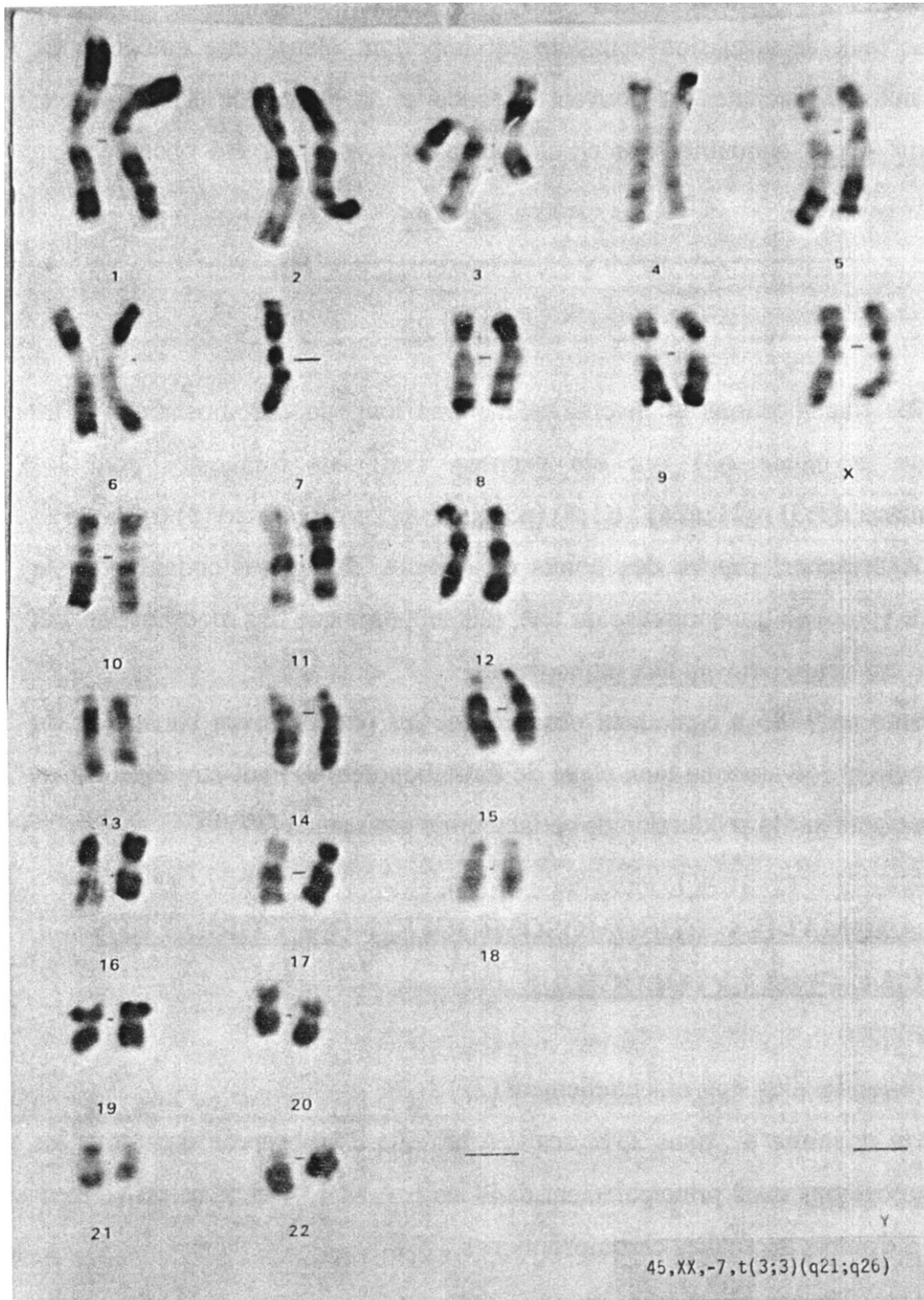


image 10 : Caryotype montrant une t(3 ;3)(q21 ;q26) et une délétion 7, caractéristiques d'une LAM 7

i. Récapitulatif

Le tableau suivant résume les principales anomalies répertoriées en corrélation avec le type cytologique.

| Type FAB | Nom commun | Anomalie cytogénétique prédominante | Anomalie additionnelle |
|----------|-------------------------------------|---|------------------------------|
| M0 | Indifférenciée | -7, +8, -X, -Y | |
| M1 | Myéloblastique sans différenciation | t(9,22) rare | |
| M2 | Myéloblastique avec différenciation | t(8;21)(q22; q22) t(6;9)(p23; 34) | -X, del(9q), +8 |
| M3 | Promyélocytaire | t(15;17)(q22; q12-21) | + 8,del(7q), del(9q) |
| M3 var | Promyélocytaire variante | t(15;17)(q24;q21) | |
| M4 | Myélomonocytaire | | |
| M4Eo | Myélomonocytaire avec éosinophilie | inv(16)(p 13;q22) | + 8, +21, + 22 |
| M5a | Monoblastique sans différenciation | anomalie impliquant la bande 11q23 | |
| M5b | Monoblastique avec différenciation | anomalie impliquant la bande 11q23 | |
| M6 | Erythroleucémie | Anomalies complexes des chromosomes 5, 7, 8 et 17 | Anomalies chromosomes 5 et 7 |
| M7 | Mégacaryoblastique | t(1;22)(p 13;q13) trisomie 21 | |

Tableau 5 : Récapitulatif des corrélations cytogénétiques et cytologiques des LAM.

2. ANOMALIES CHROMOSOMIQUES NON CORRELEES AVEC LE TYPE CYTOLOGIQUE

Il s'agit surtout d'anomalies de nombre qui peuvent survenir en association avec tous les types de LAM:

a) Les trisomies :

Identifiées dans 10 % des LAM avec anomalies cytogénétiques, les trisomies isolées comme les trisomies 8 qui sont retrouvées dans 10-15% des LAM (Image 11), 11, 13 et 21 représentent un facteur pronostique indépendant, mauvais en première rémission⁶⁰. D'autres trisomies dont les trisomies 4, 14, 15, 19 et 22 sont rencontrées.

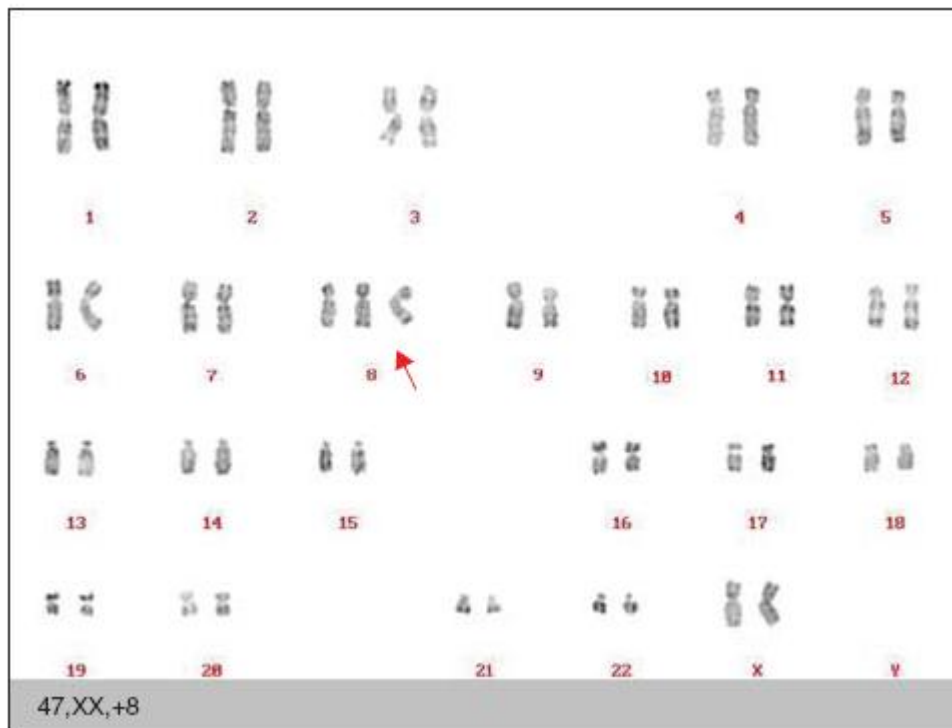


Image 11 : caryotype mettant en évidence une trisomie 8

L'encadré 4 présente un cas de LAM7 avec de multiples trisomies au diagnostic, un contrôle du caryotype lors de la mise en première rémission aurait été intéressant pour vérifier la disparition de ses trisomies dont la persistance en première rémission serait de mauvais pronostic⁶¹.

Nous présentons, le cas de la petite B.A diagnostiquée porteuse de LAM 7 en janvier 2005 à l'âge de 2 ans ½. Elle présentait à l'admission un syndrome hémorragique et un syndrome infectieux.

Le bilan pré-thérapeutique réalisé, elle a bénéficié d'une première cure d'induction dans le cadre du protocole AML-MA 2003.

Les myélogrammes de contrôle de J15 et J30 ont été sans résultat à plusieurs reprises (ponctions blanches), et la deuxième cure d'induction a été mise en route sans idée sur le statut de la maladie.

