

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2012

THESE N° : 84

**CYTOGENETIQUE : TECHNIQUES ET APPORTS  
DANS LES LEUCEMIES AIGUES**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

**Mr ALLALI ANOUAR**

*Né le 25 JANVIER 1989 à OUEZZANE*

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT

EN PHARMACIE

**MOTS CLES** : Cytogénétique-leucémie aiguë-diagnostic-pronostic-  
Maladie résiduelle

**MEMBRES DE JURY**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'hématologie

**Mme. N. MESSAOUDI**

Professeur agrégé d'hématologie biologique

**Mr .A.MASRAR**

Professeur d'hématologie biologique

**Mme. S.TELLAL**

Professeur de biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI -  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT  
Conservateur : Ahmed ZAHIDI

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation  
10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

### **Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed	Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma	Physiologie

### **Novembre 1983**

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

### **Décembre 1984**

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANEGastro-Entérologie	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

### **Décembre 1988**

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
-------------------------------------	-----------------------

45. Pr. DAFIRI Rachida  
 46. Pr. FAIK Mohamed  
 47. Pr. HERMAS Mohamed  
 48. Pr. TOLOUNE Farida\*

Radiologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

49. Pr. ADNAOUI Mohamed  
 50. Pr. AOUNI Mohamed  
 51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*  
 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 53. Pr. CHAD Bouziane  
 54. Pr. CHKOFF Rachid  
 55. Pr. KHARBACH Aïcha  
 56. Pr. MANSOURI Fatima  
 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 58. Pr. SEDRATI Omar\*  
 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
 Médecine Interne  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 Urologie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
 61. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 67. Pr. BENSOUDA Yahia  
 68. Pr. BERRAHO Amina  
 69. Pr. BEZZAD Rachid  
 70. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 71. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 72. Pr. CHERRAH Yahia  
 73. Pr. CHOKAIRI Omar  
 74. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 76. Pr. KHATTAB Mohamed  
 77. Pr. NEJMI Maati  
 78. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 Hygiène  
 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

81. Pr. AHALLAT Mohamed  
 82. Pr. BENOUDA Amina

Chirurgie Générale  
 Microbiologie

83. Pr. BENSOUDA Adil  
 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 86. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 87. Pr. DAOUDI Rajae  
 88. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 91. Pr. FELLAT Rokaya  
 92. Pr. GHAFIR Driss\*  
 93. Pr. JIDDANE Mohamed  
 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 95. Pr. TAGHY Ahmed  
 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

### **Mars 1994**

97. Pr. AGNAOU Lahcen  
 98. Pr. AL BAROUDI Saad  
 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha  
 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine  
 101. Pr. BENJELLOUN Samir  
 102. Pr. BEN RAIS Nozha  
 103. Pr. CAOUI Malika  
 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 106. Pr. EL AOUAD Rajae  
 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 108. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 112. Pr. ESSAKALI Malika  
 113. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 114. Pr. HADRI Larbi\*  
 115. Pr. HASSAM Badredine  
 116. Pr. IFRINE Lahssan  
 117. Pr. JELTHI Ahmed  
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 119. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 120. Pr. OULBACHA Said  
 121. Pr. RHRAB Brahim  
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
**123.** Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

### **Mars 1994**

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

### **Mars 1995**

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss	
150. Gynécologie Obstétrique	
151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive et Santé Publique
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
157. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

160. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
161. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
162. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique

163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 166. Pr. GAOUZI Ahmed  
 167. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 169. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 170. Pr. MOULINE Soumaya  
 171. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 172. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 173. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Ophthalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

### **Novembre 1997**

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 175. Pr. BEN AMAR Abdesselem  
 176. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 177. Pr. BIROUK Nazha  
 178. Pr. BOULAICH Mohamed  
 179. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 180. Pr. DERRAZ Said  
 181. Pr. ERREIMI Naima  
 182. Pr. FELLAT Nadia  
 183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 184. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 185. Pr. KANOUNI NAWAL  
 186. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 189. Pr. NAZI M'barek\*  
 190. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 191. Pr. SAFI Lahcen\*  
 192. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.RL.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

194. Pr. AFIFI RAJAA  
 195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
 196. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
 197. Pr. BENOMAR ALI  
 198. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
 199. Pr. ER RIHANI Hassan  
 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
 201. Pr. KABBAJ Najat  
 202. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Neurologie  
 Chirurgie Générale  
 Oncologie Médicale  
 Néphrologie  
 Radiologie  
 Traumatologie Orthopédie

### **Novembre 1998**

203. Pr. BENKIRANE Majid\*  
204. Pr. KHATOURI ALI\*  
205. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

206. Pr. ABID Ahmed\*  
207. Pr. AIT OUMAR Hassan  
208. Pr. BENCHERIF My Zahid  
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
211. Pr. CHAOUI Zineb  
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
214. Pr. EL FTOUH Mustapha  
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
216. Pr. EL OTMANY Azzedine  
217. Pr. GHANNAM Rachid  
218. Pr. HAMMANI Lahcen  
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
220. Pr. ISMAILI Hassane\*  
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
223. Pr. TACHINANTE Rajae  
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

225. Pr. AIDI Saadia  
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
227. Pr. AJANA Fatima Zohra  
228. Pr. BENAMR Said  
229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
230. Pr. CHERTI Mohammed  
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
232. Pr. EL HASSANI Amine  
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
234. Pr. EL KHADER Khalid  
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
237. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
238. Pr. LACHKAR Azzouz  
239. Pr. LAHLOU Abdou  
240. Pr. MAFTAHA Mohamed\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie

241. Pr. MAHASSINI Najat  
242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
243. Pr. NASSIH Mohamed\*  
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2001**

245. Pr. ABABOU Adil  
246. Pr. AOUAD Aicha  
247. Pr. BALKHI Hicham\*  
248. Pr. BELMEKKI Mohammed  
249. Pr. BENABDELJLIL Maria  
250. Pr. BENAMAR Loubna  
251. Pr. BENAMOR Jouda  
252. Pr. BENELBARHDADI Imane  
253. Pr. BENNANI Rajae  
254. Pr. BENOUACHANE Thami  
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
256. Pr. BERRADA Rachid  
257. Pr. BEZZA Ahmed\*  
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
260. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
261. Pr. CHAT Latifa  
262. Pr. CHELLAOUI Mounia  
263. Pr. DAALI Mustapha\*  
264. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
266. Pr. EL HIJRI Ahmed  
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
268. Pr. EL MADHI Tarik  
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
270. Pr. EL OUNANI Mohamed  
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
272. Pr. ETTAIR Said  
273. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
274. Pr. GOURINDA Hassan  
275. Pr. HRORA Abdelmalek  
276. Pr. KABBAJ Saad  
277. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
279. Pr. LEKEHAL Brahim  
280. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
281. Pr. MEDARHRI Jalil  
282. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
283. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale

284. Pr. NABIL Samira  
 285. Pr. NOUINI Yassine  
 286. Pr. OUALIM Zouhir\*  
 287. Pr. SABBAH Farid  
 288. Pr. SEFIANI Yasser  
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie  
 Urologie

### **Décembre 2002**

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 292. Pr. AMEUR Ahmed \*  
 293. Pr. AMRI Rachida  
 294. Pr. AOURARH Aziz\*  
 295. Pr. BAMOU Youssef \*  
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima  
 298. Pr. BENZEKRI Laila  
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 301. Pr. BICHA Mohamed Zakariya  
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra  
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 308. Pr. EL MANSARI Omar\*  
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 311. Pr. HADDOUR Leila  
 312. Pr. HAJJI Zakia  
 313. Pr. IKEN Ali  
 314. Pr. ISMAEL Farid  
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 316. Pr. KRIOULE Yamina  
 317. Pr. LAGHMARI Mina  
 318. Pr. MABROUK Hfid\*  
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 321. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 324. Pr. RACHID Khalid \*  
 325. Pr. RAISS Mohamed  
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie

327. Pr. RHOU Hakima  
 328. Pr. SIAH Samir \*  
 329. Pr. THIMOU Amal  
 330. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 331. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Janvier 2004**

332. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 333. Pr. AMRANI Mariam  
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 338. Pr. BOULAADAS Malik  
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 340. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 341. Pr. CHERRADI Nadia  
 342. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 343. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 346. Pr. HACHI Hafid  
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 349. Pr. KHABOUZE Samira  
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 351. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 352. Pr. MOUGHIL Said  
 353. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 354. Pr. SAADI Nozha  
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 356. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 357. Pr. TIJAMI Fouad  
 358. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

359. Pr. ABBASSI Abdellah  
 360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 362. Pr. ALLALI Fadoua  
 363. Pr. AMAR Yamama  
 364. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 365. Pr. AZIZ Nouredine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie

366. Pr. BAHIRI Rachid  
 367. Pr. BARKAT Amina  
 368. Pr. BENHALIMA Hanane  
 369. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 370. Pr. BENYASS Aatif  
 371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 372. Pr. BOUKLATA Salwa  
 373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 374. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 376. Pr. HAJJI Leila  
 377. Pr. HESSISSEN Leila  
 378. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 379. Pr. KARIM Abdelouahed  
 380. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
 381. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 382. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 383. Pr. NIAMANE Radouane\*  
 384. Pr. RAGALA Abdelhak  
 385. Pr. SBIHI Souad  
 386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
 387. Pr. ZERAIDI Najia

Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtissam  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie

444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### **Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ezzohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale

485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### **Mars 2009**

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie

Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### **Octobre 2010**

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*

# *DEDICACES*



### *Louange à Dieu*

*Que la prière et le salut soit sur le prophète.*

*Que ce présent mémoire présente mon aviné.*

*Je dédie ce travail:*

***A mes grands parents : Bouchta et Fatma***

*J'aurais aimé vous voir aujourd'hui parmi l'assistance.*

*Que Dieu repose vos âmes en paix.*

***A mes oncles : Mohamed Allali et Mohamed Sadki***

*J'aurais tant aimé vous connaître*

*Que Dieu repose vos âmes en paix.*

***A mes chers parents: Allali Abdelamelek et Sadki Radia.***

*Il y a tant de choses à en sécher tout l'encre de ce monde  
mais aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon  
profond amour.*

*Je ne vais jamais oublier vos sacrifices pour moi...*

*Votre générosité sans limite, vos sacrifices, votre présence  
et vos conseils qui m'ont beaucoup servi dans mes études.*

*Vos récoltes dans ce travail les fruits de vos efforts, votre  
présence faisait naître en moi l'espoir nécessaire pour aller de  
l'avant.*

*Que Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et  
bonheur éternel.*



*A mes frères et mes sœurs*

*Adel, faissal, Asmae, Halima, Karima, Aouatif, Soufiane, Soukaina  
ET Atika*

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale,  
l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.*

*Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail  
le témoignage de mon profond amour et les liens de fraternité qui  
nous unissent.*

*Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

***A ma grande mère : kreich Aicha.***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect.*

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le  
bonheur*

***A mon grand père : Sadki Abdesslam :***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le  
respect.*

*Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le  
bonheur*



*A la mémoire de mes oncles : Ahmed, Hassan, Adelali, mohamed  
cherif et Abdelilah*

*Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect*

*Que ce travail soit l'expression de mon grand attachement.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur.*

*A mes tantes : Tama, khadija, latifa, Rkia, et Naima.*

*En témoignage du sentiment profond que je vous porte*

*Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur.*



*A mes amies et collègues pharmacien(ne) :*

*Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir.*

*Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.*

*A tous les membres de la famille Allali et Sadki : petits et grands:*

*A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*



***REMERCIEMENTS***

*A notre Maître et  
Président de Thèse  
Mr. Le Professeur A. BELMEKFI  
Professeur d'hématologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de présider le jury de ce travail.*

*Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre  
compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,  
l'expression de notre très haute considération et notre profonde  
gratitude.*

*A notre maître et  
Rapporteur de thèse  
Mme. Le Professeur N. MESSAOUDI  
Professeur Agrégé d'Hématologie  
Biologique*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt  
et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos  
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre  
gentillesse méritent toute admiration Nous saisissons cette  
occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en  
vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse  
Mr. le professeur A .MASRAR  
Professeur d'Hématologie biologique*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites  
en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de  
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce  
travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la  
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les  
plus respectueux.*

*A Notre Maître et  
Juge de Thèse  
Mme. Le professeur. S. JELLAL  
Professeur de biochimie*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est  
pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre  
jury de thèse.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail  
La manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments  
les plus respectueux.*

*Au docteur Traqi Abdalilah et docteur  
Yahyaoui Anas*

*Vous m'avez beaucoup aidé dans la réalisation de ce travail*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre*

*gratitude, notre respect et*

*notre admiration les plus sincères.*

## Liste des figures

Figure 1 : Etapes de la réalisation du caryotype .....	10
Figure 2 : Structure des chromosomes : bandes.....	12
Figure3 : Microphotographie d'une métaphase.....	15
Figure 4 : Caryotype masculin établi en bandes R. ....	16
Figure 5 : Caryotype féminin. ....	16
Figure 6 : Techniques de cytogénétiques et zones de chevauchement avec les différentes techniques d'étude du génome. ....	26
Figure 7 : L'hybridation in situ en fluorescence. ....	27
Figure 8 : Etapes de la réalisation de la technique de FISH. ....	29
Figure9 : Les sondes.....	30
Figure 10: La multifuorescence. ....	32
Figure 11 : Principe de la CGH array.....	35
Figure 12 : Exemple de résultat de le CGH et correspondant en FISH.....	35
Figure 13 : Caryotype avec translocation (15,17) (q25, 22).....	53
Figure 14 : Translocation (15, 17) (q25, q22) par FISH. ....	53
Figure 15 : Caryotype avec translocation (8, 21) (q22, q22). ....	55
Figure 16 : Translocation (8, 21) (q22, q22) par FISH. ....	55
Figure17 : Caryotype et FISH de l'inversion (16) (p13, q22).....	56

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I : Nomenclature génétique. ....</b>	<b>14</b>
<b>Tableau II : classification FAB des LA. ....</b>	<b>39</b>
<b>Tableau III : Classification OMS (2001) des LAM. ....</b>	<b>44</b>
<b>Tableau IV : Classification OMS(2008) des LAM. ....</b>	<b>45</b>
<b>Tableau V : Classification OMS (2001) des LAL.....</b>	<b>46</b>
<b>Tableau VI : Modifications apportées par la classification OMS (2008) des LAL ...</b>	<b>47</b>
<b>Tableau VII: Les anomalies cytogénétiques retrouvées dans les leucémies ayant pour conséquence la production d'une protéine de fusion. ....</b>	<b>50</b>
<b>Tableau VIII: tableau récapitulatif des translocations spécifiques.....</b>	<b>56</b>

## Liste des schémas

<b>Schéma 1 : Classification des chromosomes. ....</b>	<b>17</b>
<b>Schéma 2 : Les translocations. ....</b>	<b>21</b>
<b>Schéma 3 : Les délétions. ....</b>	<b>22</b>
<b>Schéma 4 : Les inversions.....</b>	<b>23</b>
<b>Schéma 5 : Les duplications. ....</b>	<b>24</b>
<b>Schéma 6 : les chromosomes en anneau.....</b>	<b>24</b>

# SOMMAIRE



<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>HISTOIRE DE LA CYTOGENETIQUE .....</b>	<b>3</b>

**PREMIERE PARTIE :  
TECHNIQUES CYTOGENETIQUES**

<b>I.LE CARYOTYPE.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Les prélèvements .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Les étapes de la réalisation .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Classification des chromosomes : Etablissement du caryotype .....</b>	<b>12</b>
<b>4. Avantages et limites du caryotype .....</b>	<b>18</b>
<b>5. Définitions des principales anomalies du caryotype rencontrées dans les LA .</b>	<b>19</b>
<b>5.1. Les anomalies de nombre .....</b>	<b>19</b>
- Les aneuploïdies .....	19
- Les polyploïdies .....	19
<b>5.2. Les anomalies de structure .....</b>	<b>20</b>
- Les translocations .....	20
- Les délétions .....	21
- Les inversions .....	22
- Les duplications .....	23
- Les chromosomes en anneau .....	24
<b>II. LA CYTOGENETIQUE MOLECULAIRE .....</b>	<b>25</b>
<b>1. FISH.....</b>	<b>26</b>
<b>1.1. Principe .....</b>	<b>26</b>
<b>1.2. Les sondes .....</b>	<b>28</b>

1.3. La multifuorescence.....	30
1.4. Avantages et limites de la FISH .....	33
2. CGH.....	33
2.1. Principe .....	33

**DEUXIEME PARTIE :**  
**APPORTS DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES**  
**LEUCEMIES AIGUES**

<b>I-Applications de la cytogénétique dans les classifications des leucémies aigües .....</b>	<b>38</b>
1. Leucémies aigües myéloïdes.....	44
2. Leucémies aigües lymphoblastiques .....	46
3. Leucémies aigües biphénotypiques .....	48
<b>II. Les anomalies cytogénétiques retrouvées dans les LA .....</b>	<b>49</b>
1. Dans les LAM .....	51
1.1. Les anomalies de structure.....	51
1.1.1. Translocations cytogénétiques récurrentes quasi-spécifiques de Certains types des LAM .....	51
1.1.2. Les autres translocations récurrentes rares retrouvées Dans les LAM .....	57
-Les délétions totales ou partielles .....	58
-Les anomalies de nombre.....	59
-Les trisomies .....	59
-Les trisomies partielles .....	60
2. Dans les LAL .....	60

2.1. Les anomalies de nombre .....	60
2.2. Les anomalies de structure.....	62
2.2.1. Dans les LALB .....	62
2.2.2. Dans les LALT .....	63
2.2.3. Les anomalies de structure non spécifiques du Phénotype B ou T .....	64
3- Dans les leucémies aiguës biphénotypiques .....	64
<b>III. Implications des anomalies cytogénétiques sur le pronostic et le Traitement des LA .....</b>	<b>64</b>
1. Dans les LAL.....	65
2. Dans les LAM .....	66
3. Dans les leucémies aiguës biphénotypiques .....	67
4. Traitements ciblés .....	67
<b>IV. Intérêt de la cytogénétique dans le suivi de la maladie résiduelle(MR) au cours des     LA .....</b>	<b>67</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>71</b>
<b>RESUME</b>	
<b>SUMMARY</b>	
<b>ملخص</b>	
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	

## Liste des abréviations

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**BAL** : biphenotypic acute leukemia.