Un myélogramme réalisé à J21 de la deuxième induction est revenu avec 7% de blastes à priori significatifs de rémission complète.

Par la suite, dans le cadre de la suite du protocole, elle a bénéficié de deux cycles de consolidation avec, entre les deux, un myélogramme révélant la présence de 10% de blastes.

Depuis la fin du protocole en avril 2005, l'enfant a été suivie régulièrement, a été vue dernièrement en novembre 2008 et va bien avec un recul de 3 ans ½.

Le caryotype initial révélait :

- **une trisomie 1**
 - **une trisomie 5**
 - **une trisomie 7**
 - **une monosomie 13**
 - **une hypoploidie**
 - **une hyperloidie**
- **Formule chromosomique : 39-51,XX,+1,+5,+7,-13(cp)**

Encadré 4 : Cas de LAM 7 avec au caryotype de multiples trisomies

b) Les monosomies :

Elles peuvent être soit des délétions complètes du bras long ou du bras court d'un chromosome ou des délétions partielles : les chromosomes dicentriques entrent dans ce cadre.

Les délétions les plus fréquentes sont les délétions intéressant les chromosomes 5 et 7.

- La monosomie 7 et la délétion 7q : souvent présentes dans les LAM 4 et 7 notamment secondaires. Elles semblent en relation étroite avec une incidence élevée d'infections fébriles en raison d'un trouble du chimiotactisme (image 10).
- La monosomie 5 et la délétion 5q : rarement isolées et souvent secondaires. Présentes notamment dans les LAM 1, 2 et 6.

3. Récapitulatif

De nombreuses anomalies clonales ont été répertoriées jusqu'à présent grâce aux grandes séries publiées.

Certaines sont récurrentes, le plus souvent isolées et équilibrées, rarement décrites dans d'autres hémopathies malignes et correspondent aux anomalies dites primaires. On y dénombre surtout des anomalies de structure dont les plus fréquentes sont la $t(8 ;21)$, l' $inv(16)$ et la $t(15 ;17)$ et les anomalies de nombre, la plus fréquente étant la trisomie 8 mais aussi les monosomie 7 et 5.

Les anomalies secondaires sont définies par la présence d'au moins 2 anomalies chromosomiques dans le même clone. Elles comprennent fréquemment des anomalies déséquilibrées notamment la trisomie 8, $der(16)$, $t(1 ;16)$, monosomie 7, $del(7q)$.

Ces anomalies peuvent être plus ou moins fréquentes (Figure 10) ; certaines sont très évocatrices d'un type cytologique comme la $t(8 ;21)$ (q22;q22) avec la LAM 2 ou les anomalies de la bande 11q23 dans la LAM 5 , d'autres sont retrouvées de façon non spécifique et concernent souvent les chromosomes 5 et 7.

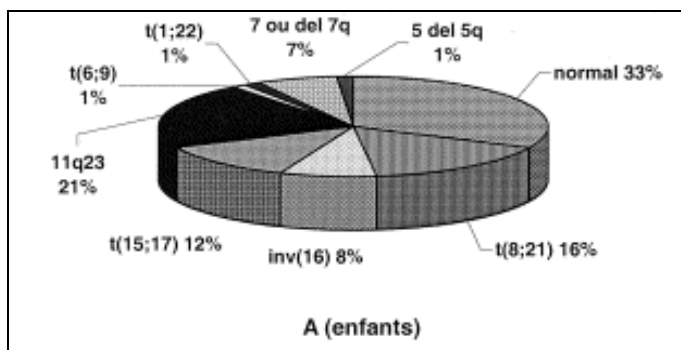


Figure 10: Diversité génétique des LAM ; répartition et fréquence des anomalies répertoriées chez l'enfant⁶¹

4. VALEUR PRONOSTIQUE DES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES⁴³

Le caryotype est le facteur pronostique le plus important comme le démontrent plusieurs études avec différents protocoles thérapeutiques (BGMT 87, MRC AML 10, POG 8821, SWOG/ECOG, CALGB 84 61). En effet, des anomalies clonales sont retrouvées chez 80% des enfants atteints de LAM⁶². Les anomalies chromosomiques mises en évidence sont un facteur indépendant de bon ou mauvais pronostic.

Les études cytogénétiques effectuées au cours de ces protocoles thérapeutiques et notamment l'expérience du groupe MRC portant sur plus de 1 600 LAM ont relevé des différences dans la durée de survie des patients en fonction des anomalies génétiques qu'ils présentaient ainsi que le montre le diagramme suivant (Figure 11).

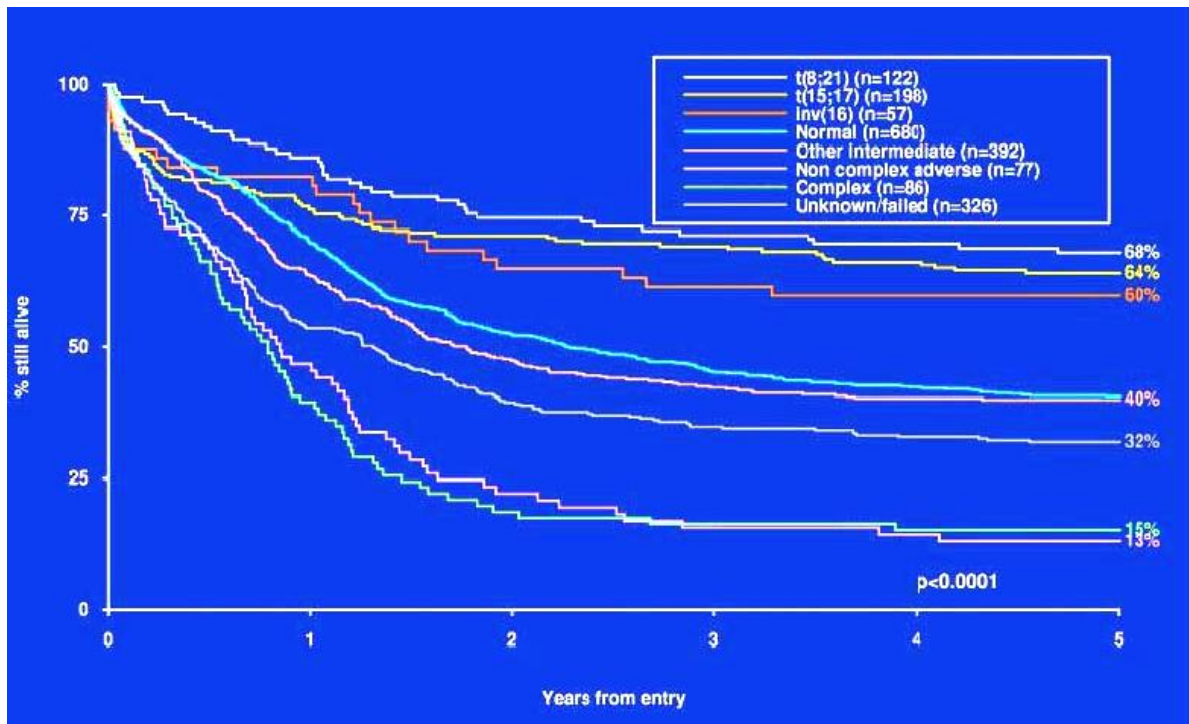


Figure 11 : Impact du caryotype sur le devenir d'enfants et de jeunes adultes atteints de LAM (MRC AML 10, n=1,612)⁶³

Ce diagramme met en lumière le pourcentage de survivants à 5 ans en fonction des anomalies chromosomiques au diagnostic. Trois groupes se démarquent :

- Un groupe avec un taux de survie « élevé » de 60 à 68% à 5 ans comprenant les patients présentant une t(15 ;17), une inv(16) ou une t(8 ;21),
- un groupe avec un taux de survie « bas » comprenant les patients à caryotype complexe
- et un groupe intermédiaire hétérogène avec une survie intermédiaire.

Ces anomalies peuvent ainsi être regroupées et permettent de dégager des groupes pronostiques reliant survie et anomalies cytogénétiques. Ces groupes sont au nombre de trois : groupe de bon pronostic, mauvais pronostic et pronostic intermédiaire (Figure 12).