**CGH** : hybridation génomique comparative.

**FAB** : franco-américano-britannique.

**FISH** : hybridation in situ en fluorescence.

**FITC** : fluorescein isothiocyanate.

**LA** : leucémie aigue.

**LAL** : leucémie aigue lymphoïde.

**LAM** : leucémie aigue myéloïde.

**LMC** : leucémie myéloïde chronique.

**MPAC**: mixed phenotypic acute leukemia.

**MR** : maladie résiduelle.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**RPMI**: Roswell Memorial Institute Medium.

**SMD**: syndrome myélodysplasique.

# INTRODUCTION

La cytogénétique est une discipline médicale chargée de l'étude des chromosomes et de leurs anomalies.

Les leucémies aiguës(LA) constituent un groupe d'hémopathies malignes hétérogène dans leur pronostic et dans leur oncogenèse mais représentent un modèle privilégié des mécanismes de cancérogénèse chez l'Homme, par la présence récurrente d'anomalies génétiques impliquées dans leur processus oncogénique et la disponibilité de matériel tumoral.

L'analyse cytogénétique est devenue un examen indispensable dans le diagnostic, la classification, l'évaluation du pronostic ainsi que la décision thérapeutique et la surveillance des LA. La cytogénétique a bénéficié des progrès technologiques afin de permettre d'identifier le plus grand nombre d'anomalies cytogénétiques récurrentes acquises et restreintes aux cellules du clone tumoral. En plus elle joue un rôle fondamental dans la détection de nouveaux gènes et leurs partenaires impliqués dans la leucémogénèse. La connaissance de ces anomalies cytogénétiques et de leur fonction est indispensable pour ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Les objectifs de notre travail est :

- De présenter les techniques de cytogénétique disponibles.
- Faire le point sur les applications de la cytogénétique dans les leucémies aiguës :
  - Intérêt dans la nouvelle classification adoptée par l'OMS : des anomalies spécifiques sont liées à un type particulier de leucémie aiguë.
  - Intérêt dans le pronostic : certaines anomalies sont étroitement liées à la probabilité de survie des patients.
  - Intérêt dans l'évaluation de la maladie résiduelle



# **HISTOIRE DE LA CYTOGENETIQUE**

La cytogénétique née, pratiquement avec le vingtième siècle, est une discipline jeune. La connaissance de l'organisation des chromosomes a permis de rendre compte des particularités et des variations de l'ADN constitutif. A l'heure actuelle, l'apport cytogénétique est devenu indispensable à plusieurs pathologies humaines. On décrit quatre périodes [1]

### **1- La première période : 1891 – 1952**

Débute par le travail du cytologiste D. Von Hanseman, qui en 1891 dénombre 18, 24 et plus de chromosomes. Tous les auteurs ont utilisé des techniques d'histologie classique sur des prélèvements post-mortem de testicule humain. En 1912, Winiwarter améliore cette technique en prenant des biopsies de testicules prélevés chirurgicalement, immédiatement fixés et coupés permettant de garder intact l'ensemble de la garniture chromosomique. A la suite de ces améliorations techniques, Winiwarter conclut à la présence de 47 chromosomes dans les spermatogonies ( $46A + X$ ) et de 48 ( $46 + X + X$ ) dans les ovogonies et à un mécanisme de déterminisme du sexe à  $XX XO$ . Le chromosome Y est décrit plus tard par Painter (1921, 1922) comme un élément petit et non apparié et conclut en 1923 à l'existence de  $46 + X + Y$  pour l'homme et à  $46 + X + X$  pour la femme et à un mécanisme du déterminisme du sexe lié à la formule  $XX$  ou  $XY$  (Painter 1923).

### **2-La deuxième période : 1952 – 1959**

Cette période commence avec la découverte fortuite, en 1952, par HSU, du prétraitement par le choc hypotonique des préparations chromosomiques obtenues in vitro à partir de cellules de tissu splénique. Cette nouvelle technique favorise le gonflement cellulaire, la dispersion des chromosomes et permet une meilleure individualisation de ceux-ci. A la suite de cette découverte deux

cytologistes, Albert Levan et Joe Hir Tjio, en 1956 déterminent le nombre de 46 chromosomes dans les cellules somatiques humaines. Cette découverte est à la base de l'étude systématique du caryotype humain.

### **3-La troisième période : 1959 – 1969**

Elle commence par la publication le 26 Janvier 1959 par Lejeune, Gauthier et Turpin dans les comptes rendus de l'académie des sciences de Paris de la présence chez neuf enfants Mongoliens, d'un petit chromosome acrocentrique surnuméraire. Cette découverte marque la naissance de la « cytogénétique clinique ». Depuis cette date, l'importance diagnostique de la cytogénétique n'a cessé de croître. Un effort collectif des cytogénéticiens et des cliniciens pour rechercher dans les anomalies congénitales une éventuelle étiologie chromosomique. Rapidement différentes anomalies de nombre et de structure chromosomique sont décrites.

En 1960, Peter Nowell a eu l'idée d'utiliser la phytohéماغlutinine pour l'étude des cellules sanguines. Cette substance capable d'une action mitogène sur les lymphocytes, induit leur transformation blastique et dès lors, permet l'étude du caryotype à partir d'un simple prélèvement de sang périphérique.

### **4-La quatrième période : après 1969**

C'est la période du banding chromosomique. La première technique de banding est due à Caspersson, qui utilise la moutarde de quinacrine pour individualiser chaque chromosome, par l'apparition de bandes caractéristiques : Les bandes Q Capersson 1969, 1970.

D'autres techniques sont rapidement mises au point : Le banding G : Seabright 1971, le banding R : Dutrillaux et Lejeune 1971, le banding C : Summer et al. 1971, le banding NOR : Howell et al 1975.

### **5- La cytogénétique hématologique :**

Nowell et Hunger Ford en 1960 découvrent la première anomalie chromosomique en hématologie : le chromosome Philadelphie ou t (9 ; 22) et montrent qu'une translocation spontanée peut survenir entre deux chromosomes de façon indépendante et répétée au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

### **6- cytogénétique moléculaire :**

L'hybridation in situ fut appliquée à l'homme au début des années 70 pour localiser des séquences d'ADN satellite. Jusqu'en 1981, seules les séquences hautement répétées ont pu être localisées.

Au début des années 90, développement de systèmes de détection efficace, notamment la fluorescence, a permis aux laboratoires une utilisation en routine devenue indispensable. Les multiples progrès ont permis l'apparition de nouveaux outils spécialisés basés sur les principes de la FISH. : FISH multicolore, CGH (hybridation génomique comparative).



**PREMIERE PARTIE :**  
**TECHNIQUES CYTOGENETIQUES**

Les principales techniques cytogénétiques sont :

- La cytogénétique **conventionnelle** représentée par le **CARYOTYPE** qui consiste en l'analyse numérique et structurale des chromosomes afin de définir la formule chromosomique.
- La cytogénétique **moléculaire** : basée essentiellement sur la **Fluorescence In-Situ Hybridization FISH** ou hybridation in-situ par des sondes fluorescentes. C'est une technique qui permet de mettre en évidence et de localiser des séquences d'acides nucléiques. Cette technique est à la frontière entre la cytogénétique et la biologie moléculaire.

## **I.LE CARYOTYPE**

### **1. Les prélèvements [2,3]**

Le caryotype peut être réalisé à partir du prélèvement de sang ou prélèvement de la moelle osseuse, ou à partir des ganglions et des masses tumorales. Dans ce dernier cas une dissociation préalable est nécessaire afin d'obtenir une suspension cellulaire, cette dissociation est généralement mécanique, mais peut également être enzymatique (collagénase par exemple).

### **2. Les étapes de la réalisation [4, 5,3] (Figure 1)**

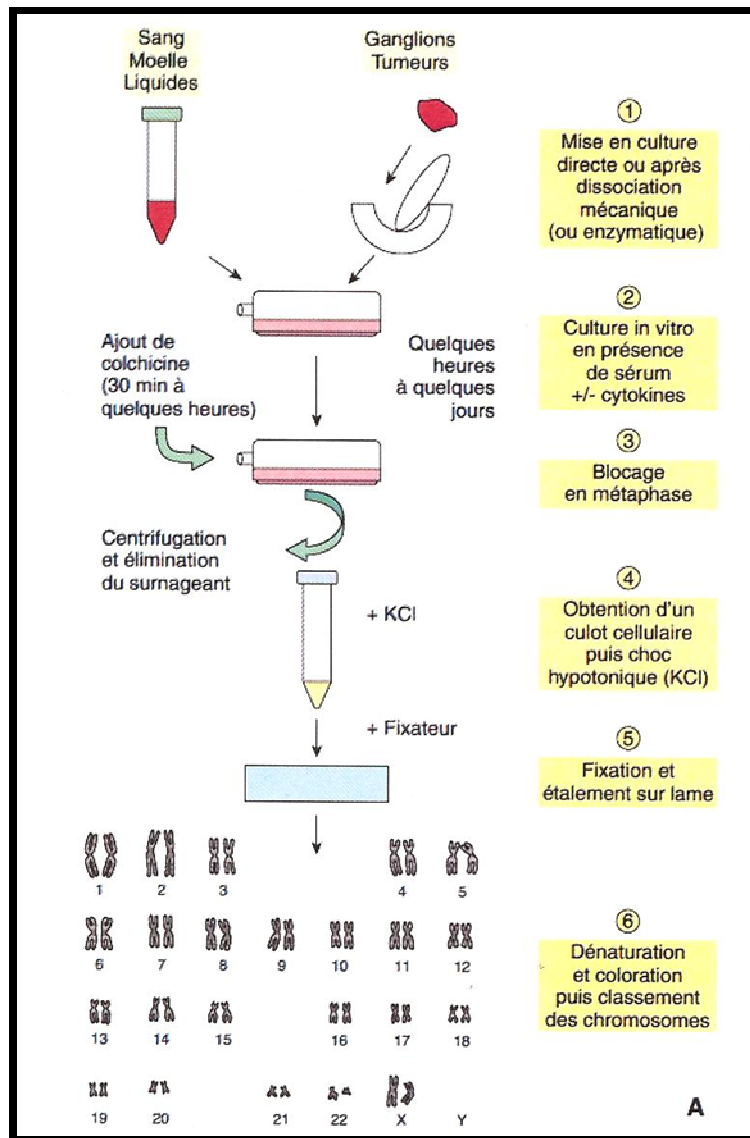
➤ La culture cellulaire :

Les cellules prélevées, sont mises en culture, dans des milieux nutritifs (RPMI + sérum du veau fœtal + antibiotiques + glutamine), et incubées à 37°C dans une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub>. La durée de la culture ne dépasse pas généralement les 24 heures dans les LA. L'asepsie est indispensable car certains

micro-organismes peuvent altérer la culture cellulaire [5]. En pratique, ce sont les cultures à court terme (72 heures pour les lymphocytes T) et les cultures à long terme (fibroblastes, cellules de la moelle osseuse, cellules amniotiques) qui sont le plus couramment réalisées.

Après la sortie de culture, le blocage de la mitose en métaphase est obtenu grâce à l'emploi d'une solution diluée de colchicine qui inhibe la formation du fuseau mitotique.

Une solution hypo-osmolaire (KCL) via la création d'un choc hypotonique, provoque un gonflement et une lyse de la cellule bloquée en métaphase induisant la libération des chromosomes. Après fixation par une solution acide /éthanol, et étalement sur lame, les chromosomes sont identifiés par coloration.



**Figure 1** : étapes de la réalisation du caryotype. [3]

➤ Identification des chromosomes par coloration :

Des techniques introduites dès le début des années 1970, ont permis de déterminer sur les chromosomes une alternance de bandes claires et de bandes sombres transversales caractéristiques. Chaque chromosome est divisé en régions comprenant elles-mêmes des bandes qui sont divisées en sous bandes. Ainsi, chaque paire de chromosome peut être parfaitement identifiée.

Plusieurs techniques de coloration chromosomique en bandes sont utilisées. La technique de bande G est la plus fréquemment employée. Elle définit la coloration des chromosomes au moyen du colorant GIEMSA, après dénaturation de l'ADN à l'aide de la Trypsine (**figure2**). La technique de bande R fait intervenir un prétraitement par la chaleur avant la coloration au GIEMSA et montre une distribution de bandes inverse à celle des bandes G (**figure 2**). Elle est utilisée comme méthode de routine dans beaucoup de laboratoires Européens et au Maroc.

Des techniques de coloration basée sur celles des bandes G et R permettent de colorer les chromosomes à partir des stades précoces de la mitose (prophase et prométaphase). Ces techniques de bandes haute résolution sont indiquées dans les études des anomalies chromosomiques de très petite taille.

Il existe d'autres techniques de bandes moins fréquemment employées, comme la technique de bande Q qui nécessite une coloration par la moutarde de Quinacrine (ou de ses dérivés) et un examen au microscope en fluorescence mais aussi la technique de bande C colorant spécifiquement certaines régions chromosomiques (notamment le centromère).

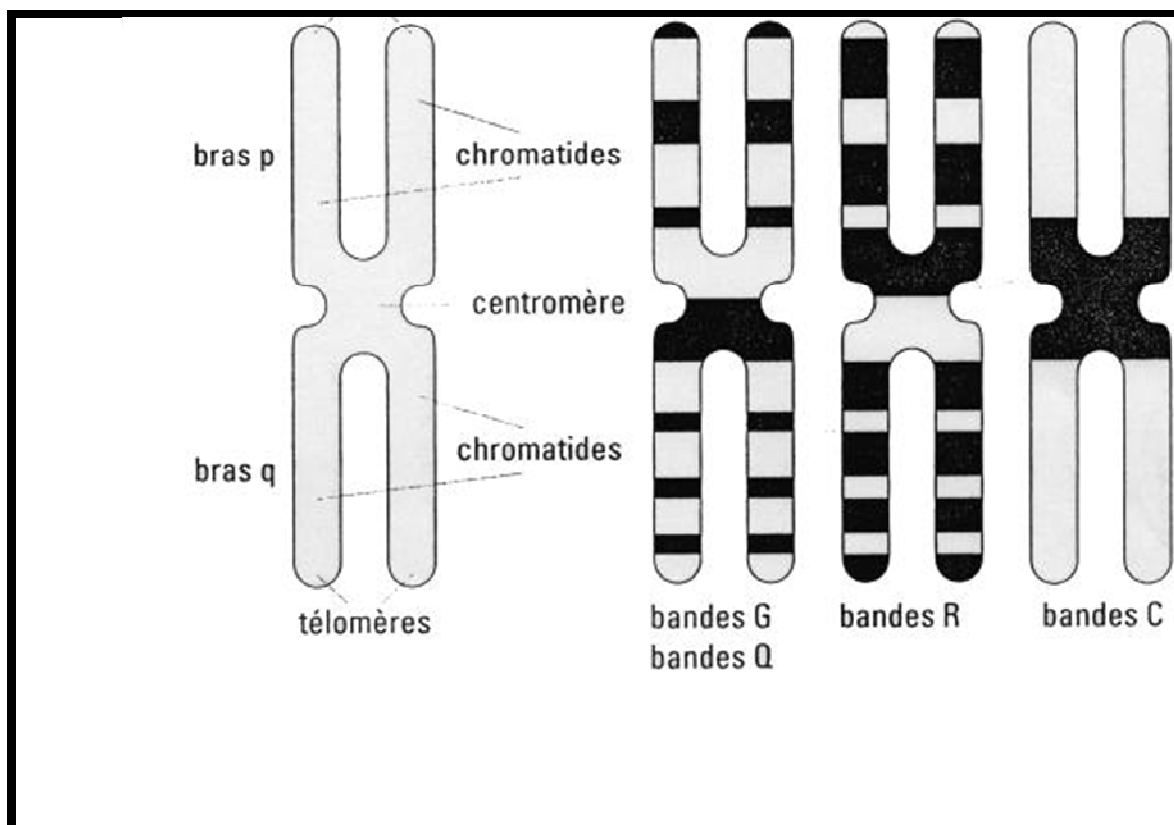


Figure 2 : structure des chromosomes : bandes [4]

### 3. Classification des chromosomes: Etablissement du caryotype

Après coloration, les chromosomes sont classés et analysés. La procédure habituelle est de découper les chromosomes à partir d'une microphotographie (**figure 3**) et de les classer par paires (**figure4**). Cependant, à l'heure actuelle, les chercheurs ont mis au point des systèmes d'analyse d'image rapides et bien adaptés avec un microscope relié à un appareil photo numérique et un ordinateur avec logiciel de traitement d'image. L'établissement du caryotype correspond à une classification standard des chromosomes humains [6,4] (**figure 4**).

La classification des chromosomes est fondée sur leurs caractères morphologiques (taille, indice centromérique, répartition des différentes bandes). Leur nomenclature a évolué parallèlement à l'amélioration des techniques et son établissement a fait l'objet de plusieurs réunions internationales de standardisation (Denver 1970, Londres 1963, Chicago 1966, Paris 1971, Stockholm 1977). Les chromosomes sont classés par paire, en fonction de leurs tailles et de la position du centromère (**schéma 1**) [4]. Les bras chromosomiques sont désignés respectivement par **p** pour le bras **court** et **q** pour le bras **long**.

Ces paramètres d'identification permettent de déterminer des groupes chromosomiques (de A à G) [4]. Les 46 chromosomes humains 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. Ces gonosomes sont les 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 [4].