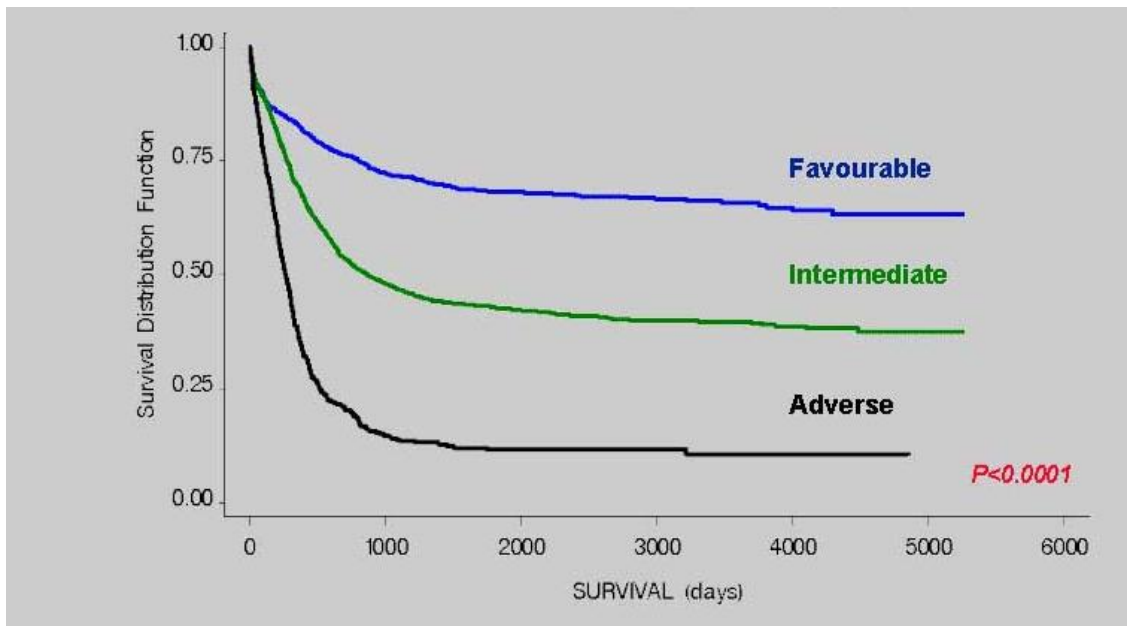


Figure 12 : survie globale par groupe de risque (MRC AML 10)⁶⁵

Les anomalies génétiques prises en compte dans cette répartition en groupes pronostiques et leur répartition peuvent varier en fonction des essais cliniques mais certaines sont retrouvées dans plusieurs études (Tableau 6) avec le même impact sur la survie et confirment ainsi l'intérêt de cette classification.

| Pronostic | BGMT 87 n = 201 E/A [4] | MRC AML 10 n = 1612 E/A [18] | POG 8821 n = 470 E [5] | SWOG/ECOG n = 609 A [24] | CALGB 8461 n = 1213 A [6] |
|----------------------|--|---|--|--|--|
| Bon | t(8;21) t(15;17) inv 16/ t(16 ;16) | t(8;21) t(15;17) inv16/ t(16 ;16) | t(8;21) inv(16)/ t(16 ;16) Normal | t(8;21) isolée t(15;17) isolée inv(16)/t(16 ;16) | t(8;21) t(15;17)(exclu) inv(16)/ t(16 ;16) |
| Intermédiaire | Normal +8 Autres anomalies numériques | Normal +8 del(7q) del(9q) 11q23 +21 +22 Autres anomalies numériques et de structures | t(9 ;11) | Normal -Y +6 +8 del(12p) | Normal -Y del(5q) t(6 ;9) t(6 ;11) del(7q)/-7 +8 isolé ou avec 1 anomalie del(9q) +11 del(11q) t(11 ;19) +13 del(20q) +21 |
| Mauvais | Complexe ≥ 3 anomalies chez l'adulte del(5q)/-5 del(7q) /-7 11q23 t(9 ;22) | Complexe ≥ 5 anomalies 3q anomalies del(5q)/-5 -7 | Complexe ≥ 3 anomalies t(15 ;17) 11q23 | Complexe ≥ 3 anomalies inv(3q) -5/del(5q) -7/del(7q) t(6;9), t(9;22) del(9q), 11q23 del(17p) 20q 21q | Complexe ≥ 3 anomalies Inv(3) or t(3 ;3) del or t(12p) |

Tableau 6 : Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques des LAM selon différents protocoles⁶¹

Par ailleurs ces anomalies cytogénétiques peuvent être uniques ou multiples dans un même clone avec une signification pronostique variable comme reflété par la figure 13.

Ainsi les anomalies dites de bon pronostic qu'elles soient seules ou associées à des anomalies considérées comme de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic restent prédictrices d'un taux survie supérieur (plus de 60%) à celui des anomalies de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic que ces dernières soient seules ou associées.

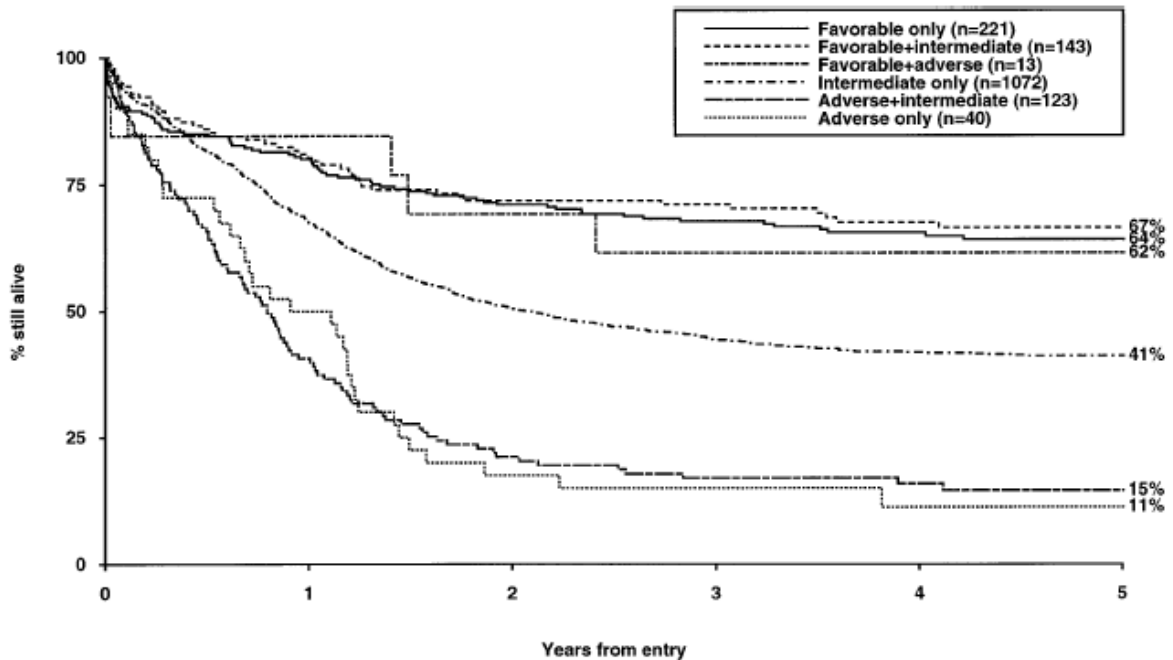


Figure 13 : influence des anomalies multiples sur le pronostic des LAM⁶⁵

a. LAM de pronostic favorable

Les LAM de pronostic favorable comptent le taux le plus élevé de rémission complète et les survies les plus longues.

Elles incluent la t(8;21) et l'inversion du chromosome 16 inv(16)/t(16 ;16). Ces 2 translocations provoquent le réarrangement du même facteur de transcription, le «Core Binding Factor» (CBF) qui intervient dans la régulation de l'hématopoïèse.

Ces aberrations chromosomiques activeraient une voie leucémogène commune rendant les cellules leucémiques plus sensibles à la chimiothérapie conventionnelle notamment l'aracytine.

La 3^{me} anomalie la plus fréquente dans ce groupe concerne la leucémie promyélocytaire avec la translocation entre les chromosomes 15 et 17 ou t(15;17). Cette translocation est à l'origine de la sensibilité de la très grande majorité de ces LAM à l'acide trans rétinoïque qui associé à une chimiothérapie conventionnelle permet d'obtenir un taux de RC supérieur à 90%.

Dans la nouvelle classification, ces formes de leucémie font partie des leucémies à anomalies génétiques récurrentes.

La survie dans ce groupe pronostique serait de 50-60% à 5 ans tous patients confondus avec le protocole MRC AML 10⁶³ (figure 14) et atteindrait 71% pour les enfants⁶⁴

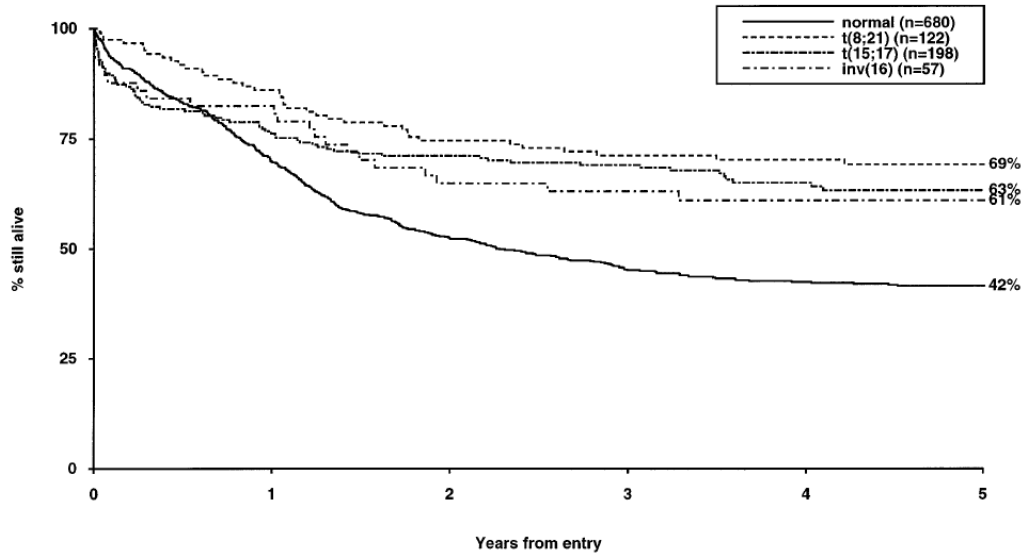


Figure 14 : survie à 5 ans dans le groupe de bon pronostic versus groupe à caryotype normal⁶⁵

Les anomalies cytogénétiques complémentaires n'auraient pas de poids dans le groupe favorable avec parfois même un impact plutôt favorable surtout dans le cas de 3 anomalies ! (Figure 15).