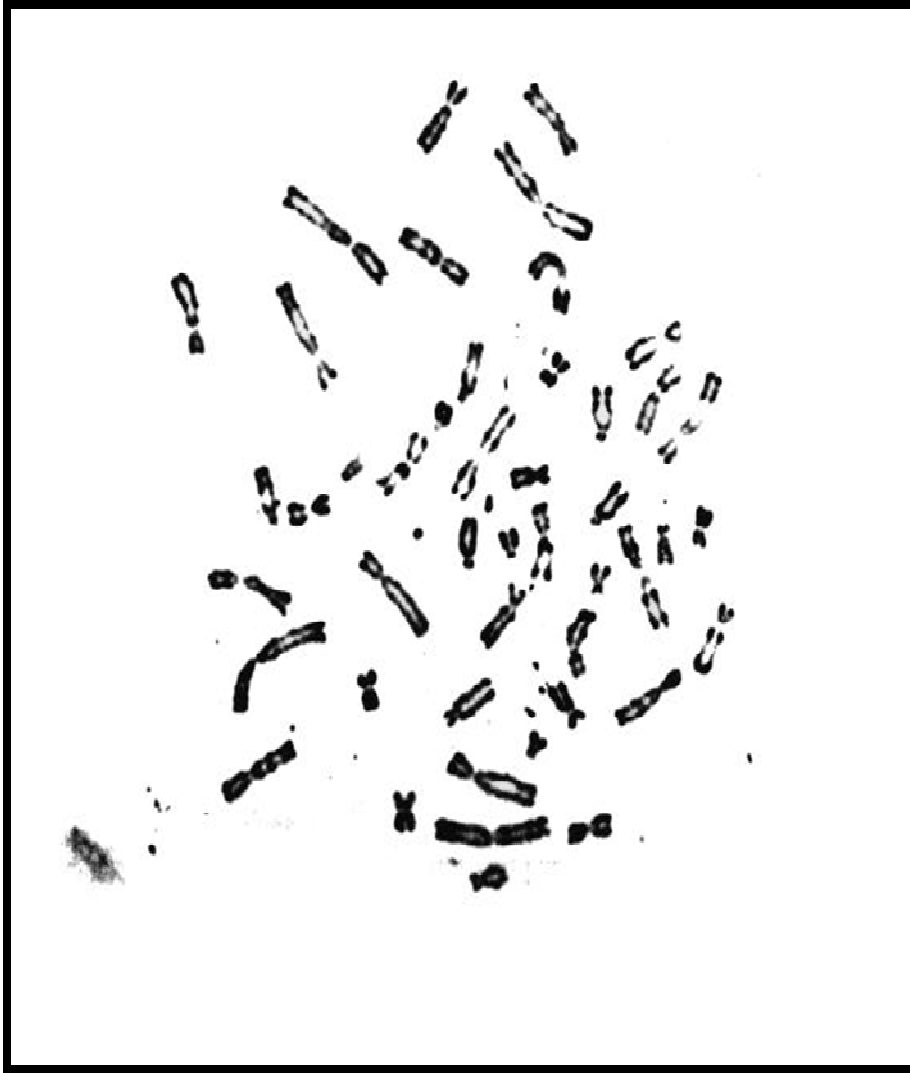
Il est indiqué successivement, le nombre total de chromosomes suivi d'une virgule, les chromosomes sexuels, et l'anomalie chromosomique quand elle existe.

Exemples: - caryotype féminin normal : 46, XX

- caryotype masculin normal: 46, XY

Nomenclature génétique	Signification
p	Bras court
q	Bras long
q2	Deuxième région du bras long
q23	Troisième bande de la deuxième région du bras long
11q23	Troisième bande de la deuxième région du bras long du chromosome 11
t	Translocation : échange de matériel entre deux chromosomes
inv	Inversion : remaniement impliquant une double cassure sur un chromosome et recollement après inversion
del	Délétion : perte d'un segment chromosomique
Mar	Marqueur chromosomique non identifié
R	[ring] : chromosome en anneau
Der	Dérivé : marqueur partiellement identifié portant le centromère du chromosome reconnu

**Tableau I** : nomenclature génétique [1]



**Figure 3** : microphotographie d'une métaphase (*Laboratoire de cytogénétique de la faculté de médecine et de pharmacie de Clermont- Ferrand*).

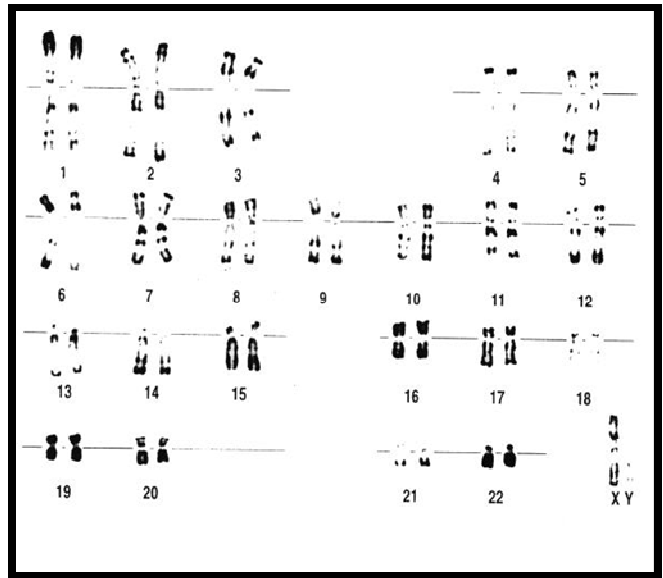


Figure 4 : caryotype masculin établi en bandes R [4]

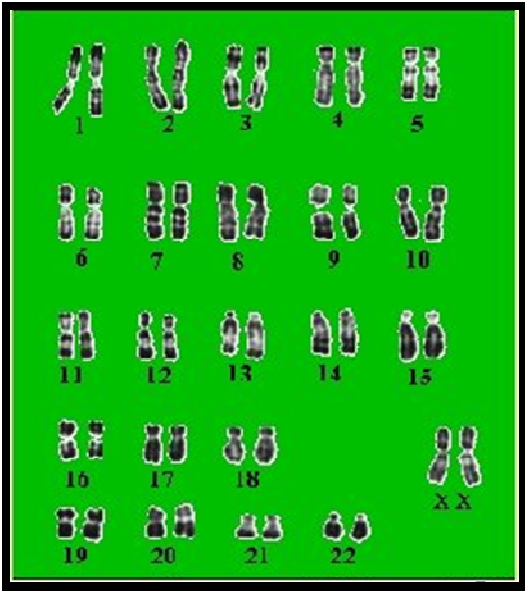


Figure 5 : caryotype féminin [4]

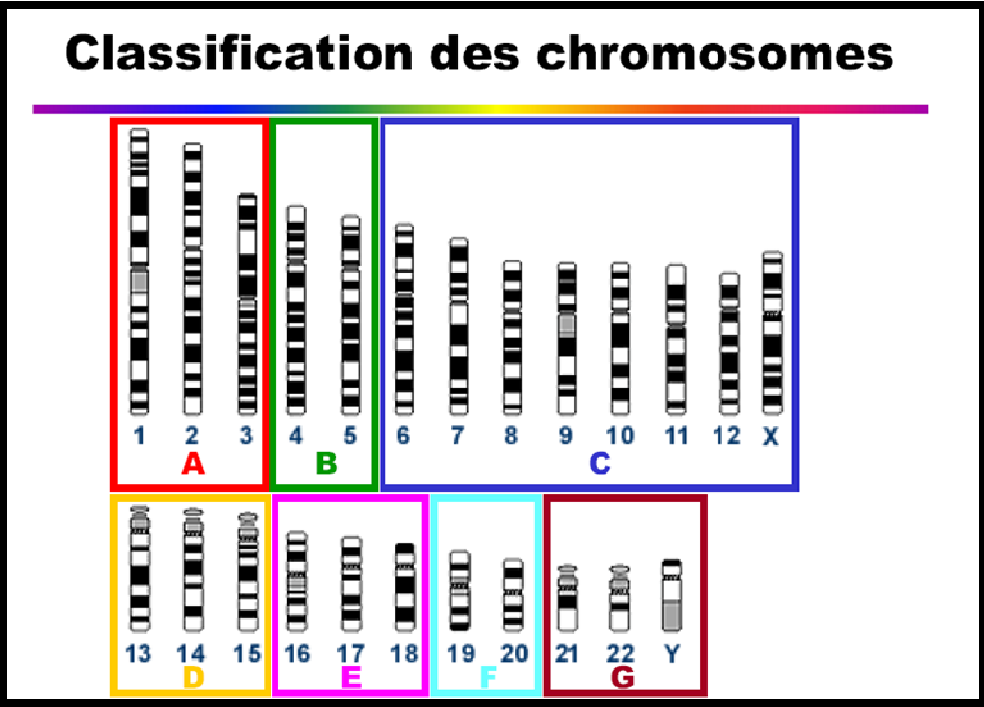


Schéma 1 : classification des chromosomes [4]



Systèmes d'analyse d'image

#### 4. Avantages et limites du caryotype :

- **Avantages** : analyse génomique globale, détection des anomalies chromosomiques numériques et structurales, précision du caractère complexe ou non des anomalies et des sous-clones tumorales.
- **Limites** : faible résolution (environ 10 Mb), cible uniquement les cellules en division et nécessite une quantité et une qualité adéquate des métaphases et donc la nécessité quasi absolue de travailler sur échantillon fraîchement prélevé.

## 5. Définitions des principales anomalies du caryotype rencontrées dans les LA :

Deux types d'anomalies peuvent être rencontrés :

- les anomalies numériques des chromosomes
- les anomalies structurales des chromosomes

### 5.1. Les anomalies de nombre : [7, 6, 8, 4, 9,3]

#### ➤ Les aneuploïdies :

Les aneuploïdies se traduisent par une modification du nombre total des chromosomes. Les plus fréquentes sont les **trisomies** et les **monosomies** qui résultent d'un problème de disjonction lors de la division méiotique (gamète avec un chromosome surnuméraire et gamète avec un chromosome manquant). Les trisomies sont définies par la présence d'un chromosome surnuméraire. Le caryotype comporte alors 47 Chromosomes.

Exemple: Trisomie 21 chez une fille: caryotype: 47, XX, +21.

#### ➤ Les polyploïdies :

Les polyploïdies sont définies par l'existence d'un nombre de chromosomes égal à un multiple du complément haploïde supérieur à 2. La triploïdie ( $3n$  soit 69 Chromosomes) et la tétraploïdie ( $4n$  soit 92 chromosomes), sont les polyploïdies observées dans l'espèce humaine. Ces anomalies constitutionnelles sont très rarement viables, et il est possible de les détecter dans certaines cellules cancéreuses à un stade avancé de la tumorigénèse [7].

Exemple: 69, XXY

## 5.2. Les anomalies de structure : [7, 6, 10]

Elles sont la conséquence de cassures chromosomiques, suivies d'un ou plusieurs remaniements anormaux lesquels pouvant survenir spontanément ou être induits par des agents clastogènes (cassant les chromosomes) tels les radiations, certains virus et divers produits chimiques. Ces aberrations peuvent affecter un chromosome, deux chromosomes

Homologues ou non, et parfois davantage. Les anomalies de structure sont nombreuses et diverses, mais les **translocations** et les **délétions** sont les plus fréquentes. Du point de vue nomenclature, il est important de savoir identifier le point chromosomique atteint [4]. Exemple: 3q24;1 (3: numéro de la paire chromosomique, q: bras chromosomique concerné (bras long); 2: deuxième région chromosomique; 4: quatrième bande; 1: première sous bande).

### ➤ Les translocations :

Les translocations réciproques résultent de cassures qui surviennent classiquement au niveau des chromatides de deux chromosomes non homologues (point de cassure en dehors de la région juxta-centromérique) suivie d'un échange segmentaire réciproque entre ces deux chromosomes donnant naissance à deux dérivés. Il existe une grande variété de translocations réciproques pouvant toucher tous les chromosomes. 90% des translocations réciproques sont équilibrées et dans 10% des cas, elles peuvent s'accompagner de microdélétions donc interrompre la séquence d'un gène. Exemple: 46, XY, t(9;22)(q34;q11) : translocation entre les segments chromosomiques des bras longs des chromosomes 9 et 22.

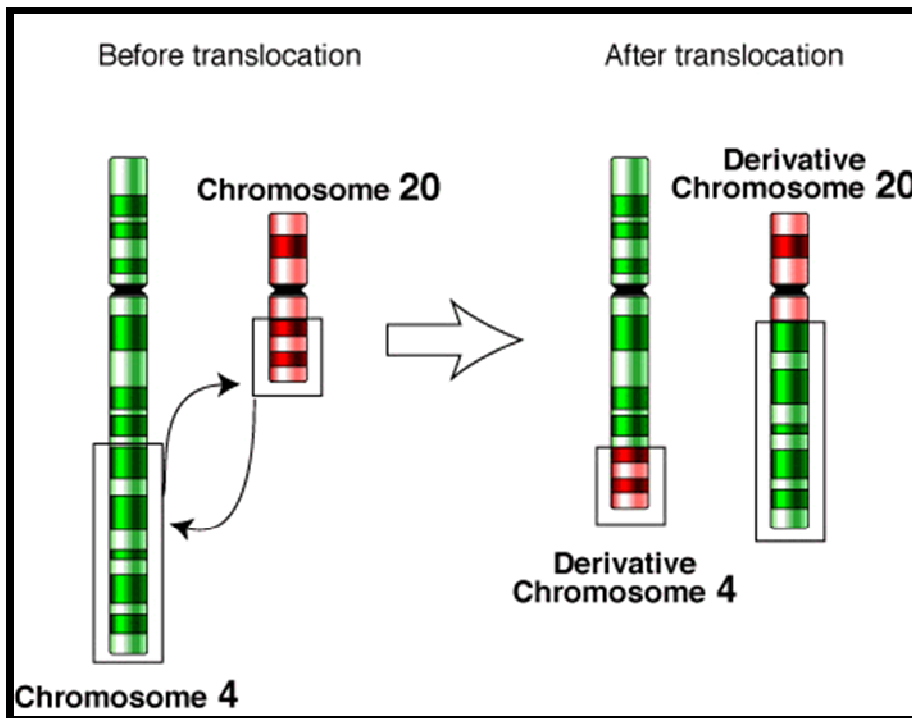


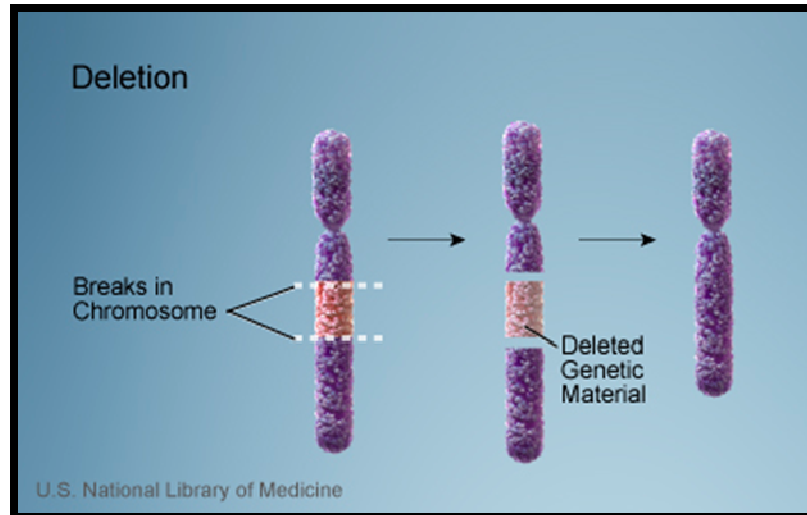
Schéma 2 : translocation [6]

➤ **Les délétions :** [4,5,3]

Les délétions se définissent par la perte d'un segment chromosomique. Elles peuvent être terminales (portant sur l'extrémité du chromosome), ou interstitielles (intervenant sur des segments plus proximaux des bras chromosomiques). Quelque soit le mécanisme de leur formation, ces anomalies interviennent le plus souvent *de novo*. Elles sont non équilibrées et l'expression phénotypique est fonction de la taille et du contenu du génome délété.

Les techniques de cytogénétique conventionnelle permettent de mettre en évidence des délétions touchant plus d'un million de paire de base. Les délétions de petite taille sont détectables grâce aux techniques plus fines d'hybridation *in situ* fluorescente et de biologie moléculaire.

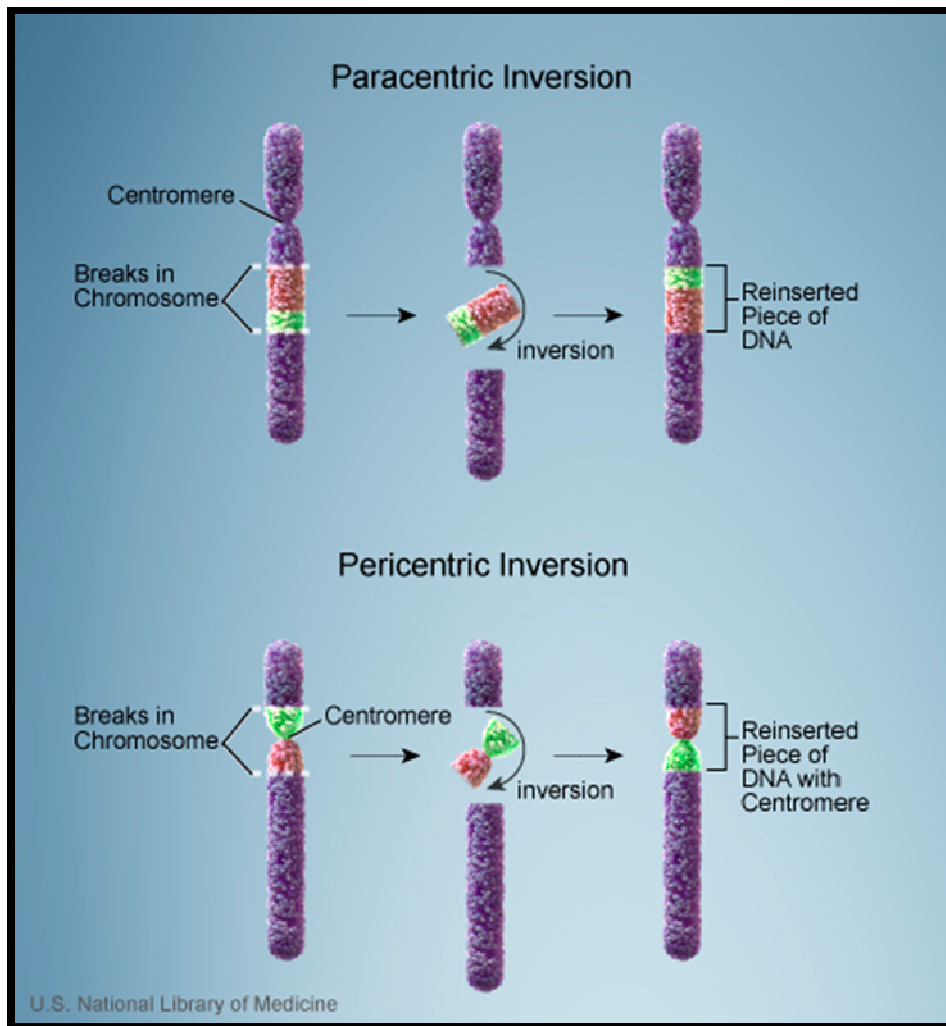
Exemples: 46, XX, del (1) (q21) : Délétion terminale du chromosome 1 avec un point de rupture situé au niveau de la première bande de la deuxième région du bras long.



**Schéma 3 : délétion**

➤ **Les inversions : [4, 5, 3]**

Les inversions sont dues à deux cassures sur le même chromosome, suivi de recollement après retournement de 180° du segment intermédiaire. Elles sont dites péricentriques, si le centromère est inclus dans le segment intermédiaire, et paracentrique si les cassures se sont produites dans le même bras. Ce sont des anomalies chromosomiques équilibrées mais la plupart peuvent entraîner lors de la méiose la formation de gamètes porteurs de monosomies et de trisomies partielles.



**Schéma 4** : inversion.

➤ **Les duplications** : [4, 5, 3]

Il s'agit de remaniements rares, mais pouvant aboutir à une trisomie partielle dont l'expression phénotypique est dépendante du segment dupliqué. Les duplications peuvent résulter d'une recombinaison inégale lors de la méiose.

Exemple: dup (9q) : duplication du bras long du chromosome 9

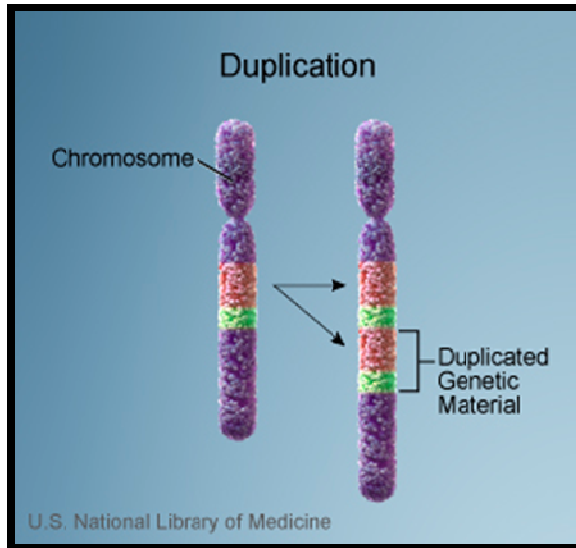


Schéma 5 : duplication.

➤ **Les chromosomes en anneau :**

Les chromosomes en anneau se forment lors d'une cassure des extrémités d'un chromosome suivie d'une fusion des extrémités restantes, entraînant ainsi une monosomie partielle avec perte du matériel distal.

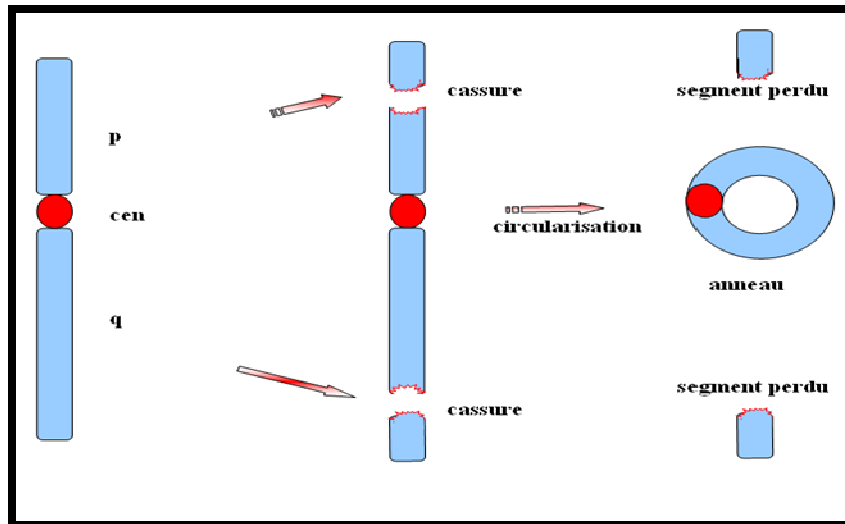
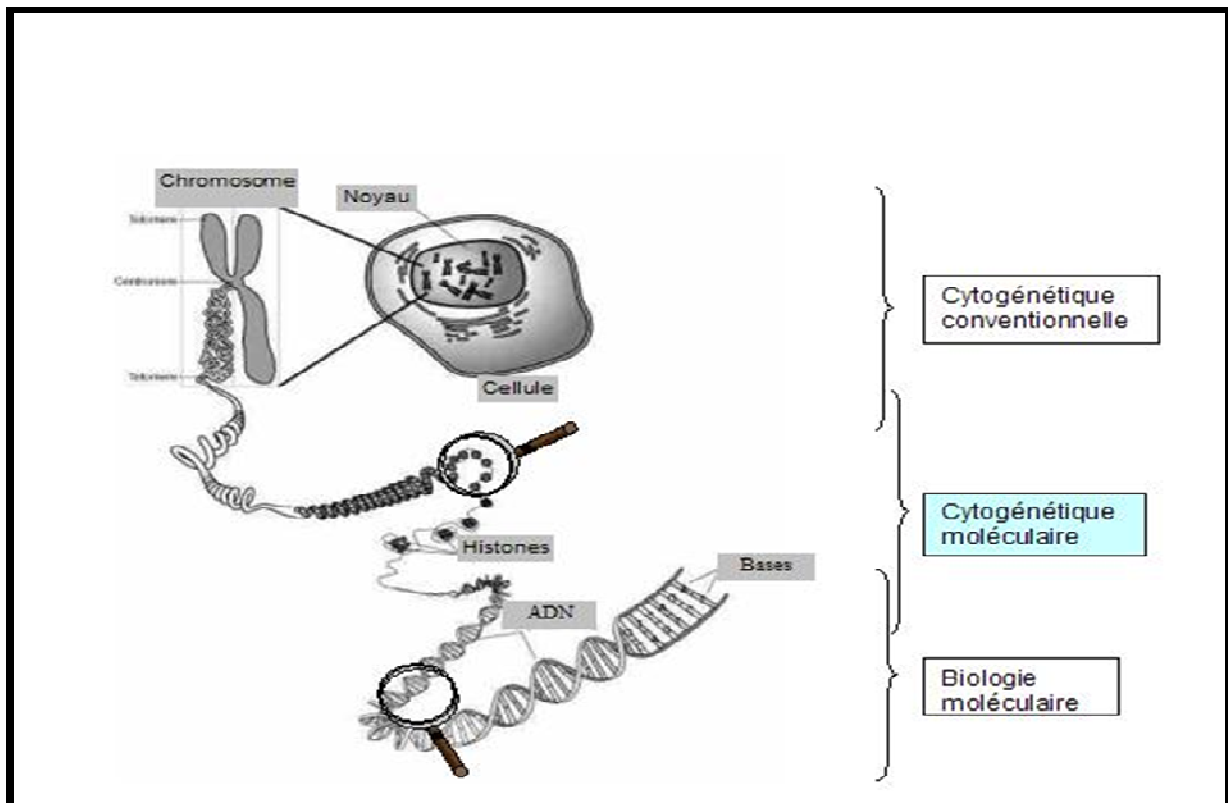


Schéma 6 : chromosome en anneau [6]

## II. LA CYTOGENETIQUE MOLECULAIRE [11] :

La cytogénétique moléculaire est née de la rencontre de la biologie moléculaire et de la cytogénétique conventionnelle. Elle se situe à une échelle de résolution intermédiaire entre ces deux disciplines (**Figure 6**). La cytogénétique moléculaire d'apparition relativement récente comporte l'**Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)** sur préparation chromosomique, qui a révolutionné l'approche traditionnelle de la cytogénétique et l'**Hybridation Génomique Comparative** sur réseau d'ADN ou **CGH array**, technique utilisée surtout dans le domaine de la recherche. Le pouvoir de résolution de la FISH (dans certaines conditions moins de 1Kb) permet une analyse fine de la structure des chromosomes. Les laboratoires de cytogénétique utilisent actuellement de manière courante ces nouvelles méthodes devenues **indispensables en complément** de la cytogénétique classique. [11]



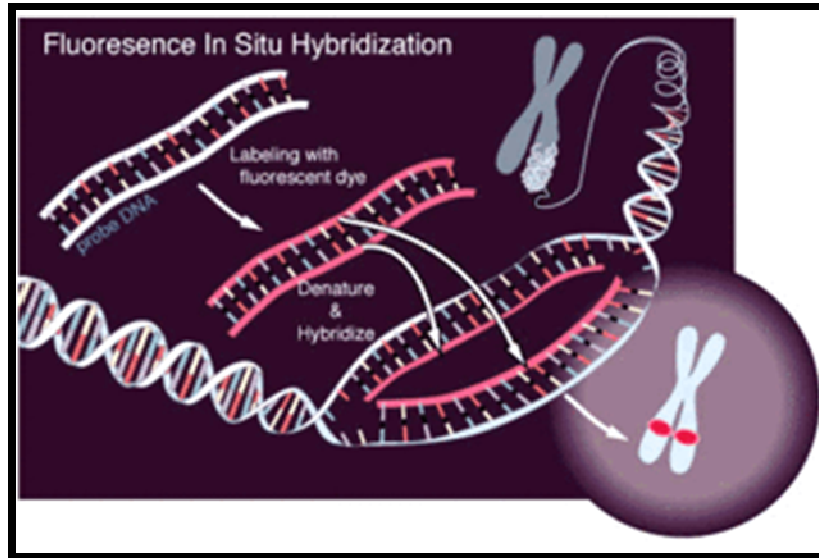
**Figure 6 :** Techniques de cytogénétiques et zones de chevauchement avec les différentes techniques d'étude du génome [11]

## 1. FISH

### 1.1. Principe :

Il repose sur les propriétés de dénaturation et de renaturation de la molécule d'ADN. Dans certaines conditions de température, de Ph ou de salinité, les deux brins d'une molécule d'ADN peuvent se séparer (phénomène appelé dénaturation). Une sonde d'acide nucléique contenant une séquence complémentaire au simple brin d'ADN, peut alors former un hybride spécifique avec l'ADN simple brin et s'y réassocier de façon spécifique (étape appelée la renaturation ou hybridation). La sonde est marquée directement ou indirectement

avec un ou plusieurs fluorochromes. [11] Différents procédés sont utilisés pour incorporer le fluorochrome dans le fragment d'ADN. Les plus connues sont le *Random-priming* et la *Nick-translation*.



**Figure 7** : l'hybridation in situ en fluorescence [11]

Grâce au microscope à fluorescence, on visualise directement sur les chromosomes la localisation de la sonde. Ainsi naquit la technique FISH, permettant l'observation de loci sur des métaphases ou des noyaux, d'où le terme *in situ* [12]. L'utilisation de plusieurs fluorochromes ainsi que le développement de système de numérisation des signaux fluorescents ont permis d'hybrider plusieurs sondes de façon concomitante. Actuellement, il est possible d'étudier de façon simultanée plus de 20 loci sur des chromosomes.

Les fluorochromes les plus couramment utilisés et les longueurs d'onde d'excitation sont :

- DAPI (4',6-diamidino-2-phenylindole) (310nm – 372nm)
- FITC (exc. 495nm –  $\lambda_{em}$  519nm) fluoresce dans le vert

- La Cyanine 3 (Cy3) ( $\lambda_{exc}$  495nm –  $\lambda_{em}$  519nm) fluoresce dans l'orange
- Le Texas red ( $\lambda_{exc}$  589nm –  $\lambda_{em}$  615nm) fluoresce dans le rouge
- La Cyanine 5 ( $\lambda_{exc}$  650nm –  $\lambda_{em}$  670nm) fluoresce dans le rouge
- La Cyanine 5.5 ( $\lambda_{exc}$  675nm-694nm) fluoresce dans le rouge

## 1.2. Les sondes : [11]

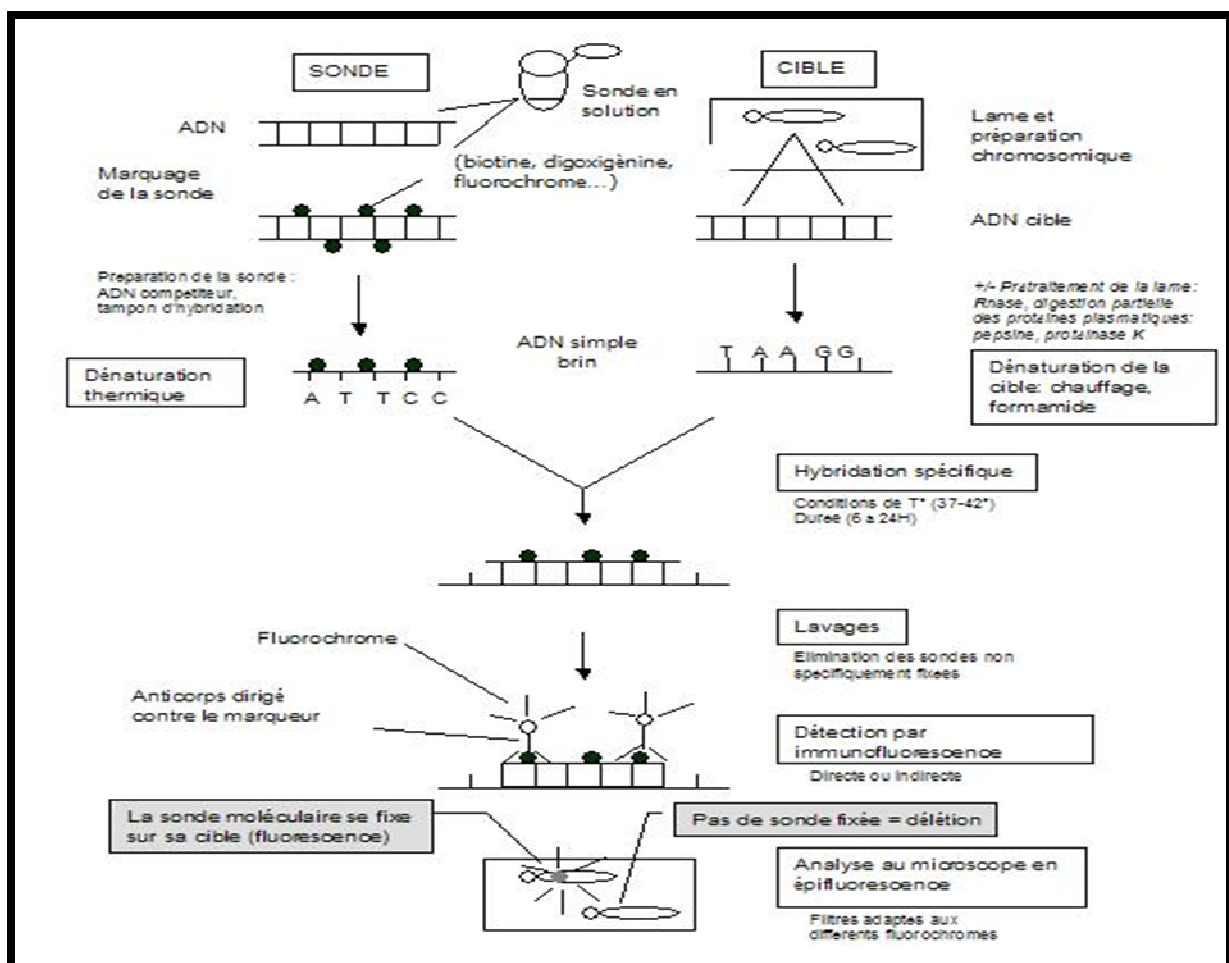
Avec les progrès des techniques, il est possible de générer aujourd'hui des fragments d'ADN de tailles variées correspondant à différentes parties d'un chromosome. On distingue :

- Les sondes composées de séquences spécifiques d'ADN répétées de petite taille (moins de 1000 paires de bases ou 1kilobase),
- Les sondes composées de séquences uniques qui comportent : avec les sondes spécifiques de loci et les sondes spécifiques d'un bras chromosomique ou d'un chromosome entier qui comportent :
  - **les sondes spécifiques de loci** : Pour être entièrement séquencé, le génome humain fut