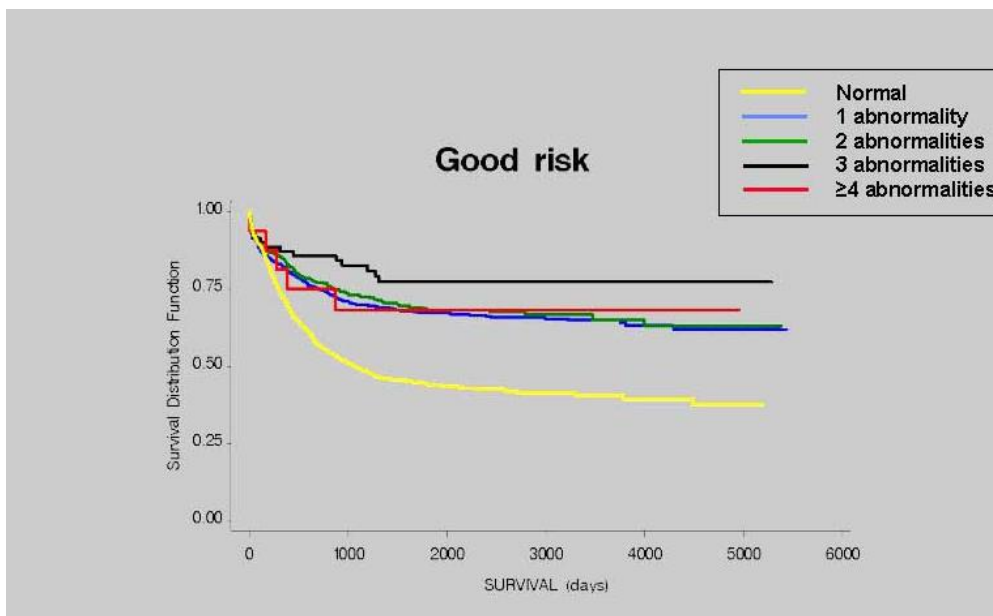


Figure 15 : Impact de multiples anomalies cytogénétiques sur la survie dans le groupe de pronostic favorable⁶³

b. LAM de mauvais pronostic

Plusieurs anomalies ont été identifiées de façon itérative comme étant associées à un pronostic défavorable. Parmi elles, les formes avec inv(3)t(3 ;3) perte partielle ou complète du chromosome 7 ou du chromosome 5, anomalie du bras long du chromosome 3 (3q26), t(9 ;22), anomalies 12p ou de multiples aberrations chromosomiques (anomalies caryotypiques complexes).

La définition d'un caryotype complexe ne fait pas non plus l'objet d'un consensus. En effet, même si les différentes équipes s'accordent sur son association à un mauvais pronostic, les groupes britanniques du MRC et américain du CALGB le définissent par la présence d'au moins 5 anomalies dans le même clone (Grimwade, Walker et al. 2001) alors que les groupes du SWOG et du AMLSG réduisent ce chiffre à 3 (Fröhling, Schlenk et al. 2006). Ces différences sont principalement liées au fait que certaines études ont mis en évidence un pronostic plus mauvais chez les patients ayant au moins 5 anomalies que chez les patients en ayant 3 ou 4.

La survie dans ce groupe avec le protocole MRC AML 10 serait d'environ 15% à 5 ans tous patients confondus⁶³ (Figure 16) et de 17% pour les enfants⁶⁴.

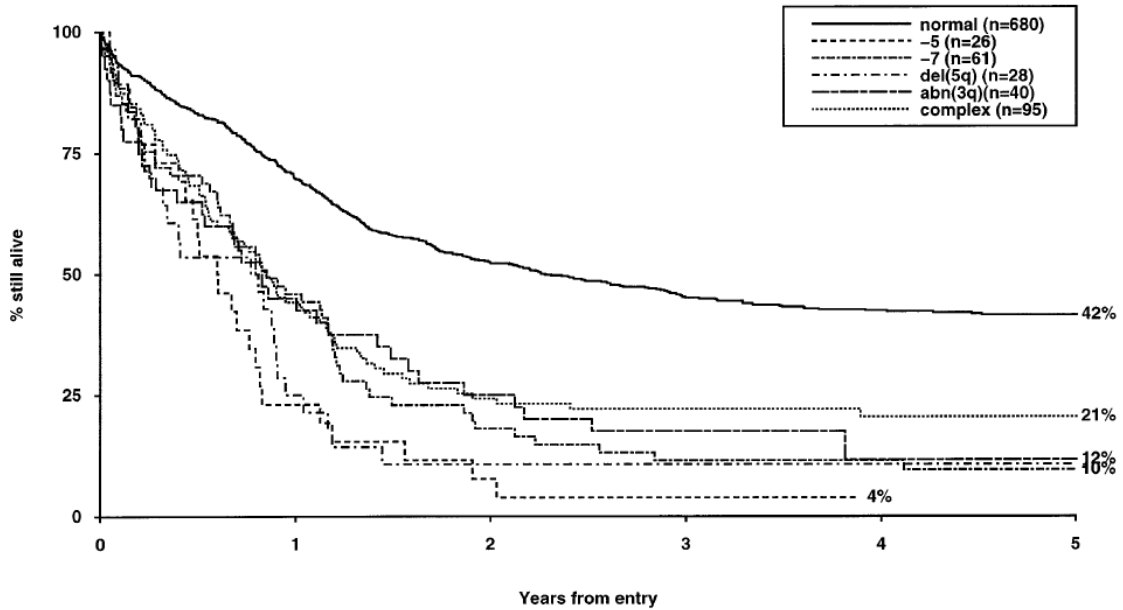


Figure 16 : survie à 5 ans dans le groupe de mauvais pronostic versus groupe à caryotype normal⁶⁵

Les patients du groupe défavorable qui présentent des anomalies cytogénétiques complémentaires ont un pronostic encore plus défavorable (Figure 17).

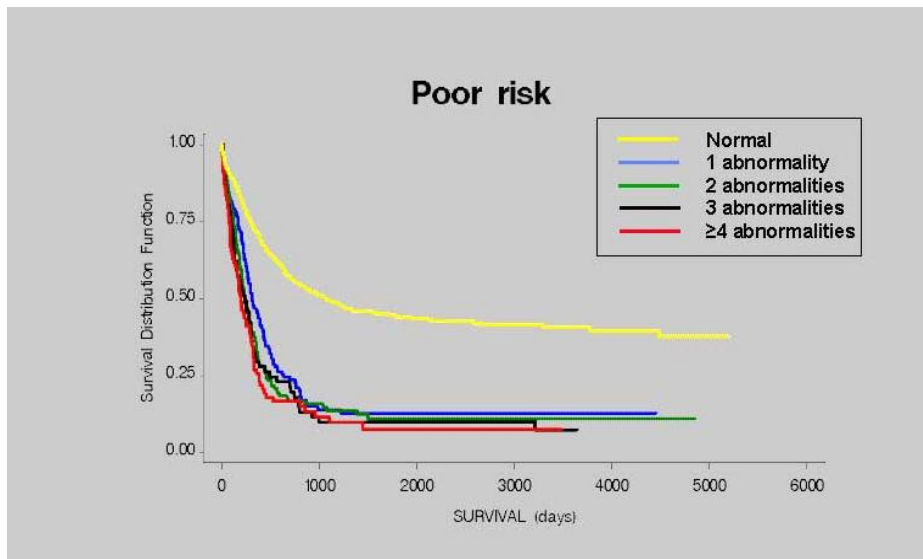


Figure 17 : Impact de multiples anomalies cytogénétiques sur la survie dans le groupe de mauvais pronostic⁶³

c. LAM de pronostic intermédiaire

Le pronostic est intermédiaire pour une majorité d'enfant, plus de 65% des enfants de moins de 14 ans suivis dans les essais MRC AML 10 et 11 (Figure 18).

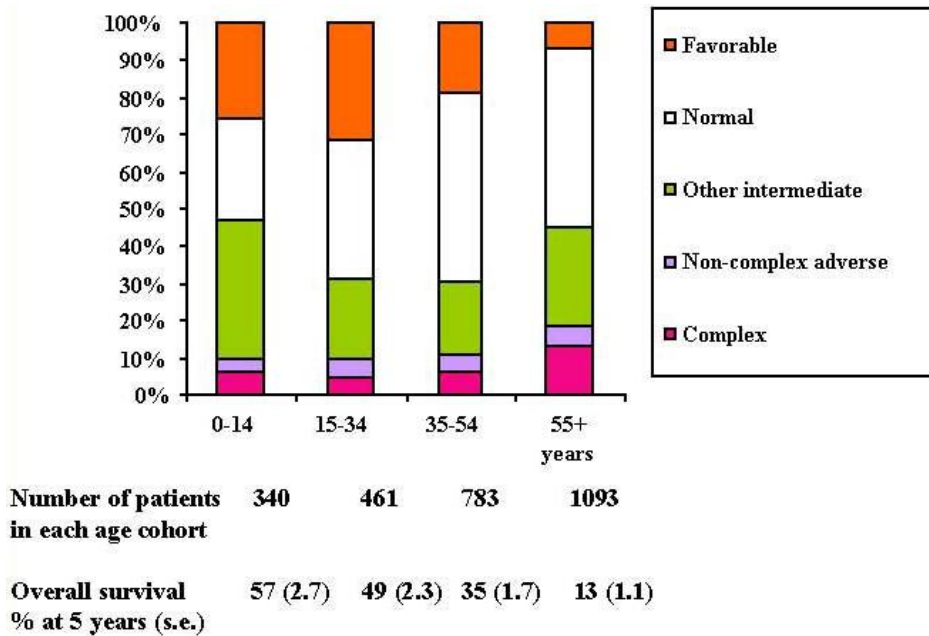


Figure 18 : répartition des groupes de risque en fonction de l'âge : cas des essais MRC AML 10 et 11⁶³

La survie moyenne est de 40% à 5 ans tous patients confondus⁶³ (Figure 19) et de 58% pour les enfants⁶⁴. Ce groupe concerne environ 40 à 45% de LAM à caryotype normal et 10 à 15% des LAM avec anomalies chromosomiques non récurrentes et non péjoratives⁶⁶.

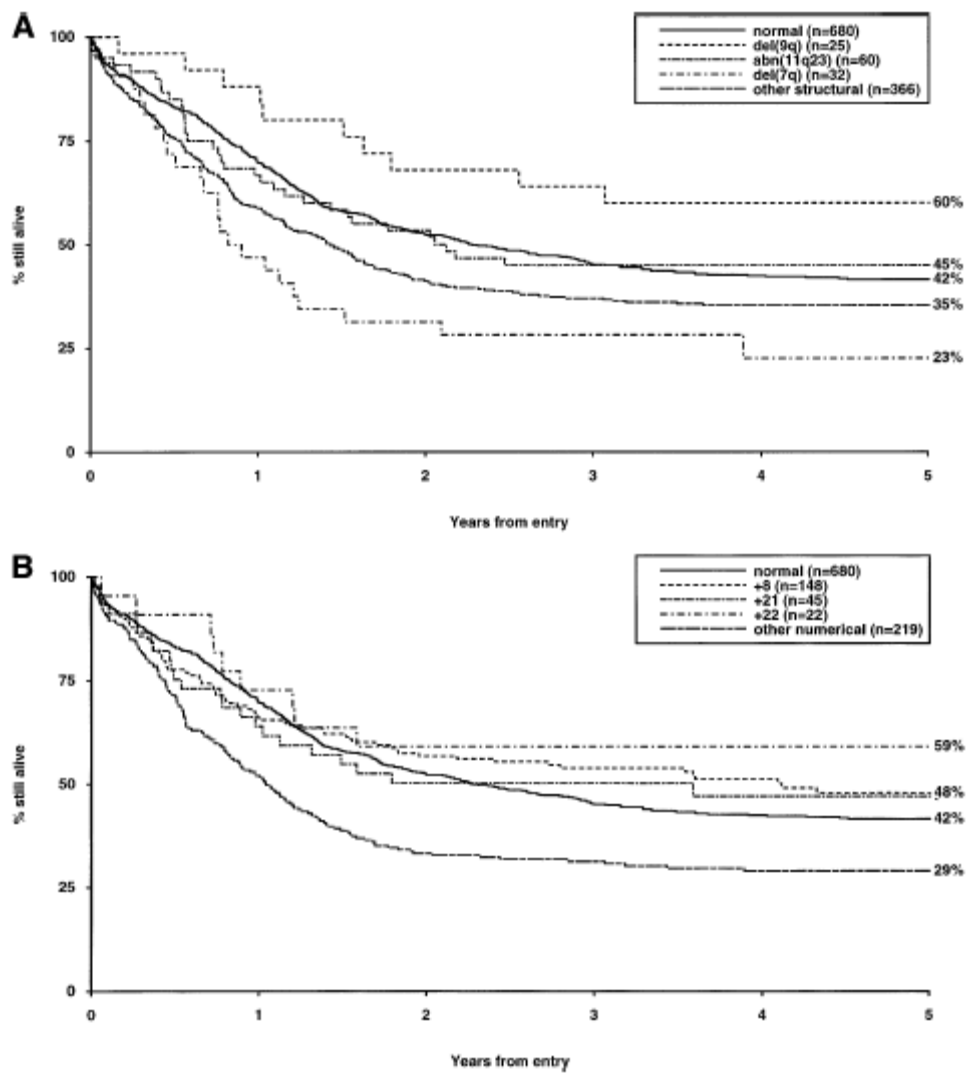


Figure 19 : survie à 5 ans dans le groupe de pronostic intermédiaire versus groupe à caryotype normal⁶⁵

Les anomalies complémentaires n'ont pas d'impact sur le pronostic (Figure 20).

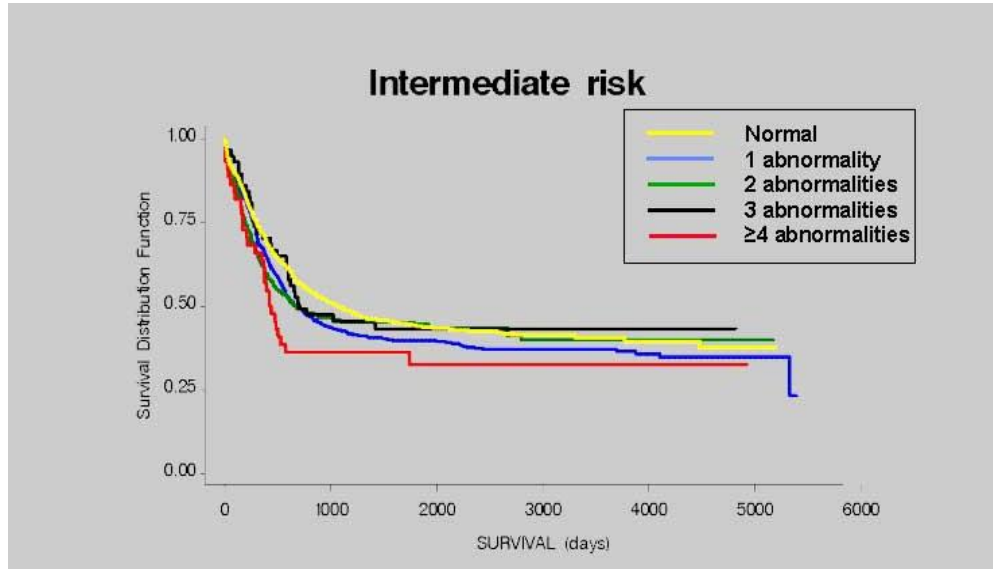


Figure 20 : Impact de multiples anomalies cytogénétiques sur la survie dans le groupe de pronostic intermédiaire⁶³

Les patients ayant un caryotype normal sont considérés comme ayant un pronostic intermédiaire. En effet, leur survie est inférieure à celle obtenue avec les translocations de bon pronostic mais reste supérieure à celle des anomalies de mauvais pronostic. Les données récentes des années 2000 ont montré qu'il s'agit d'un groupe très hétérogène pouvant être subdivisé en sous-groupes à pronostic favorable ou défavorable.

En effet, la cytogénétique conventionnelle peut être prise en défaut et c'est ainsi que – par exemple – la FISH doit être proposée aux patients présentant une cytologie évocatrice ou des anomalies de type 8q22 ou 21q22 avec alors une amélioration du pronostic puisque ces patients «reclassés» ont un pronostic favorable.

Différentes anomalies moléculaires pourraient être prises en considération⁶⁷ :

- Les duplications partielles en tandem de MLL sont notées dans 6% des LAM et dans presque toutes les variétés FAB (M0, M1, M3, M4éo, M5 ou M6) avec alors un très mauvais pronostic (Caligiuri, Strout et

al. 1998) : la médiane de survie est comparable à celles des patients présentant une anomalie 11q23 avec une survie inférieure à 1 an.

- Les anomalies de FLT3 avec soit des anomalies de longueur, soit des mutations ponctuelles en particulier en 835 et en 836. Les anomalies de longueur se voient dans 22% des LAM, surtout dans les t(15;17) mais aussi dans des M1, M3v, M5b... avec un pronostic un peu moins bon (moins de RC et plus de rechute⁶⁸). Les mutations en 835 (80% des cas) ou 836 (20%) se notent dans 5% des LAM : M3v, M5b... sans différence significative en termes d'EFS et de survie globale.
- Les mutations de c-Kit peuvent porter soit sur le domaine extra-cellulaire en D419, soit sur le domaine intra-cellulaire en D816. Les premières se voient essentiellement dans les LAM avec inv(16) et leur valeur pronostique n'est pas connue car elles sont très rares. Les mutations D816 sont également rares : 1,3% des LAM et essentiellement en cas de t(8;21), de perte du Y...
- Les mutations de n-Ras portent sur le codon 61 ou sur les codons 12 et 13 avec alors une incidence de l'ordre de 10%, essentiellement dans des formes M4 avec ou sans éosinophiles. Cette anomalie n'a pas d'impact sur l'obtention de la RC mais sur la survie dans le groupe intermédiaire⁶⁸.
- Les mutations du gène codant pour la nucléoplasmine (NPM1) confèreraient un bon pronostic (Dohner, Schlenk et al. 2005 ; Schnittger, Schoch et al. 2005).