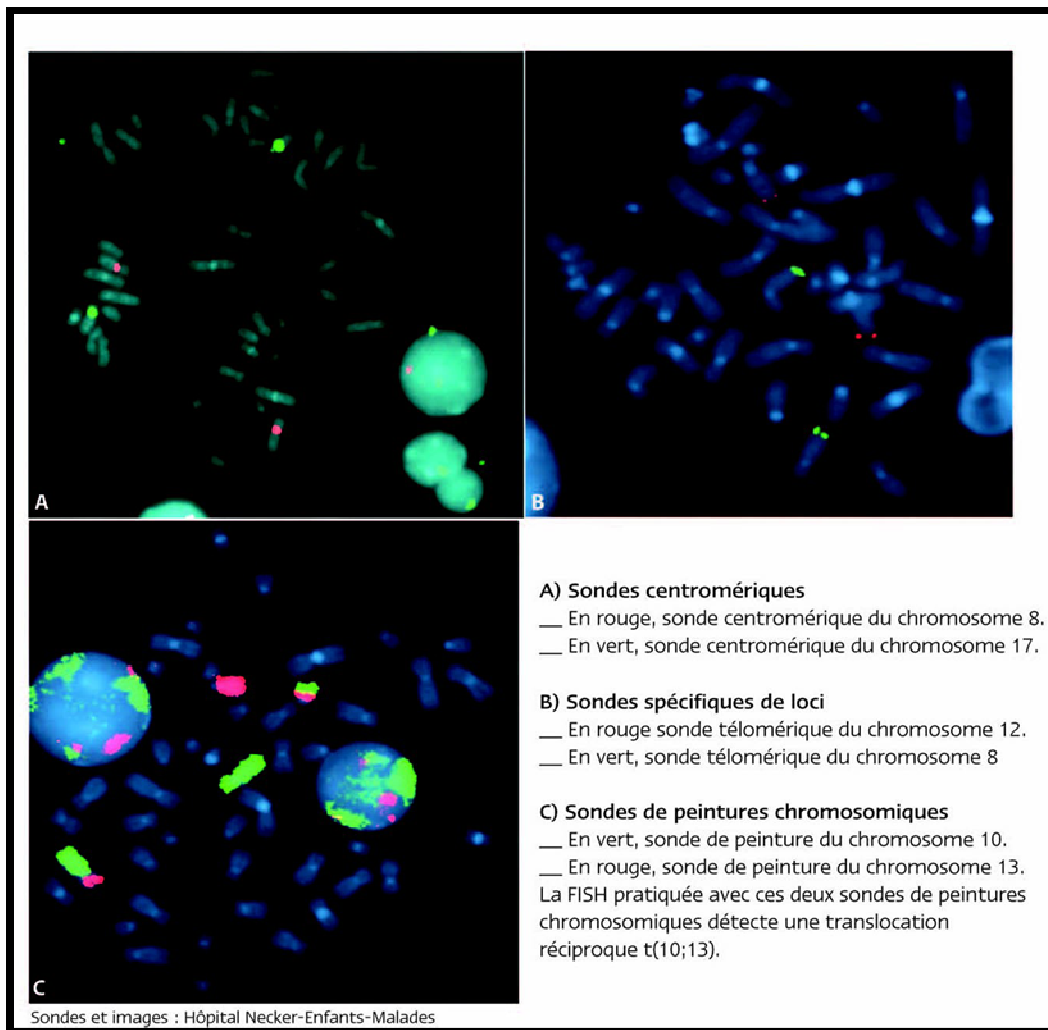
Fragmenté en segments de 100 à 200 kb puis clonés dans des vecteurs appelés BACs (« chromosomes artificiels de bactéries »). Ces BACs sont aujourd'hui utilisés comme sondes pour la technique de FISH. Le choix du BAC se fait par l'intermédiaire de sites internet publics donnant leur position précise sur le génome humain (UCSC [genome.ucsc.edu/](http://genome.ucsc.edu/) Ensembl [www.ensembl.org/](http://www.ensembl.org/)-, Data base of Genomic Variants [projects.tcag.ca/variation](http://projects.tcag.ca/variation)). D'autres vecteurs peuvent être également utilisés comme sondes (fosmides, cosmides, phages, plasmides ou chromosomes artificiels de levure ou YACs).

- **Les sondes de peinture chromosomique** : à partir d'ADN des lignées d'hybrides

Somatiques contenant chacune un exemplaire d'une paire de chromosome humain ou de chromosomes obtenus par cytométrie en flux, il est possible d'obtenir un ensemble de fragments d'ADN représentant un chromosome entier. Ces fragments marqués vont s'hybrider sur une paire chromosomique donnée. L'ensemble de ces fragments s'appelle « sonde de peinture chromosomique ».



**Figure 8** : étapes de la réalisation de la technique de FISH [11]



**Figure 9 : Les sondes**

### 1.3. La multifuorescence :

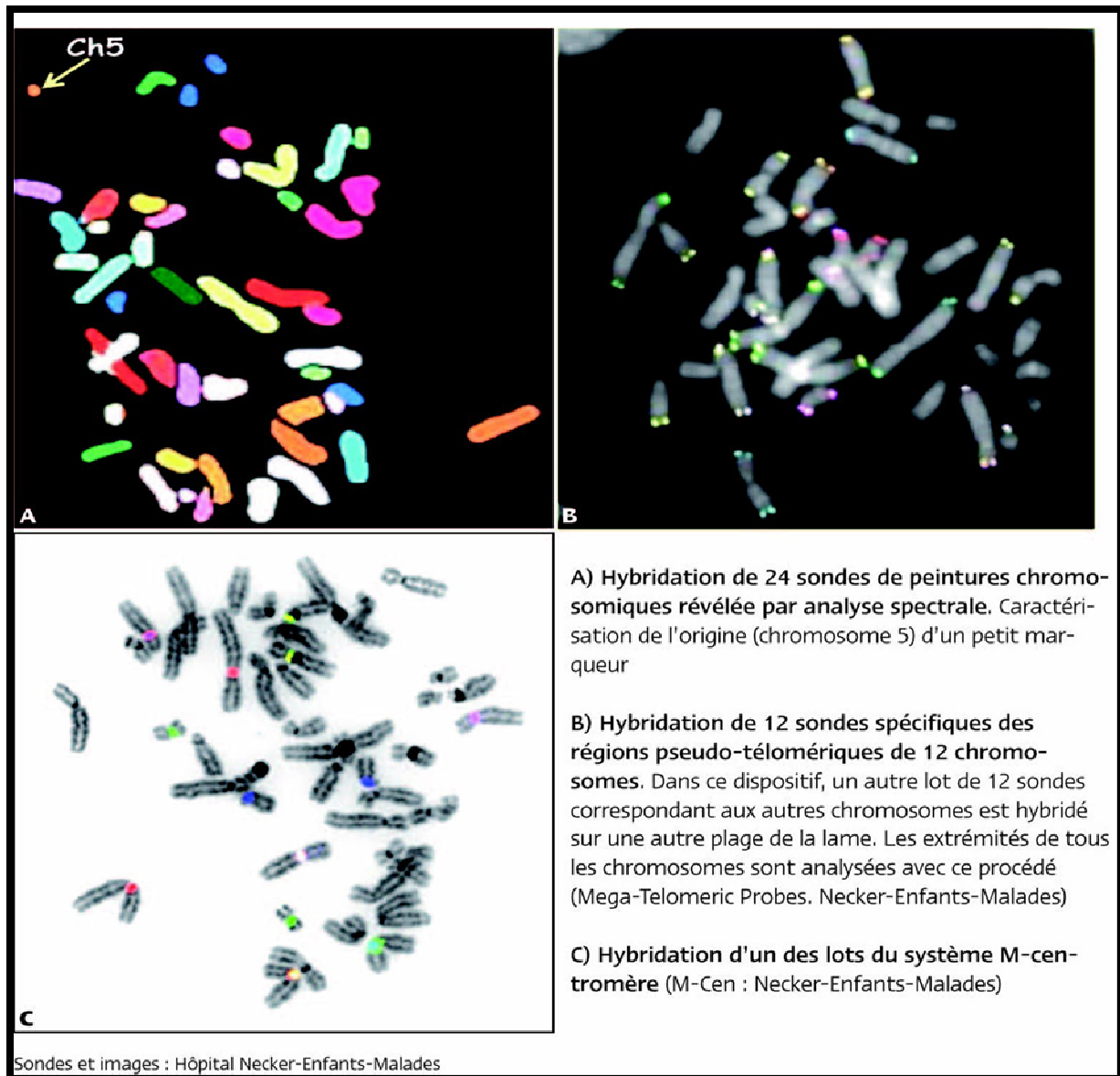
La multifuorescence offre la possibilité d'étudier plusieurs loci simultanément lors d'une seule hybridation. Il suffit pour cela d'hybrider des sondes marquées avec des fluorochromes différents dont les spectres d'excitation et d'émission ne se chevauchent pas.

Il est également possible de marquer une sonde avec plusieurs fluorochromes. On obtient alors une sonde dont la fluorescence est complexe, composée des longueurs d'émission des différents fluorochromes. Le signal de ce type de sonde ne peut être analysé qu'après numérisation. En utilisant 5 fluorochromes (avec lesquels 31 Combinaisons sont possibles), il est possible de construire 23 sondes de peinture, chacune spécifique d'une paire chromosomique donnée, ouvrant la voie au caryotype en multifuorescence (**figure10 A**). Par le même procédé, on peut obtenir des sondes spécifiques de chaque extrémité subtélomérique ou de chaque centromère (**figure10B et 10C**).

La numérisation successive par la caméra des différents signaux émis par les sondes hybridées ont permis le développement du caryotype en multifuorescence.

La multifuorescence utilise deux procédés : le premier qui repose sur la numérisation successive par la caméra des différents signaux émis par les sondes hybridées. Souvent, la première image capturée est celle générée par le DAPI. La superposition de l'ensemble des signaux sur un écran d'ordinateur permettra d'étudier précisément les loci correspondant aux sondes hybridées. En utilisant 23 sondes de peinture avec un logiciel ayant intégré les combinaisons des fluorochromes spécifiques de chaque paire chromosomique, Speicher et Al (1996) ont été capables d'établir un caryotype en multifuorescence, en classant des chromosomes d'après leur fluorescence spécifique [13]. Le deuxième procédé repose sur l'analyse spectrale des signaux. C'est une méthode d'analyse des signaux plus complexe qui nécessite un interféromètre dont le rôle est de décomposer et d'analyser, en un seul temps, le contenu en longueur d'onde

d'une lumière complexe. Ce procédé fut décrit en 1996 par l'équipe de Schrock et Al [14].



**Figure 10:** La multifuorescence

## 1.4. Avantages et limites de la FISH :

### ➤ **Avantages :**

- détection des anomalies chromosomiques numériques et structurales surtout les anomalies cryptiques, cible à la fois les mitoses et les noyaux interphasiques,
- détection de l'hétérogénéité clonale, travail sur cellules congelées voir fixées.

### ➤ **Limites :** résolution environ 100 Kb, nécessite l'utilisation de plusieurs sondes.

## 2. CGH [11] :

C'est une technique automatisée de quantification relative qui met en évidence de pertes ou de gains de matériel chromosomique par rapport à une référence.

Technique utilisée depuis 2004, la CGH *array* n'est pas, en 2012, un examen de première intention pour le diagnostic cytogénétique des pathologies malignes. Néanmoins, en recherche, elle a permis l'identification de nouveaux oncogènes telle les délétions du gène IKAROS à l'origine de l'acutisation des leucémies myéloïdes chroniques. A l'inverse la CGH est aujourd'hui l'examen de choix pour l'étude des anomalies chromosomiques constitutionnelles.

### 2.1. Principe (Figure 11):

Elle consiste en une cohybridation sur métaphase normale de l'ADN à tester marqué (vert) et d'un ADN témoin marqué (rouge), en quantité égale. L'hybridation est compétitive entre les deux ADN pour les mêmes loci. Un logiciel analyse le ratio rouge / vert.

La CGH array permet la détection des déséquilibres chromosomiques dont la taille varie avec la résolution de la puce utilisée. Parce que la CGH est une comparaison de nombre de molécules d'ADN d'un individu par rapport à un autre, un déséquilibre génomique de plus de 1 kb détecté par cette technique est appelé CNV pour « *Copy Number Variant* » ou « Variation de Nombre de Copies ».

Le résultat obtenu est interprété comme suit : une couleur jaune correspond à un ratio de 1 (hybridation en même quantité des deux ADN) ; une couleur verte indique un gain dans l'ADN à tester, une couleur rouge une perte (délétion).

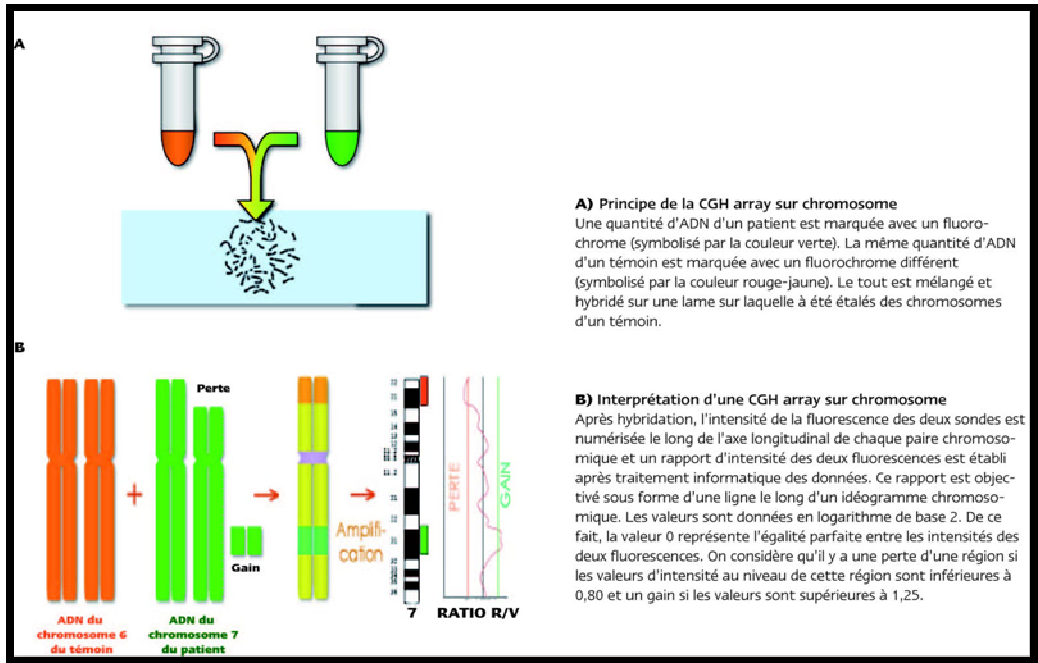


Figure 11 : principe de la CGH sur chromosome. [11]

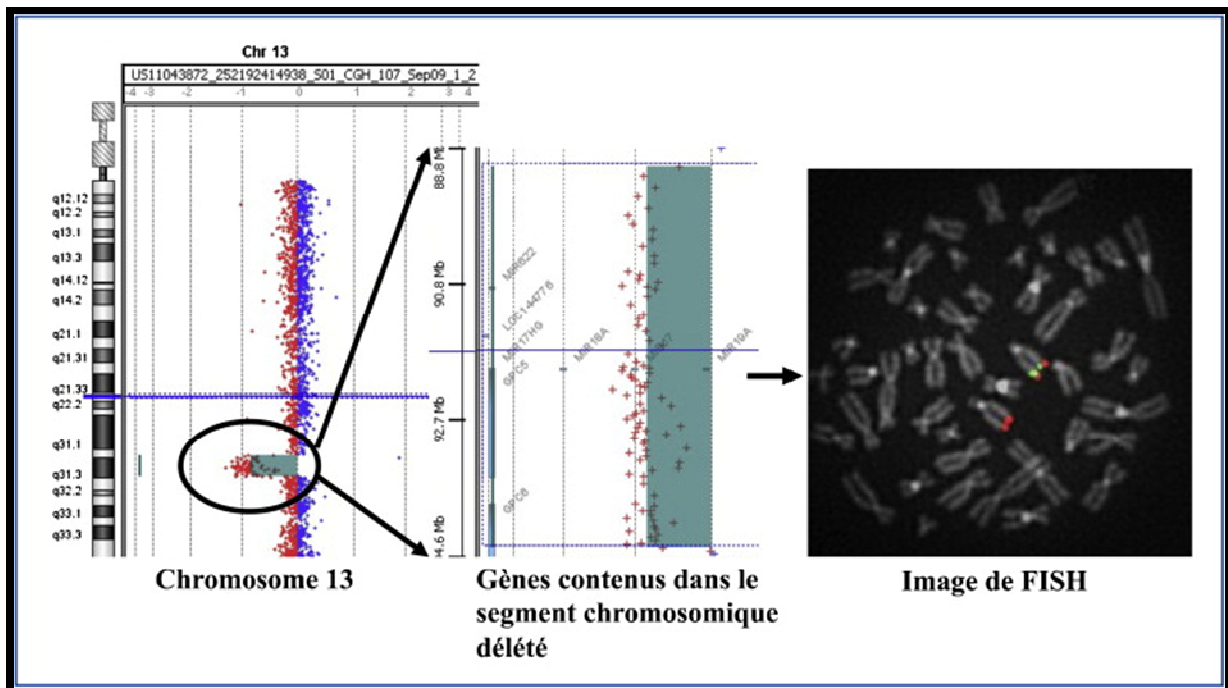


Figure 12 : Exemple de résultat de la CGH et correspondant en FISH [11]

**DEUXIEME PARTIE :**  
**APPORTS DE LA CYTOGENETIQUE**  
**DANS LES LEUCEMIES AIGUES**

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures (blastes) qui envahissent la moelle osseuse, le sang périphérique et de nombreux organes.

Au cours de ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés pour la caractérisation des LA. Ceci a été possible grâce à la mise en place de techniques de pointe : la cytométrie en flux, la cytogénétique et la biologie moléculaire. L'introduction de ces techniques dans les laboratoires d'hématologie constitue un complément important de l'étude cytologique des LA permettant d'établir une « véritable carte d'identité » de chaque cas diagnostiqué et sera à l'origine de découverte de molécules ciblées. [15 ,16].

La cytogénétique contribue à mieux cerner les entités morpho-immunologiques, à identifier de nouvelles entités et à une meilleure compréhension des évènements oncogéniques[17].Les anomalies chromosomiques contribuent à définir le type de leucémie et présentent aussi l'intérêt d'être des facteurs pronostiques indépendants, essentiels pour les choix thérapeutiques.