Cette catégorie comprend par ailleurs les anomalies qui ne sont classables ni dans le groupe favorable ni dans le groupe défavorable. La valeur pronostique de certaines d'entre elles reste cependant discutée. C'est le cas par exemple de

certaines réarrangements MLL comme la $t(9;11)(p22;q23)$ qui est décrite par certains comme ayant un meilleur pronostic (Mrozek, Heinonen et al. 1997) que le reste des réarrangements MLL.

Ces disparités témoignent de l'hétérogénéité de ces anomalies qui sont ainsi séparées en sous-groupes de pronostic distinct lorsqu'un nombre suffisant de patients est traité de façon homogène.

IV. CONCLUSION

La cytogénétique est actuellement le facteur pronostique le plus discriminant, prédictif des chances d'obtention d'une RC mais aussi du risque de rechute.

Les anomalies clonales acquises détectées dans les cellules blastiques comportent des pertes ou des gains de chromosomes, des translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion ou à la dérégulation de l'expression de gènes, des délétions (del) ou une inactivation fonctionnelle de gènes suppresseurs de tumeur

La connaissance du caryotype revêt ainsi un intérêt pronostic certain mis en évidence par les différentes études internationales.

La stratification des malades en trois groupes pronostiques basés sur les anomalies cytogénétiques permet de prédire la réponse au traitement et la survie à long terme.

On distingue ainsi un groupe de bon pronostic dont la survie est significativement améliorée par une chimiothérapie intensive, un groupe de pronostic défavorable et un groupe intermédiaire hétérogène.

Cependant ces groupes ne sont pas des entités fixes. Ainsi, de nouvelles approches, notamment avec la biologie moléculaire, ont permis de mettre en évidence des anomalies moléculaire également prédictives de bon ou mauvais pronostic qui peuvent correspondre ou pas aux groupes pronostics actuellement définis.

L'étude de ces anomalies moléculaires devrait permettre dans les prochaines années de mieux comprendre les mécanismes de la leucémogénèse, d'améliorer les moyens thérapeutiques et donc d'affiner la répartition en groupes pronostiques.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION FAB DES LEUCEMIES MYELOIDES AIGUËS

| Type FAB | Différenciation | blastés médullaires | Aspect cytologique | MPO estérase | autre |
|----------|---------------------------|---------------------|--|---------------------|--|
| LAM 0 | LAM indifférenciée | 90% | Myéloblastes sans granulations ni corps d'Auer | MPO – Estérase - | Diagnostique immunologique : positivité de plus de 2 Ag myéloïdes |
| LAM 1 | LAM peu différenciée | >90% | Blastes avec quelques granulations, un corps d'Auer, ou les 2 | MPO+>3% des blastés | |
| LAM 2 | LAM avec différenciations | 30-90% | Myéloblastes avec souvent un corps d'Auer volumineux et persistance d'une lignée granulocytaire | MPO + | |
| LAM 3 | LA promyélocytaire | >20-30% | Blastes souvent hypergranuleux, quelques-uns contiennent des corps d'Auer très nombreux en fagots | MPO +++ | Le variant LAM3v présente des Blastés pauvres ou dépourvus de granulations. CIVD§ |
| LAM 4 | LA myélomonocytaire | >20% | Ressemble à la LAM 2 avec monocytose sanguine > 5 G/L ou monocytose médullaire > 20% | MPO + Estérase + | le variant LAM4eo présente dans la moelle (mais pas dans le sang) un excès d'éosinophiles dysplasiques |
| LAM 5 | LA monoblastique | 80% | monoblastes (peu différenciés) dans les LAM5a, des monocytes / promonocytes (aspect différencié) dans les LAM5b | MPO – ou +/- | estérases NASDA + et inhibées par le NaF |
| LAM 6 | érythroleucémie | >50% | Myéloblastes dont le nombre doit être au moins de 30 pour 100 cellules de la granulomonopoïèse (en excluant du décompte les érythroblastés et lymphocytes) | | |
| LAM 7 | LA mégacaryocytaire | | mégacaryocytes plus ou moins différenciés | | La BOM et l'immunophénotype sont utiles pour conforter le diagnostic. |

ANNEXE 2 : CLASSIFICATION OMS DES LEUCEMIE AIGUËS
MYELOBLASTIQUES⁶⁹

- 1) LAM avec anomalies génétiques récurrentes
 - a- LAM avec translocation t(8;21)(q22 ;q22)
 - b- LAM avec inversion du chromosome 16 (inv16 (p13;q22)) ou translocation t(16;16)(p13;q22)
 - c- LAM promyélocytaire avec t(15 ;17)(q22 ;q12) ; (PML-RARα et ses variants)
 - d- LAM avec anomalies du gène MLL (11q23)

- 2) LAM avec dysplasie multi-lignée

- 3) Leucémies aiguës myéloblastiques et syndromes myélodysplasiques secondaires aux traitements (chimio ou radiothérapie)
 - irradiation
 - alkylants
 - inhibiteurs de la topo-isomérase II

- 4) Leucémies aiguës myéloblastiques non catégorisées.
 - a- LAM indifférenciée
 - b- LAM sans maturation
 - c- LAM avec maturation
 - d- LA monoblastique / monocytaire
 - e- LA érythroblastique
 - f- LA mégacaryoblastique
 - g- LA à basophiles
 - h- LA avec myélofibrose
 - i- Sarcome granulocytique (myéloblastosarcome)

- 5) Leucémies aiguës de lignée ambiguë
 - a- leucémie aiguë indifférenciée
 - b- leucémie aiguë biphénotypique
 - c- leucémie aiguë biclonale

INDEX DES FIGURES

| | |
|---|----|
| FIGURE 1: SIEGE DE L'HEMATOPOIESE FËETALE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL..... | 9 |
| FIGURE 2 : MYELOPOÏESE NORMALE..... | 11 |
| FIGURE 3 : NOUVEAUX CAS DE LAM DIAGNOSTIQUEES PAR AN AU SERVICE DE PIIB ENTRE 2003 ET 2006 | 14 |
| FIGURE 4: UNE SERIE DE TROIS DOIGTS DE ZINC (EXEMPLE DU FACTEUR SP1) | 55 |
| FIGURE 5 : SCHEMA DE LA T(8 ;21)5Q22 ;Q22)..... | 61 |
| FIGURE 6 : SCHEMA DE CHROMOSOMES MONTRANT LA T(9 ;22)(Q34 ;Q11) | 64 |
| FIGURE 7 : SCHEMA DE LA T(15,17)(Q22;Q12-21)..... | 65 |
| FIGURE 8 : SCHEMA DE L'INV(16)(P13.1Q22)..... | 66 |
| FIGURE 9 : SCHEMA ET EXTRAIT DE CARYOTYPE MONTRANT LA T(9 ;11)(Q22 ;Q23)..... | 68 |
| FIGURE 10: DIVERSITE GENETIQUE DES LAM ; REPARTITION ET FREQUENCE DES ANOMALIES REPERTORIEES CHEZ L'ENFANT | 75 |
| FIGURE 11 : IMPACT DU CARYOTYPE SUR LE DEVENIR D'ENFANTS ET DE JEUNES ADULTES ATTEINTS DE LAM (MRC AML 10, N=1,612)..... | 76 |
| FIGURE 12 : SURVIE GLOBALE PAR GROUPE DE RISQUE (MRC AML 10)..... | 77 |
| FIGURE 13 : INFLUENCE DES ANOMALIES MULTIPLES SUR LE PRONOSTIC DES LAM..... | 79 |
| FIGURE 14 : SURVIE A 5 ANS DANS LE GROUPE DE BON PRONOSTIC VERSUS GROUPE A CARYOTYPE NORMAL..... | 81 |
| FIGURE 15 : IMPACT DE MULTIPLES ANOMALIES CYTOGENETIQUES SUR LA SURVIE DANS LE GROUPE DE PRONOSTIC FAVORABLE ⁶³ | 81 |
| FIGURE 16 : SURVIE A 5 ANS DANS LE GROUPE DE MAUVAIS PRONOSTIC VERSUS GROUPE A CARYOTYPE NORMAL..... | 83 |
| FIGURE 17 : IMPACT DE MULTIPLES ANOMALIES CYTOGENETIQUES SUR LA SURVIE DANS LE GROUPE DE MAUVAIS PRONOSTIC | 83 |

FIGURE 18 : REPARTITION DES GROUPES DE RISQUE EN FONCTION DE L'AGE :
CAS DES ESSAIS MRC AML 10 ET 11.....84

FIGURE 19 : SURVIE A 5 ANS DANS LE GROUPE DE PRONOSTIC
INTERMEDIAIRE VERSUS GROUPE A CARYOTYPE NORMAL85

FIGURE 20 : IMPACT DE MULTIPLES ANOMALIES CYTOGENETIQUES SUR LA
SURVIE DANS LE GROUPE DE PRONOSTIC INTERMEDIAIRE.....86

INDEX DES IMAGES

| | |
|---|----|
| IMAGE 1: LAM1 : ENVAHISSEMENT MEDULLAIRE PAR UNE MAJORITE DE MYELOBLASTES, AVEC 4 MITOSES..... | 29 |
| IMAGE 2: LAM 3 : BLASTES HYPERGRANULEUX ET FAGOTS D'AUER (*100)..... | 30 |
| IMAGE 3: LAM 5 : MELANGE DE MONOBLASTES ET D'ELEMENTS MONOCYTAIRES DIFFERENCIES. | 31 |
| IMAGE 4 : LAM 7 : BLASTES DE PETITE TAILLE, CYTOPLASME BASOPHILE. NOYAU A CHROMATINE DENSE. 1 MICRO MEGACARYOCYTE, 1 MEGACARYOBLASTE ET ANISOPLAQUETTOSE (*100) | 31 |
| IMAGE 5 : LAM 6 : MELANGE D'ELEMENTS DE MATURATION ERYTHROBLASTIQUE ET DYSERYTHROPOIETIQUE ET DE MYELOBLASTES (*100) | 32 |
| IMAGE 6 : CARYOTYPE MONTRANT UNE T(8;21)(Q22;Q22)..... | 62 |
| IMAGE 7 : EXTRAIT DE CARYOTYPE AVEC T(6;9) (P23;Q34) | 64 |
| IMAGE 8 : TRANSLOCATION T(15;17)(Q22;Q12-21) | 65 |
| IMAGE 9: EXTRAIT DE CARYOTYPE MONTRANT L'INV(16)(P13 ;Q22)..... | 67 |
| IMAGE 10 : CARYOTYPE MONTRANT UNE T(3 ;3)(Q21 ;Q26) ET UNE DELETION 7, CARACTERISTIQUES D'UNE LAM 7 | 70 |

INDEX DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| TABLEAU 1: AFFECTIONS PREDISPOSANT A LA SURVENUE D'UNE LEUCEMIE CHEZ L'ENFANT..... | 20 |
| TABLEAU 2: MARQUEURS IMMUNOLOGIQUES CARACTERISTIQUES DES LAM EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION FAB..... | 35 |
| TABLEAU 3 : SURVIE A 5 ANS CHEZ LES ENFANTS ATTEINTS DE LEUCEMIE AGES ENTRE 0 ET 14 ANS AU MOMENT DU DIAGNOSTIC | 47 |
| TABLEAU 4: FACTEURS PRONOSTIQUES DES LAM AUTRES QUE LA CYTOGENETIQUE..... | 48 |
| TABLEAU 5 : RECAPITULATIF DES CORRELATIONS CYTOGENETIQUES ET CYTOLOGIQUES DES LAM..... | 71 |
| TABLEAU 6 : VALEUR PRONOSTIQUE DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES DES LAM SELON DIFFERENTS PROTOCOLES | 78 |

INDEX DES ENCADRES

| | |
|---|----|
| ENCADRE 1 : CAS DE LAM 0 AVEC UNE SURVIE PROLONGEE PAR RAPPORT AUX STATISTIQUES..... | 59 |
| ENCADRE 2 : CAS DE LAM 1 AVEC ANOMALIES DE NOMBRES ET PRONOSTIC DEFAVORABLE | 60 |
| ENCADRE 3 : CAS DE LAM2 AVEC ANOMALIES CYTOGENETIQUES TYPIQUES DE BON PRONOSTIQUE..... | 63 |
| ENCADRE 4 : CAS DE LAM 7 AVEC AU CARYOTYPE DE MULTIPLES TRISOMIES..... | 73 |

BIBLIOGRAPHIE

-
- 1 WINTROBE. *Clinical hematology*, Philadelphia : Lea and Febiger, ed. 1967
- ² BRYON P.A. *Anatomie et histologie de la moelle osseuse*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale EMC (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-000-M-80, 1998,10 p.
- ³ VAINCHENKER W. *Hématopoïèse et facteurs de croissance*. Editions Techniques. Encycl. Med. Chir. (Elsevier, France). Hématologie, 13-000-M-85, 1997, 16p.
- ⁴ DESANDES E, CLAVEL J, BERGER C, BERNARD JL, BLOUIN P, DE LUMLEY L, DEMEOCQ F, FREYCON F, GEMBARA P, GOUBIN A, LE GALL E, PILLON P, SOMMELET D, TRON I, LACOUR B. *Incidence des cancers de l'enfant en France*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 1990-1999. N°32/2005
- ⁵ NEGLIA JP, ROBINSON LL. *Epidemiology of the childhood acute leukemias*. Pediatric Clinics of North America.1988 ; 35 : 675-692
- ⁶ KHATTAB M. *Leucémies aiguës de l'enfant*. Revue marocaine des maladies de l'enfant. 2004. 4, 10-18
- ⁷ LITTLE John B. *Radiation-induced genomic instability and bystander effects : implications for radiation protection*. Radioprotection. 37, 3, 261-282, 2002.
- ⁸ Texte écrit pour le Dictionnaire des risques (Armand Colin 2003 et 2007) et paru dans l'ACRONique du nucléaire n°64, 03/2004. http://www.acro.eu.org/dico_ri.html
- ⁹ MILLER R. *Delayed radiation effects in atomic-bomb survivors*. Science, 166, 569-574
- ¹⁰ HENDERSON E, AFSHANI E. *Clinical manifestation and diagnosis*. P 291-359. In HENDERSON E, LISTER T. Leukemia (5th edition), Saunders, 821p, Philadelphie, 1990

-
- ¹¹ CHOUDAT D, PAIRON JV. *Virus oncogènes et expositions professionnelles. Documents pour le médecin du travail*, n°64, 4^{me} trimestre, 1995.
- ¹² H. GROUX, F COTTREZ, C. MONTPELLIER, B. QUATANNENS, J. COLL., D. STEHELIN et C. AURIAULT. *Isolation and characterization of transformed human T cell lines infected by Epstein-Barr virus. Blood*, n° 12 , vol. 89, pp. 4521-4530 (1997).
- ¹³ GOUDEMAMAND M. *leucémies aiguës. La Revue du Praticien.*, 1973, 23, 3
- ¹⁴ MULLER H. *Prédisposition aux maladies tumorales chez l'enfant - de l'examen clinique au laboratoire de génétique moléculaire et retour. Paediatrica*, vol 11, n°1.
- ¹⁵ KANEKO Y., ROWLEY J., VARIAKOJIS., et Al. *Chromosomal abnormalities in Down's syndrome patients with acute leukemia. Blood*, 58, n°3, 1981, 459-465
- ¹⁶ BRUN B., PIEDBOIS P. *Chimiothérapies anticancéreuses (hormonothérapie incluse) Classification, principaux effets secondaires. La revue du praticien (Paris)*, 1998, 48,
- ¹⁷ CASTAIGNE S. *Leucémie aiguë myéloblastique : diagnostic et évolution. La revue du praticien. Hématologie*. 1999 ; 49 : 757-760
- ¹⁸ SAMOUN M., DAO C. *Leucémies aiguës. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), C.P., Hématologie, infections*, 2250, 4.9.12, 10p.
- ¹⁹ FLANDRIN. G., DANIEL M.T. ; VALENSI F. Et SIGAUX F. *Classification des leucémies aiguës. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), sang*, 13015 A10, 7, 1988, 5p
- ²⁰ <http://www.leucemie-espoir.org/>
- ²¹ ZITTOUN R., BERNARDOU A., SAMAMA M. *Manuel d'hématologie*. Doin. 1982.

- ²² Groupe d'Etude de l'Immunologie des Leucémies (GEIL) www.inserm.fr/geil
- ²³ SAIDI D, BRAHIMI M, MEKKOUS-TOUHAMI F, ZATLA L, MRABET R, ZOUANI S, CHERIF-HOSNI A, KEHAL S, TAIBI K, RAHAL Y, SFAOUI W, BOUHASS R, BEKADJA M.A, TOUHAMI H. *L'immunophénotypage par cytométrie en flux des leucémies aiguës non lymphoblastiques*. 4ème Congrès National d'Hématologie ALGER 5-7 Mai 2007. http://www.hematologie-dz.com/download/cong10_06.pdf
- ²⁴ SIFFROI JP, CHANTOT-BASTARAUD S. *L'avenir de la cytogénétique après séquençage du génome humain*. Morphologie. Vol 88, N° 280. avril 2004. pp. 19-23
- ²⁵ BALMAIN A. *Cancer genetics: From Boveri and Mende to Microarrays*. Nature Reviews Cancer **1**, 77-82 (October 2001)
- ²⁶ NOWELL PC, HUNGERFORD DA. *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*. Science 1960;132:1497-1501
- ²⁷ CUSSENOT O, GILGENKRANTZ H. *Diagnostic prénatal des maladies génétiques: Indications/Méthodes/Aspect juridique et éthique*. Impact internat. Fev 1997: 287-92
- ²⁸ THOMPSON MW, Mc INNES R, WILLARD HF. *Génétique médicale*. Thompson &Thompson. 5ème édition. Flammarion. Médecine sciences. 1995
- ²⁹ MITELMAN F. *ISCN 1995: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. 1995
- ³⁰ ROONEY DE, CZEPULKOWSKI BH. *Human Cytogenetics: A practical approach.Malignancy and acquired abnormalities* . Vol 2. 2ème edition Serie editors D.Rickwood et B.D.Hames 1992

³¹ L. ROY, M. DELBOS, N. PAILLOLE, v. DURAND, P. VOISL. Comparaison de systèmes d'analyse d'images cytologiques en dosimétrie biologique. Radioprotection. 2003 ; Vol. 38, no 3, pages 323-340

³² DE GROUCHY J, TURLEAU C. *Atlas des maladies chromosomiques* (deuxième édition), 1982.