Ces anomalies sont acquises et présentes dans toutes les cellules leucémiques, ce qui témoigne de l'origine clonale de la leucémie. Leur caractère souvent récurrent, voire leur association systématique à certains types de LA suggéraient qu'elles sont l'événement causal de la leucémie [17].La cytogénétique conventionnelle et moléculaire occupe actuellement une place dans les nouvelles classifications des LA, possède un impact pronostique et permet la surveillance de la maladie résiduelle à côté de la cytologie, la cytométrie en flux et de la biologie moléculaire.

## **I. APPLICATIONS DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES CLASSIFICATIONS DES LEUCEMIES AIGUES :**

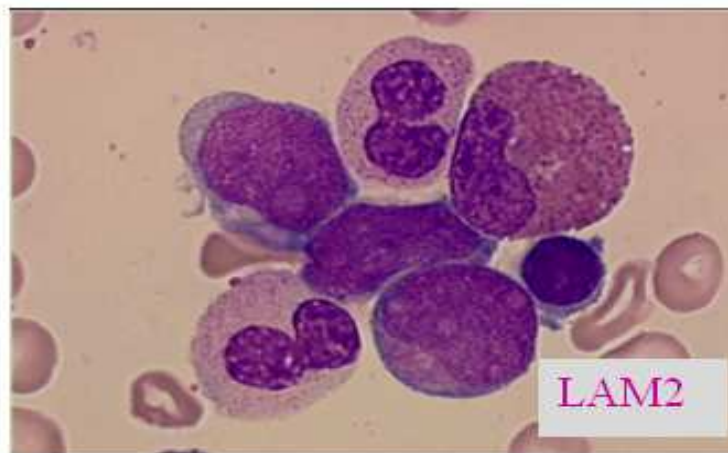
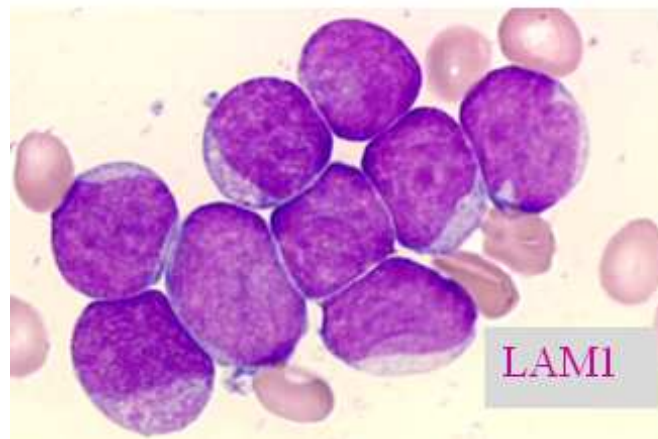
La première classification pour les LA, **classification FAB** (franco-américano-britannique)

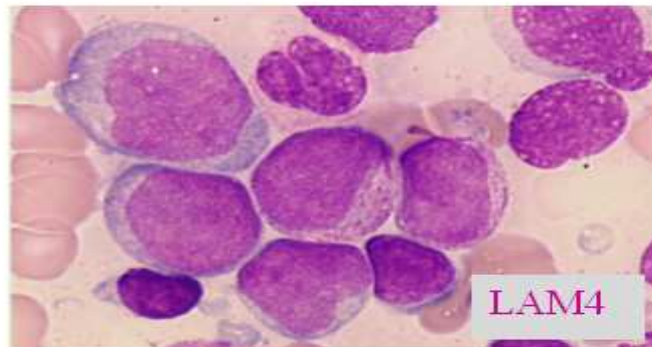
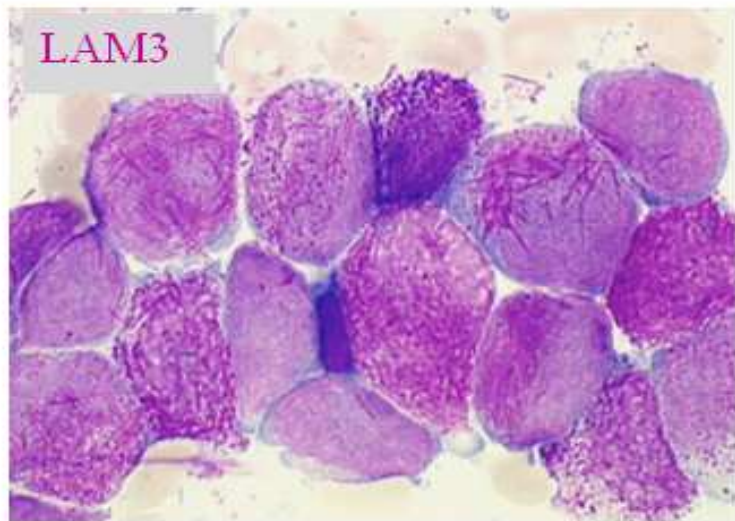
A été adoptée dès 1974 par le Groupe de travail composé d'hématologistes français, américains et britanniques qui repose essentiellement sur l'aspect cytologique et la cytochimie [18].

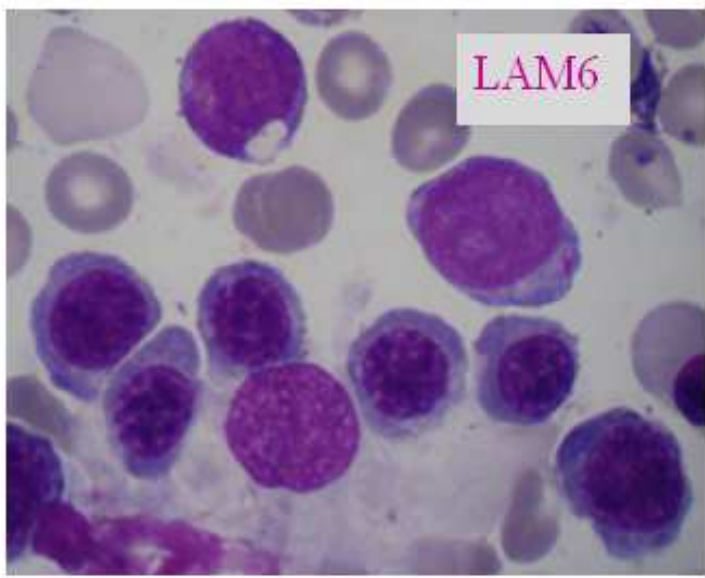
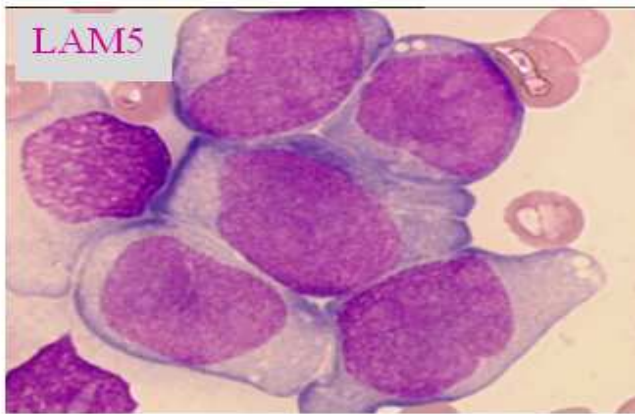
## CLASSIFICATION FAB (1976)

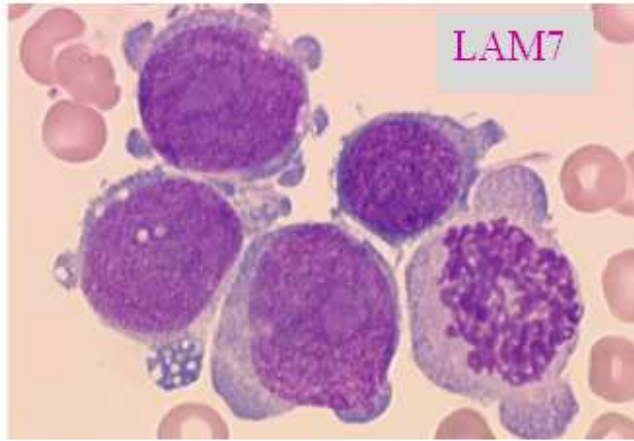
<b>LAM 0</b>	= Indifférenciée Blastes indifférenciés. MPO-
<b>LAM 1</b>	= Myéloblastique peu différenciée Blastes > 90% des cellules myéloïdes ; corps d'Auer +/-, MPO +
<b>LAM 2</b>	= Myéloblastique avec différenciation Blastes 30-90% des cellules myéloïdes ; corps d'Auer ++, MPO +
<b>LAM 3</b>	= Promyélocytaire <span style="float: right;">corps d'Auer en fagots +++</span> , MPO + Hypergranuleux : blastes > 30% des cellules myéloïdes Microgranuleux : LAM3 « variant »
<b>LAM 4</b>	= Myélomonocytaire <span style="float: right;">MPO +</span> Blastes 30-90% des cellules myéloïdes Monocytes 20-80% des cellules myéloïdes LAM4 « éosinophiles » : éosinophiles > 5%
<b>LAM 5</b>	= Monoblastique <span style="float: right;">MPO +/-</span> Cellules monocytaires > 80% LAM5a : monoblastes LAM5b : monocytes/promonocytes
<b>LAM 6</b>	= Erythroblastique <span style="float: right;">MPO +</span> Blastes 30-90% des cellules myéloïdes Erythroblastes > 50% des cellules nucléées
<b>LAM 7</b>	= Mégacaryocytaire Mégacaryoblastes, MPO -

**Tableau II** : classification FAB des LA [18]









(Laboratoire d'Hématologie de l'HMIMV Rabat Pr Messaoudi)

Depuis **2001**, la classification FAB est complétée par celle de l’OMS. Cette classification introduit les données morphologiques, immunophénotypiques, **génétiques** et ce dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes [19].

## 1. leucémies aigües myéloïdes : (LAM)

Selon cette classification de l’OMS les LAM comprennent quatre grandes catégories [19] :

<p><b>LAM avec translocations cytogénétiques récurrentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec translocation t (8;21) (q22;q22) ou AML1 (CBF alpha)/ETO</li> <li>• LAM avec translocation t (15;17) (q22;q11-12) et variant PML/RAR alpha ou leucémie aigue promyélocytaire</li> <li>• LAM avec éosinophiles médullaires anormaux : inv. (16) (p13q22) ou t (16;16) (p13;q11), CBF / MYH11X</li> <li>• LAM avec anomalie 11q23 (MLL)</li> </ul>
<p><b>LAM avec dysplasie multilignée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec syndrome myélodysplasique majeur</li> <li>• LAM sans syndrome myélodysplasique majeur</li> </ul>
<p><b>LAM et syndromes myélodysplasiques induits par agents alkylants; épipodophyllotoxines ou autre.</b></p>
<p><b>LAM non différenciés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM peu différencié (M0-FAB)</li> <li>• LAM sans maturation (M1-FAB)</li> <li>• LAM avec maturation (M2-FAB)</li> <li>• Leucémie aigüe myélomonocytaire (M4-FAB)</li> <li>• Leucémie aigüe monocytique (M5-FAB)</li> <li>• Leucémie aigüe erythroblastiques (M6-FAB)</li> <li>• Leucémie aigüe mégacaryocytaire (M7-FAB)</li> <li>• Leucémie aigüe basophile</li> <li>• Leucémie aigüe panmyéloïde avec myélofibrose</li> </ul>

**Tableau III** : classification OMS (2001) des LAM. [20]

En **2008**, l’OMS a de nouveau modifié la classification. L’objectif était d’ajouter les nouvelles données, d’harmoniser les critères définissant les pathologies myéloïdes sur le plan international avec la distinction entre les néoplasmes myéloïdes et les LAM. L’OMS précise que certaines entités nouvellement décrites sont encore à confirmer. (**Tableau IV**) [21].

<p><b>LAM avec anomalies génétiques récurrentes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec t (15;17) ; PML/RARA (FAB-M3)</li> <li>• LAM avec t (8;21) ; RUNX1/ RUNX1T1</li> <li>• LAM avec t (16;16) ou inv. (16) ; CBFβ/MYH11</li> <li>• LAM avec t (9;11) ; MLLT3/ MLL</li> <li>• LAM avec t (6;9) ; DEK/NUP214 (nouveau)</li> <li>• LAM avec t inv. (3) ou t (3;3) ; RPN1/ EV11 (nouveau)</li> <li>• LAM avec t (1;22) ; RBM15/MKL1 (nouveau)</li> <li>• Entités provisoires : <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec mutation NPM1 (nouveau)</li> <li>- LAM avec mutation CEBPA (nouveau)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>LAM avec des changements liés à la myélodysplasie (renommé)</b></p>
<p><b>LAM associées à la thérapie.</b></p>
<p><b>LAM NOS (25-30% des LAM)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec différenciation minimale (FAB -M0)</li> <li>• LAM avec mutation (FAB-M1)</li> <li>• LAM avec maturation granulocytaire (FAB-M2)</li> <li>• LA myélomonocytaire (FAB-M4)</li> <li>• LA monoblastique / monocytaire (FAB-M5)</li> <li>• LA érythroïdes (FAB-M6)</li> <li>• LA mégacaryoblastiques (FAB-M7)</li> <li>• LA panmyelosis avec myélofibrose</li> <li>• LA basophile</li> </ul>
<p><b>Sarcome myéloïde</b></p>
<p><b>Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalies myélopoïèse transitoires</li> <li>• Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down</li> </ul>
<p><b>Tumeurs blastiques dendritiques plasmacytoides cellulaires</b></p>

**Tableau IV** : classification OMS(2008) des LAM [22, 23]

## 2. leucémies aigues lymphoblastiques :(LAL)

### Classification des LAL sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :

- LAL à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64)
  - fréquence estimée à 20-25% des LAL chez l'enfant (2 et 10 ans)
  - le plus souvent des LAL communes (BII) non hyperleucocytaires
  - bon pronostic
- LAL hyperdiploïdes à moins de 45 chromosomes
  - fréquence estimée à 5% environ
  - habituellement des LAL B communes (BII) mais parfois des LAL T dans 20% des cas.
  - mauvais pronostic
- LAL B avec t (12 ; 21) (p13 ; q22)
  - fréquence dans 25% des cas de LAL B de l'enfant
  - pronostic favorable
- LAL B avec t (1;19) (q23 ; p13.3)
  - 6% des cas de LAL B chez l'enfant
  - pronostic péjoratif
- LAL B avec t (9;22) (q34 ; q11.2) : rares chez l'enfant (3 à 4%)
- LAL B avec anomalies du gène MLL (11q23)
  - fréquence chez l'enfant estimée à 2-3%
  - constitue 60% environ des LAL B de l'enfant de moins de 1 an
- LAL à cellule de Burkitt
- LAL T avec t (5 ; 14) (q35 ; q32)
  - 25% des LAL T de l'enfant
  - Mauvais pronostic

### LAL sans anomalies génétiques significatives.

D'autres anomalies cytogénétiques sont mises en évidence dans les LAL, mais elles ne sont pas associées à des entités particulières.

Il existe en outre des LAL B ou T pour lesquelles aucune anomalie génétique n'est actuellement détectée.

**Tableau V** : classification OMS (2001) des LAL [24 ,25].

En **2008**, l’OMS apporte plusieurs entités spécifiques chez les patients présentant une LAL de type B définies par l’existence d’anomalies chromosomiques associées notamment avec des caractéristiques phénotypiques et pronostiques (**Tableau VI**). Ils comprennent la t (9;22), t (v; 11q23), t (12;21), LAL B avec hyperdiploidie, LAL B avec hypodiploidie, t (5 ; 14) et t (1;19). D’autres anomalies chromosomiques, telles que del (6q), (9p), et del (12p) ne semblent pas affecter l’issue de tous les patients [26].

<b>Précurseur de LAL B / lymphomes non spécifiés (lymphoma not otherwise specified) [NOS]</b>
<b>Précurseur B de la LAL B / lymphome avec anomalies génétiques récurrentes :</b>
t (9;22) (q34;q11.2) ; BCR-ABL1
t (v;11q23) ; MLL (réarrangé)
t (12;21) (p13;q22) ; TEL / AML1 (ETV6-RUNX1)
B-ALL avec hyperdiploidie
B-ALL avec hypodiploidie
t (5;14) (q31;32) ; IL3-IGH
t (1;19) (q23;p13.3) ; E2A-PBX1 (TCF-PBX1)
<b>Précurseur des cellules T de LAL</b>

**Tableau VI** : modifications apporté par classification OMS 2008 des LAL [26,27].

### 3. leucémies aigües biphénotypiques :

Les leucémies aigües biphénotypiques (biphenotypic acute leukemia : BAL) sont identifiées par la présence sur les mêmes blastes de molécules membranaires ou cytoplasmiques appartenant à au moins deux lignées (lymphoïde B, T, myéloïde) [28].

L'aspect morphologique des BAL est hétérogène, comme dans toutes les LA, il existe dans la moelle plus de 20% de blastes, dont les aspects font évoquer soit des lymphoblastes dans environ 1/3 des cas soit plus fréquemment des myéloblastes. En cas de LAM, un aspect de LAM3, LAM6, ou LAM7 semblerait exceptionnel voire inexistant. La coloration à la MPO est essentielle : elle peut être positive ou négative [29].

L'OMS en 2008 a décidé de regrouper les BAL et les LA avec la présence de marqueurs aberrants sous le terme de LA phénotypiquement mixtes ou MPAL (mixed phenotype acute leukemia). [28]. Elle exclut de cette entité, les LA avec anomalies cytogénétiques récurrentes : les LA avec t (8;21), t (15;17) ou inv. (16) qui sont classées dans les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes malgré l'expression de marqueurs de lignées non myéloïdes [30].

La classification OMS 2008 des MPAL est la suivante :

- MPAL avec anomalies cytogénétiques:
  - LA de phénotype mixte avec t (9;22) (q34;q11.2) ; BCR-ABL.
  - LA de phénotype mixte avec t (v;11q23), MLL réarrangé.
- MPAL sans anomalies cytogénétiques spécifiques :
  - LA de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification.
  - LA de phénotype mixte et myéloïde, sans autre spécification [21].

## **II. LES ANOMALIES CYTOGENETIQUES RETROUVEES DANS LES LA :**

Plus de **300** translocations récurrentes ont été rapportées. La plupart sont caractérisées sur le plan moléculaire et ont permis la découverte de nouveaux oncogènes. Les anomalies cytogénétiques retrouvées dans les hémopathies malignes et en particulier les LA sont publiés sur le site **[www.atlasofgeneticsoncology.org](http://www.atlasofgeneticsoncology.org)**.

Les conséquences de ces translocations sont soit la surexpression de protéines oncogéniques (activation transcriptionnelle), soit le plus souvent la création d'un gène chimérique qui code pour une protéine de fusion. (**Tableau VII**) [31]

B. PRODUCTION DE PROTÉINES DE FUSION					
Type de gène	Translocation	Gènes affectés	Fonction	Type de leucémie	
Facteurs de transcription et régulateurs transcriptionnels	t(12;21)(p13;q22)	<i>TEL</i> (12p13) <i>AML1</i> (21q22)	Facteur ETS Sous-unité du CBF ou CBF $\alpha$ fixant l'ADN (domaine runt)	LAL pro-B	
	t(8;21)(q22;q22)	<i>AML1</i> (21q22) <i>ETO</i> (8q22)	Sous-unité CBF $\alpha$ du CBF Protéine nucléaire à doigts de zinc	LAM	
	t(3;21)(q26;q22)	<i>AML1</i> (21q22) <i>EV11</i> (3q26)	Sous-unité CBF $\alpha$ du CBF Protéine nucléaire à doigts de zinc	LAM secondaires	
	Inv(16)(p13;q22)	<i>CBF<math>\beta</math></i> (16q22) <i>SMMHC</i> (16p13)	Sous-unité CBF $\beta$ du CBF Chaîne lourde des chaînes de myosine du muscle lisse	LAM à éosinophiles	
	t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A</i> (19p13) <i>PBX1</i> (1q23)	Facteur de transcription de type bHLH Facteur de transcription à homéodomaine	LAL pré-B	
	t(17;19)(q22;p13)	<i>E2A</i> (19p13) <i>HLF</i> (17q22)	Facteur de transcription de type bHLH Facteur de transcription à <i>leucine zipper</i>	LAL pro-B	
	t(15;17)(q21;q12)	<i>PML</i> (15q21)	Protéine à doigts de zinc de type <i>ring</i> (corps nucléaires)	Leucémies aiguës promyélocytaires (LAP)	
	t(11;17)(q23;q12)	<i>RAR<math>\alpha</math></i> (17q12) <i>PLZF</i> (11q23)	Récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque Protéine nucléaire à doigts de zinc	apparenté aux LAP	
	t(11;17)(q13;q12)	<i>RAR<math>\alpha</math></i> (17q12) <i>NuMA</i> (11q13)	Récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque Protéine de la matrice nucléaire	apparenté aux LAP	
	t(5;17)(q35;q12)	<i>RAR<math>\alpha</math></i> (17q12) <i>NPM</i> (5q35)	Récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque Nucléophosmine (protéine nucléolaire)	apparenté aux LAP	
	t(17;17)(q11;q12)	<i>RAR<math>\alpha</math></i> (17q12) <i>STAT5B</i> (17q11)	Récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque Facteur de transcription de la famille STAT	apparenté aux LAP	
	t(4;11)(q21;q23)	<i>RAR<math>\alpha</math></i> (17q12) <i>MLL</i> (11q23)	Récepteur $\alpha$ de l'acide rétinoïque Orthologue du gène <i>Trithorax</i>	Leucémies bi-phénotypiques de l'enfant	
	t(6;11)(q27;q23)	<i>AF4</i> (4q21) <i>MLL</i> (11q23)	Activateur transcriptionnel Orthologue du gène <i>Trithorax</i>	LAM myélo-monocytaires et monoblastiques	
	t(9;11)(p22q23)	<i>AF6</i> (6q27) <i>MLL</i> (11q23)	Fonction mal connue Orthologue du gène <i>Trithorax</i>	LAM myélo-monocytaires et monoblastiques	
	t(11;19)(q23;p13)	<i>AF9</i> (9p22) <i>MLL</i> (11q23)	Activateur transcriptionnel Orthologue du gène <i>Trithorax</i>	Leucémies secondaires (inhibiteurs de topo-isomérase II) LAM, LAL B et leucémies bi-phénotypiques de l'enfant	
	t(7;11)(p15;p15)	<i>ENL</i> (19p13) <i>NUP98</i> (11p15)	Activateur transcriptionnel Nucléoporine (protéine associée au pore nucléaire)	LAM secondaires	
	t(6;9)(p23;q34)	<i>HOXA9</i> (7p15) <i>DEK</i> (6p23)	Facteur de transcription à homéodomaine Facteur de transcription	LAM à basophiles	
	t(1;22)(p13;q13)	<i>CAN</i> (9q34) <i>OTT</i> (1p13)	<i>NUP214</i> (protéine associée au pore nucléaire) Protéine nucléaire de la famille Spen	Leucémies aiguës mégacaryocytiques de l'enfant	
	t(16;21)(p11;q22)	<i>MAL</i> (22q13) <i>FUS</i> (16p11) <i>ERG</i> (21q22)	Co-activateur du facteur SRF Protéine se liant à l'ARN Facteur de transcription famille ETS	LAM	
	Tyrosine kinases	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR</i> (22q11)	Ser/Thr kinase, facteur d'échange de Rho, GAP de Rac	LAL pro-B, LMC, leucémies à polynucléaires neutrophiles
		t(9;12)(q34;p13)	<i>ABL</i> (9q34) <i>TEL</i> (12p13)	Tyrosine kinase intracellulaire Facteur ETS	apparenté à la LMC
		t(9;12)(p24;p13)	<i>ABL</i> (9q34) <i>TEL</i> (12p13)	Tyrosine kinase intracellulaire Facteur ETS	LAL B, LAL T, LMC
		t(5;12)(q33;p13)	<i>JAK2</i> (9p24) <i>TEL</i> (12p13)	Tyrosine kinase intracellulaire Facteur ETS	Leucémies myélo-monocytaires chroniques
t(5;7)(q33;q11)		<i>PDGFR<math>\beta</math></i> (5q33) <i>HIP1</i> (7q11)	Récepteur $\beta$ du PDGF Protéine interagissant avec la protéine de Huntington	Leucémies myélo-monocytaires chroniques	
t(5;17)(q33;p13)		<i>PDGFR<math>\beta</math></i> (5q33) <i>Rabaptine</i> (17p13)	Récepteur $\beta$ du PDGF Protéine impliquée dans l'endocytose (interagit avec rab 4 et 5)	Leucémies myélo-monocytaires chroniques	
t(6;8)(q27;p12)		<i>PDGFR<math>\beta</math></i> (5q33) <i>FOP</i> (6q27)	Récepteur $\beta$ du PDGF Fonction inconnue	Syndromes myéloprolifératifs atypiques	
t(8;9)(p12;q33)		<i>FGFR1</i> (8p12) <i>CEP110</i> (9q33)	Récepteur 1 du FGF Protéine associée au centrosome	Syndromes myéloprolifératifs atypiques	
t(8;13)(p12;q12)		<i>FGFR1</i> (8p12) <i>FIM</i> (13q12)	Récepteur 1 du FGF Protéine à doigts de zinc	Syndromes myéloprolifératifs atypiques	
		<i>FGFR1</i> (8p12)	Récepteur 1 du FGF		

Tableau VII: Les anomalies cytogénétiques des leucémies ayant pour conséquence la production d'une protéine de fusion. [31]

## **1. Dans les LAM :**

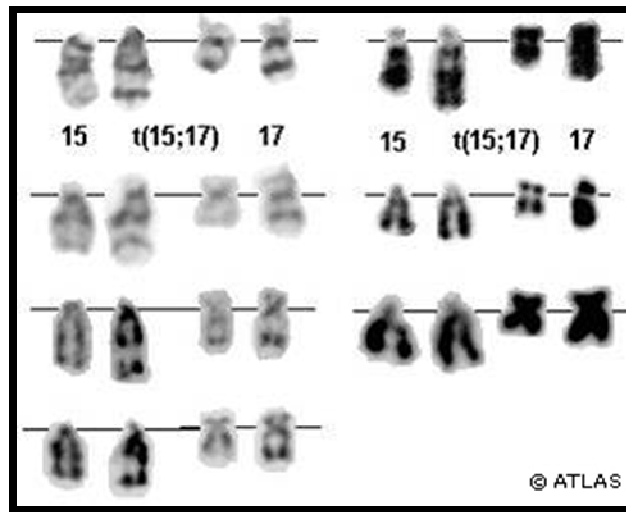
Des anomalies chromosomiques clonales et acquises sont trouvées chez **50 à 70%** des patients présentant une LAM de *novo* ; 59% chez les enfants et 52% chez les adultes [32]. Les techniques de haute résolution et les méthodes d'hybridation in situ ont permis d'augmenter ce pourcentage et de déceler des translocations cryptiques. Les translocations récurrentes, anomalies spécifiquement associées à un type particulier de LA, sont rencontrées dans 35 à 40% des LAM avec anomalies clonales [32]. Le taux et le type d'anomalie décelés dépendent de l'âge.

### **1.1. Les anomalies de structure : translocations (t)**

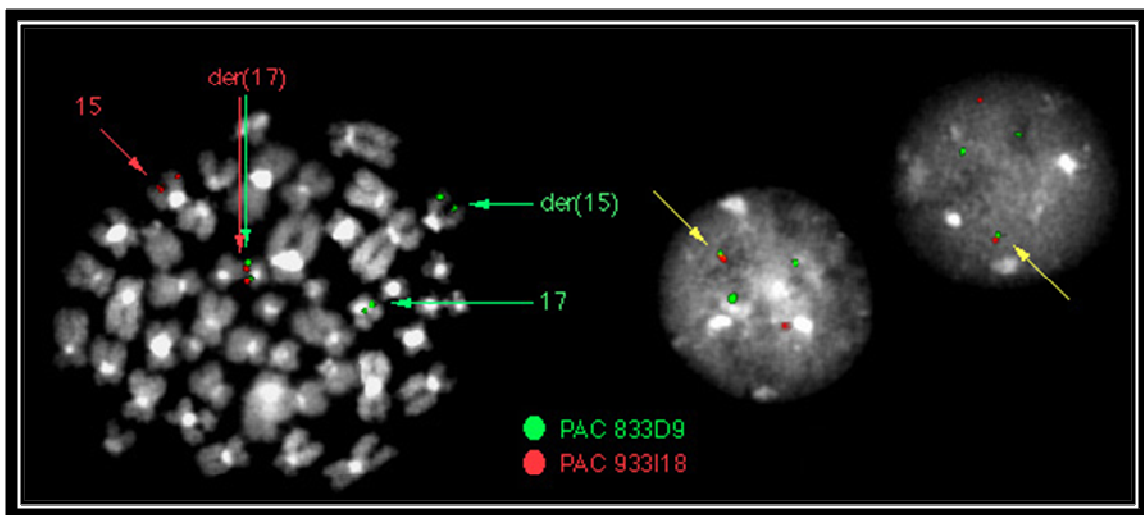
#### **1.1.1. Translocations cytogénétiques récurrentes quasi-spécifiques de certains types des LAM :**

Celle la plus anciennement associée à un type cytologique particulier, et probablement la plus importante à reconnaître en **urgence** pour une prise en charge thérapeutique adaptée, est la **t(15;17)(q25;q22)**[33]. Cette translocation est pathognomonique de la **LAM3** de la classification FAB, et conduit à la formation d'un gène chimérique impliquant des gènes PML (promyelocytic leukemia) et RARA (retinoic acid receptor alpha). Outre sa spécificité cytologique, cette translocation est importante à reconnaître puisqu'elle confère une sensibilité à un agent différenciant : l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). Il existe plusieurs translocations variantes, impliquant systématiquement RARA fusionné à un partenaire variable (PLZF, NPM, NuMA, STAT5b). **Figure 13 et 14**

Or, la  $t(11;17)(q13,q22)$ , formant un gène chimérique RARA-PLZF, est généralement associée à une résistance intrinsèque à l'ATRA. Il est important de diagnostiquer ce type (certes rare) de translocation, afin de ne pas retarder le traitement par chimiothérapie cytotoxique et de ne pas traiter inutilement ces patients par ATRA. Le recours à la FISH interphasique reconnaissant la fusion PML-RARA peut s'avérer très utile dans ce cas, compte tenu de la rapidité de réalisation de cet examen (réponse possible en quelques heures).

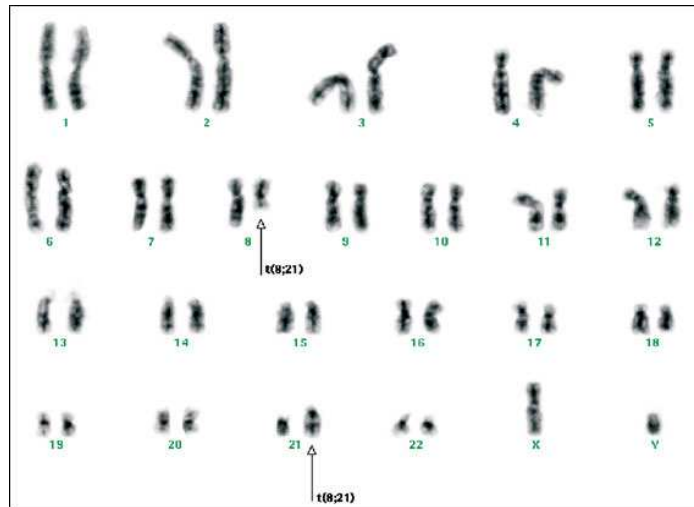


**Figure 13 :** caryotype de t(15,17) (q25, 22) (www.atlasofgeneticsoncology.org.)

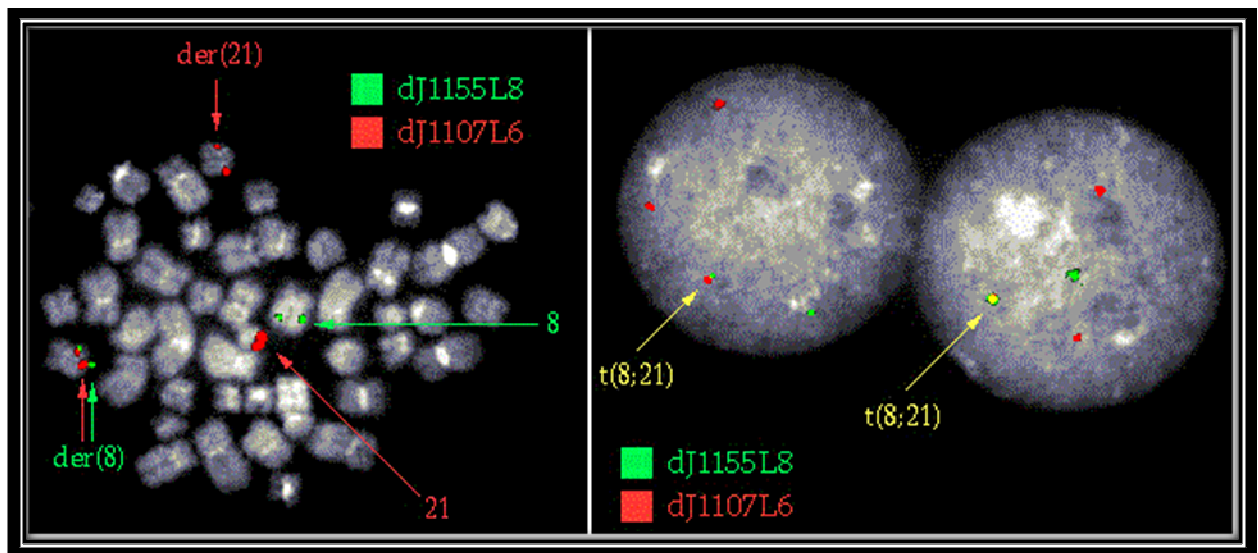


**Figure 14 :** t (15;17) (q25, q22) par FISH(www.atlasofgeneticsoncology.org.)

La **t (8;21) (q22;22)** est essentiellement associée aux **LAM2** est observée dans 5 à 10% des LAM [33]. Cette translocation conduit également à la formation d'un gène chimérique impliquant les gènes MTG8 (myeloid translocation gène on chromosome 8 ou ETO, pour eighttwenty-one) et CBFA2 (ou AML1) [33]. Cette translocation est aisément identifiable sur le caryotype. En cas d'échec, elle peut être recherchée par RT-PCR. Certains essais thérapeutiques testent actuellement l'importance du taux de transcrit chimérique mesuré au diagnostic par RQ-PCR. **Figure 15 et 16**

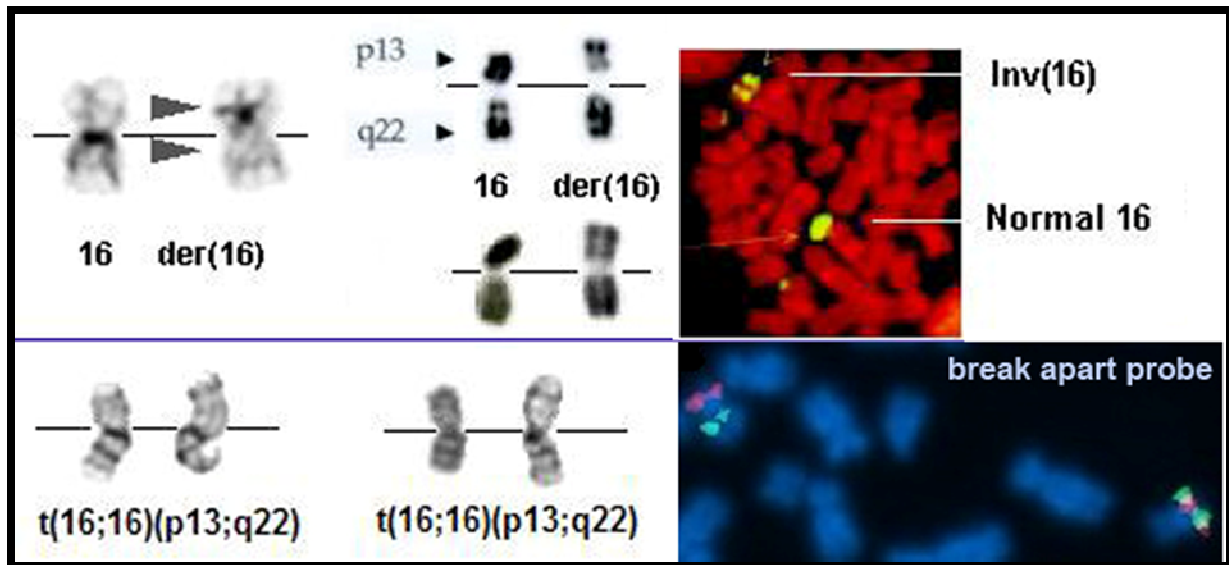


**Figure 15** : caryotype de la translocation (8, 21)(q22,q22)(www.atlasofgeneticsoncology.org)



**Figure 16** : t(8;21)(q22;q22) par FISH (www.atlasofgeneticsoncology.org.)

La troisième anomalie caractéristique est l'inversion du chromosome 16, **inv. (16)(p13;q22)**, ou la **t(16;16)(p13;q22)**, retrouvées dans la grande majorité des **LAM4Eo**, et dans 5 à 10% des LAM en général [33]. Cette anomalie est difficile à identifier en cytogénétique, et la FISH ou RT-PCR peuvent être une aide précieuse. Les gènes impliqués ont été identifiés : MYH11 (myosin heavy chain 11) en 16q13 et CBFβ (core binding factor beta sub unit) en 16q22 [34].