³³ VAN DER AKKER J. *Anomalies cytogénétiques des hémopathies malignes*. http://www.infobiogen.fr/services/chromosomes_cancer

³⁴ BERNARD B., BROUSTET A. *Aspects cytogénétiques des leucémies non lymphoblastiques et acutisation des syndromes myélo-prolifératifs (LMC exclues)*. Quatrième journée scientifique Coulter, 17/12/1987

³⁵ WOODS WG, RUYMANN FB, LAMPKIN BC , et al. *The role of timing of high-dose cytosine arabinoside intensification and of maintenance therapy in the treatment of children with acute nonlymphocytic leukemia*. Cancer 1990 ; 66 : 1106-1113

³⁶ PINKEL D, WOO S. *Prevention and treatment of meningeal leukaemia in children*. Blood, 84, 1994, 355-356

³⁷ HARIF M. *Pediatric Hematology/Oncology in Morocco*. International society of paediatric oncology. 80-82

³⁸ HARIF M, MADANI A, QUESSAR A, TRACHLI A, BENCHEKROUN S. *Leucémies aiguës non lymphoblastiques de l'enfant. Etude rétrospective de 117 cas*. Hématologie. 1997. 3HS: 67.

³⁹ *Prise en charge des LAM de l'adulte : l'expérience casablancaise. Service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique*. Journées de l'institut national d'hygiène. Rabat, 5-6 septembre 2005.

⁴⁰ *Les Leucémies Aigues Myéloblastiques de l'enfant : Evaluation du protocole AML6-96.* Journées nationales 2004 de la société tunisienne d'hématologie. http://www.sth.maghrebmed.com.tn/fr/conferences_nat_2004.htm

⁴¹ DESANDES E, BERGER C, CLAVEL J, DEMEOCQ F, LACOUR B, TRON I. *Survie des cancers de l'enfant en France, 1999-1999.* Rapport du 21 novembre 2007

⁴² MESHINCHI S, ARCECI R.J. *Prognostic Factors and Risk-Based Therapy in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.* Oncologist. 2007;12;341-355

⁴³ APLENC R, ALONZO T.A, GERBING R.B, SMITH F.O, MESHINCHI S, ROSS J.A, PERENTESIS J, WOODS W.J, LANGE B.J, DAVIES S.M. *Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group.* Blood, 1 JULY 2006.VOLUME 108, NUMBER 1.

⁴⁴ JOTTERAND M. *Cytogénétique des hémopathies malignes.* Revue Médicale Suisse N°611. 2002.

⁴⁵ GISSELBRECHT S. *Oncogènes et leucémies: historique et perspectives.* Médecine sciences, vol. 19, n° 2, 2003, p. 201-210. <http://id.erudit.org/iderudit/000689ar>

⁴⁶ JEANTEUR P. Le dictionnaire des Cancers Par Bernard Hoerni et al. <http://www.sfc.asso.fr/glossaire/>

⁴⁷ LEBLANC T, BARUCHEL A, GIRIER B, AUCLERC MF, SCHAISON B. *Leucémies aiguës myéloblastiques.* Editions scientifiques et médicales Elsevier. Encycl. Méd. Chir. Pédiatrie, 4-080-E-10.

⁴⁸ CAMPOS L, GUYOTAT D, ARCHIMBAUD E , et al. *Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute nonlymphoblastic leukemia cells at diagnosis.* Blood 1992 ; 79 : 473-476

⁴⁹ AHUJA HG, JAT PS, FOTI A, et al. *Abnormalities of the retinoblastoma gene in the pathogenesis of acute leukemia.* Blood 1991 ; 78 : 3259-3268

⁵⁰ MIWA H, BERAN M, SAUNDERS GF. *Expression of the Wilm's tumor gene (WT 1) in human leukemias.* Leukemia 1992 ; 6 : 405-409

⁵¹ NICHOLS J., NIMER S. *Transcription factors, translocation and leukemia.* Blood, 80, n°12, 1992, 2953-2963

⁵² GUASCONI V, YAHY H, AIT-SI-ALI S. *Les facteurs de transcription.* Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. 2006.

⁵³ BENE MC, BERNIER M, CASASNOVAS RO, CASTOLDI G, DOEKHARAN D, et al. *Acute myeloid leukemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients.* British Journal of Haematology 2001 ; 113 : 737-45.

⁵⁴ BUSTANY S, MALET M, SALAUN V, NAGUIB D, PLESSIS G, TROUSSARD X. *La leucémie aiguë peu différenciée (M0) : aspects hématologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques, incidence pronostique : Expérience au CHU de Caen.* Revue francophone des laboratoires. septembre-octobre 2007. Vol 37, N° 395 , pp. 51-58.

⁵⁵ Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Acute myelogenous leukaemia with an (8 ;21) translocation. A report of 148 cases from the Groupe français de cytogénétique hématologique.* Cancer Genetics and cytogenetics. 1990 ; 44 : 169-179

⁵⁶ GRIMWADE D, BIONDI A, MOZZICONACCI MJ, HAGEMEIJR A, BERGER R, NEAT M, et al. *Characterization of acute promyelocytic leukaemia cases lacking the classic t(15 ;17) : results of the European Working Party.* Blood 2000; 96(4); 1297-1308

⁵⁷ DE BOTTON S, CHEVRET S, SANZ M, DOMBRET H, THOMAS X, GUERCI A. European APL Group. *Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial.* British Journal of Haematology 2000; 111: 801-806

⁵⁸ BERGER R. *Gènes à multipartenaires et remaniements chromosomiques des hémopathies malignes.* Annales de Génétique 1999;42(1):21-32.

⁵⁹ LION T, HAAS OA, HARBOTT J, BANNIER E, RITTERBACH J, JANKOVICH M, FINK FM, STOJIMIROVIC A, HERRMANN J, RIEHM HJ. *The translocation t(1;22)(p13;q13) is a nonrandom marker specifically associated with acute megakaryocytic leukemia in young children.* Blood. 1992 ; 79 (12) : 3325-3330

⁶⁰ FARAG S.S, ARCHER K.J, MROZEK K, VARDIMAN J.W, CAROLL A.J, PETTENATI M.J, et al. *Isolated trisomy of chromosomes 8, 11, 13 and 21 is an adverse prognostic factor in adults with de novo acute myeloid leukaemia: results from Cancer and Leukaemia Group B 8461.* International Journal of Oncology 2002 nov;21(5):1041-51.

⁶¹ MUGNERET F, CALLIER P, FAVRE-AUDRY B. *anomalies chromosomiques dans les leucémies aiguës myéloïdes.* Editions scientifiques et médicales Elsevier. Encycl. Med. Chir. Pathologie Biologie, 51, 314-328. 2003.

⁶² LEVERGER G, BERNHEIM A, DANIEL MT, FLANDRIN G, SCHAISON G, BERGER R. *Cytogenetic study of 130 childhood acute non lymphocytic leukemias.* Medical and Pediatric Oncology 16: 227, 1988

⁶³ GRIMWADE D. *cytogenetic classification and AML*. Congrès LAM 2003. Leucémies aiguës myéloblastiques. Groupe français d'hématologie cellulaire. 21-22 octobre 2003-Lille, France.

⁶⁴ LEBLANC T. *Facteurs pc des LAM de l'enfant*. Congrès LAM 2003. Leucémies aiguës myéloblastiques. Groupe français d'hématologie cellulaire. 21-22 octobre 2003-Lille, France.

⁶⁵ GRIMWADE D, WALKER H, OLIVER F, WHEATLEY K, HARRISON C, HARRISON G, REES J, HANN I, STEVENS R, BURNETT A, GOLDSTONE A. *The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial*. Blood, vol 92, n°7, 1998: pp 2322-2333

⁶⁶ Congrès LAM 2003. Leucémies aiguës myéloblastiques. Groupe français d'hématologie cellulaire. 21-22 octobre 2003-Lille, France.

⁶⁷ SCHNITTGER S. *Networks of molecular mutations in AML*. Congrès LAM 2003. Leucémies aiguës myéloblastiques. Groupe français d'hématologie cellulaire. 21-22 octobre 2003-Lille, France.

⁶⁸ PREUDHOMME C. *Subdivision génétique*. Congrès LAM 2003. Leucémies aiguës myéloblastiques. Groupe français d'hématologie cellulaire. 21-22 octobre 2003-Lille, France

⁶⁹ VALENSI F. *Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé*. Encycl. Méd. Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-018-G-05, 2003, 7 p.