**Figure 17** : caryotype et FISH de l'inversion (16) (p13;q22) ([www.atlasofgeneticsoncology.org](http://www.atlasofgeneticsoncology.org).)

<u>Anomalie chromosomique</u>	<u>type de leucémie</u>
t (15;17)(q25;q22)	LAM3
t (8;21)(q22;22)	LAM2
<u>inversion (16) (p13, q22)</u>	<u>LAM4</u>

**Tableau VIII**: tableau récapitulatif des translocations spécifiques.

### **1.1.2. Les autres translocations récurrentes rares retrouvées dans les LAM : [35]**

D'autres anomalies spécifiques des LAM, mais beaucoup plus rares, sont répertoriées. La **t(6;9)(p21;q34)** ou la **t(8;16)(p11;q13)** souvent associées à une érythrophagocytose. Toutes ces translocations conduisent à la formation de gènes chimériques fonctionnels. La **t(1;22)(p13;q13)** est retrouvée dans les LAM7 à mégacaryoblastes du nourrisson de moins d'un an. Des translocations **12p13** sont observées dans 5 % des LAM.

Les anomalies du **chromosome 3** : **inv.(3)(q21; q26)**, **t(3;3)(q21; q26)**, **t(1;3)(p36;q21)**, sont présentes dans moins de 5% des LAM de l'adulte. La **t(6;9)(p23;q34)** peut être retrouvée dans les **LAM2** et la **LAM4** à composante **basophile**. La **t(8;16)(p11;p13)** est observée dans les **LAM5** avec **érythrophagocytose**. La **t(9;22)(q34; q11)**, ou chromosome **Philadelphie**, observée dans environ **3%** des **LAM** est souvent en mosaïque avec des cellules normales. Elle peut être retrouvée dans tous les types sauf LAM3. Elle est généralement facilement identifiable sur caryotype.

Dans **LAM secondaires** plusieurs translocations peuvent être retrouvées : celles impliquant la région **11p15**, **t(16;21)(p11;q22)** ou **(q24;q22)**. Des translocations **12p13** sont observées dans 5% des LAM et SMD. D'autres translocations ont été observées : **t(X;6)(p11;q23)**, **1(1;7)(p36;q34)**, **t(1;18)(q25;q23)**, **t(1;19)(q23;p13)**, **t(5,14)(q33,q32)** [35].

### 1.1.3. Les délétions totales ou partielles : [35 ,34]

La délétion du bras long du **chromosome 5** ou la perte d'un chromosome 5 est une anomalie fréquente dans les LAM de *novo* (7% des caryotypes anormaux). Elle est rarement isolée, et souvent secondaire à un traitement ou à une exposition toxique, et retrouvée dans les formes indifférenciées, souvent classées **LAM0**.

La délétion du bras long d'un **chromosome 7** ou la perte d'un chromosome 7 est une anomalie récurrente des désordres myéloïdes, retrouvée chez 10% des patients présentant une LAM de *novo*, souvent classées **LAM4** ou **LAM7**. Elles sont très souvent secondaires.

La délétion du bras court du **chromosome 12** est observée dans 5% des LAM et dans **20 à**

**55%** des LAM à composante **monocytaire**, et elle est souvent associée à des caryotypes complexes avec anomalies du chromosome 5 et une trisomie 8.

La délétion du bras court du **chromosome 3** est observée dans 2,9 % des LAM. La délétion du bras long du **chromosome 9** est une anomalie fréquente dans les **LAM2** associée souvent à la t(8;21) . Elle peut être retrouvée dans 2% des LAM d'une façon isolée. La délétion du bras court du **chromosome 17** est observée dans 3 à 4% des LAM et serait corrélée avec une dysgranulopoïèse dans les LAM surtout LAM2 et LAM6.

## 1.1. Les anomalies de nombre :

### ➤ Les trisomies : [35]

Identifiées dans **10%** des LAM avec anomalies cytogénétiques, les trisomies isolées comme les trisomies **13** et **21** représentent un facteur pronostique indépendant, mauvais en première rémission. La trisomie 13 a été identifiée dans tous les sous-types de LAM, sauf les LAM6 et LAM7, et plus fréquemment dans les **LAM0**. La trisomie 21 isolée représente 2,5% de l'ensemble des anomalies rencontrées dans les LAM.

La **trisomie 8**, la plus fréquente des trisomies rencontrées dans les LAM, représente **10 à 15 %** de toutes les anomalies observées dans les LAM [35]. Elle est observée dans les différents sous-groupes des LAM. Elle est associée : [35]

- Dans 20 % des cas à la t (9;11)(p22 ;q23),
- Dans 15 % des cas à la t(3;19)(q23 ;p13),
- Dans 10 % des cas à la t(6;11)(q27 ;q23),
- Dans 5 à 10 % des cas à l'inv.(16),

Les tétrasomies ou pentasomies 8 sont observées dans les LAM monocytaires de *novo* ou secondaires.

**La trisomie 22** est souvent associée à une inversion du 16. Les autres trisomies sont la trisomie 4, la trisomie 9, la trisomie 10 rapportée dans 15 cas de LAM avec marqueurs CD7+ et CD33+, la trisomie 11 isolée représenterait 2% des anomalies dans les LAM de différents phénotypes. La trisomie 14 est retrouvée dans divers désordres myéloïdes avec tous les sous-types, la trisomie 15 est rare, la trisomie 19 est observée isolément ou plus particulièrement comme anomalie

secondaire, et serait plus fréquente dans les LAM7, la trisomie 22 a été aussi retrouvée [35,34].

➤ **Les trisomies partielles :**

Sont le plus souvent liées à la présence de translocations déséquilibrées, conduisant à des trisomies partielles, souvent associées à des monosomies partielles. L'exemple classique est celui du **del(7)**, par **t(1;7)** dicentrique ou non, correspondant à une trisomie 1q et une monosomie 7q .Cette anomalie a été trouvée dans **30 %** des **LAM** précédées d'un **SMD** [35].

## **2. Dans les LAL : [32 ,36]**

Des anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas de LAL; 80% chez l'enfant et 70% chez l'adulte. Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique. Bien que les techniques du caryotype soient particulièrement difficiles dans les LAL, le taux de réussite des caryotypes s'est considérablement amélioré au cours des dernières années. La FISH et la RT-PCR sont des compléments indispensables du caryotype car celui-ci peut être d'interprétation difficile.

On distingue des anomalies de nombre et des anomalies de structure bien que ces deux types d'anomalies peuvent parfois être associés [32].

### **2.1. Les anomalies de nombre : [36]**

Des anomalies de nombre isolées ou associées à des anomalies de structure sont présentes dans environ **50%** des LAL. Dans les LAL de l'enfant et de

l'adulte, neuf groupes de ploïdie, peuvent être définis à partir du caryotype diploïde normal à 46 chromosomes :

➤ **Hypodiploïdie (41 à 45 chromosomes) :**

Plus de 80% ont un nombre modal à 45 Chromosomes. En dehors de la perte de l'un des chromosomes sexuels (l'Y essentiellement). Les chromosomes fréquemment impliqués sont les chromosomes 7, 9, 12, 17 et 20.

➤ **Near-haploïdie (25 à 29 chromosomes) :**

La majorité des chromosomes est sous forme monosomique, mais la disomie est conservée pour les chromosomes 8, 10, 14, 18, 21 ainsi que les chromosomes sexuels.

➤ **Hypodiploïdies sévères :**

Le profil cytogénétique des hypodiploïdies sévère n'est pas aléatoire. Les chromosomes 3, 7, 13, 15 et 17 sont habituellement monosomiques et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21 et les chromosomes sexuels sont disomiques.

➤ **Hyperdiploïdie (47 à 50 chromosomes) :**

Représente environ 15% des caryotypes chez les enfants ou les adultes, associée dans 50 % des cas à des anomalies de structure surtout les trisomies 8, 18, 19 et 21 dans les LAL B ou T et de pronostic intermédiaire.

➤ **Hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes (51 à 65 chromosomes) :**

Représente environ 25% des LAL chez l'enfant, 7% chez l'adulte. Les chromosomes trouvés à l'état trisomique les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 et X. On trouve fréquemment quatre copies du chromosome 21.

➤ **Near-triploïdie (64 à 78 chromosomes) :**

Très rare chez l'enfant (< 1%), mais pouvant atteindre 3% chez le sujet âgé. Ce type d'hyperdiploïdie est caractérisé par un profil non aléatoire et correspond à une duplication sous forme « hypodiploïde sévère ». Les chromosomes 3, 7, 15 et 17 sont fréquemment à l'état disomique et les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21 et 22 à l'état tri ou tétrasomique.

➤ **Near-tétraploïdie (82 à 94 chromosomes) :**

Groupe rare (1-2%) résulterait de l'endoduplication d'un clone pseudodiploïde ou hyperploïde. Plus fréquente dans les LAL T.

➤ **Pseudodiploïde (46 chromosomes) :**

Groupe hétérogène, plus fréquent chez l'adulte que chez l'enfant (59 % contre 42 %) [33].

## **2.2. Les anomalies de structure :**

### **2.2.1. Dans les LAL B :**

La plus importante est **t(9;22)(q34;q11)** ou chromosome **Philadelphie** qui entraîne comme dans la LMC le réarrangement des gènes BCR et ABL conduisant à un gène chimérique à la base d'une protéine de **plus petite taille** que dans le cas de LMC mais avec une **plus forte** activité tyrosine kinase [33].

La **t(4;11)(q21;q23)** est retrouvée dans 85 % des LAL survenant avant l'âge de 1 an.

La **t(8;14)(q24;q32)** avec ces rares formes variantes : **t(2;8)(p13;q24)** et **t(8;22)(q24;q11)** sont retrouvées dans le lymphome de Burkitt et les LAL type

**Burkitt** correspondant aux LAL3 de la classification FAB. Ces translocations juxtaposent le proto-oncogène MYC avec l'un des gènes qui codent les chaînes d'immunoglobulines, conduisant à la dérégulation de l'expression de MYC [33].

Dans les années 1990, Romana et Al. [33] ont mis en évidence une translocation équilibrée la **t(12;21)(p13;q22)**, invisible par cytogénétique classique mais identifiable par FISH ou RT-PCR. Elle est présente dans près d'un **quart** des LAL pré-B de l'enfant.

La **t(1;19)(q23;p13)** est observée dans environ 5 % des cas dans les LAL de l'adulte et de l'enfant.

### **2.2.2. Dans les LALT : [36]**

La majorité des translocations impliquent les **gènes du Récepteur T** codant pour la chaîne alpha (TCR A), la chaîne delta (TCR D) et la chaîne bêta (TCR B) située en 7q35. Ces translocations sont retrouvées dans 30% des cas des LAL-T. Les translocations impliquant la bande 10q24, les **t(11;14)(p13;q11)** et **t(11;14)(p15;q11)** qui représentent 7% des caryotypes anormaux dans les LAL T de l'enfant et 5% de ceux de l'adulte, les réarrangements impliquent la bande 1p32.

Les autres translocations sont la **t(5;14)(q35; q32)** présente dans environ 22% des LALT de l'enfant et 13% des LAL-T de l'adulte, la **t(10;11)(p12;q13)** retrouvée dans 4% des LALT de l'enfant et 5% de celles de l'adulte[36].

### **2.2.3. Les anomalies de structure non spécifiques du phénotype B ou T :**

Il s'agit le plus souvent d'anomalies secondaires à des délétions partielles du bras long du chromosome 6 (6q-), du bras court du chromosome 9 (9p-) ou du chromosome 12 (12p-) ou plus rarement des isochromosomes (iso 9q, iso 17q, iso21q), qui eux aussi, entraînent une perte de matériel chromosomique (respectivement 9p, 17p, 21p) mais aussi un gain (respectivement 9q, 17q, 21q).

Par ailleurs des amplifications de matériel génétique, comme les amplifications du 21q22, correspondent à des images cytogénétiques de type hsr (homogeneously staining regions) ou mar. (pour marqueur c'est-à-dire chromosome non identifiée) [36].

### **3. Dans les BAL :**

La **t(9;22)** représente **33%** des anomalies observées dans les BAL de l'adulte. Elle peut être associée dans 30 % des cas à une **monosomie 7**.

## **III IMPLICATIONS DES ANOMALIES CYTOGENETIQUES SUR LE PRONOSTIC ET LE TRAITEMENT DES LA :**

La cytogénétique revêt une place de plus en plus importante dans l'évaluation pronostique des LA [34]. Ainsi, la plupart des essais thérapeutiques actuels intègrent cette donnée dans la stratégie proposée. Les patients avec anomalie péjorative étant inclus dans des schémas de traitement lourd, incluant si possible une allogreffe médullaire, alors que les patients présentant des anomalies cytogénétiques de bon pronostic sont traités de manière moins agressive.

## 1. Dans les LAL:

Les LAL de l'enfant représentent le prototype d'hémopathie maligne pour laquelle la valeur pronostique de la cytogénétique est clairement démontrée. En effet, et probablement en raison des progrès réalisés dans le traitement de ce type de leucémies chez l'enfant, il a été possible de démontrer la valeur prédictive de survie à long terme de plusieurs types d'anomalies chromosomiques [37]. Il a ainsi été montré depuis de nombreuses années que l'**hyperdiploïde** à plus de 50 chromosomes particulièrement en présence des trisomies 4, 10 et 17, et la **t(12;21)** sont corrélées à un **excellent pronostic**, alors que d'autres anomalies, comme **t(9;22)(q34;q11)** ou les anomalies de la région **11q23**, sont associées à un très haut risque de **rechute** précoce [38]. Le clonage de plusieurs translocations impliquant la région 11q23 a permis d'identifier un seul et même **gène** désigné **MLL** (pour mixed lineage leukemia). Les LAL qui présentent un réarrangement du **gène MLL** constituent une catégorie à **haut risque** avec des tumeurs très agressives, particulièrement chez les enfants de moins de quatre ans [37]. En effet, le taux de survie sans événement à 5 ans des patients présentant un réarrangement de MLL est estimé entre 30 et 40%, et ce, malgré une chimiothérapie intensive, par conséquent une greffe de cellules souches hématopoïétiques est recommandé [39].

A l'inverse, chez l'adulte, les anomalies conférant un pronostic **favorable** sont rares, alors que l'on constate une très nette augmentation de l'incidence des cas avec **t(9;22)** [38]. Ces deux raisons expliquent probablement (au moins en partie) le **sombre pronostic des LAL de l'adulte**.

La **t(8;14)** et ses variantes retrouvées dans LAL de Burkitt, ou B-matures ont un intérêt pronostique important, puisqu'elles conduisent à mettre en œuvre un

traitement **intensif** adapté, qui a beaucoup contribué à en améliorer le pronostic. [40].

Plus récemment, la **réponse au traitement** a été montrée comme étant un facteur pronostique déterminant, tout particulièrement chez l'enfant.

## 2. Dans les LAM : [41]

Les anomalies cytogénétiques permettent de classer les LAM en trois catégories de valeurs pronostiques différentes :

- Pronostic **favorable** : t(8;21); t(15;17) ; t(16;16) ou inv.(16),
- Pronostic **intermédiaire**: caryotype normal,
- Pronostic **défavorable** : délétions du chromosome 7, trisomie 8, anomalie du 5q, caryotype complexe. [41].

Il faut signaler qu'il existe des anomalies cytogénétiques dont l'impact pronostique est neutre ou encore mal défini. On retrouve dans ce groupe la trisomie 8 et les réarrangements de la région 11q23. Ces derniers impliquent le gène MLL et sont observés sous la forme de translocations dont les plus fréquentes sont les t(9;11)(q23 ;p13), t(6;11)(q27;q23) et

t(10 ;11)(p22 ;q23)[41]. Ces anomalies de MLL étant pour certaines associées à un pronostic **péjoratif**. Il est important de noter que des réarrangements moléculaires, non visibles par cytogénétique ou FISH, ont été décrits chez des patients présentant une trisomie 11 ou un caryotype normal. Ce gène est fréquemment réarrangé dans les cas de LAM secondaire à des traitements comportant des inhibiteurs de topoisomérase II, comme les épipodophyllotoxines [41].

### **3. Dans les BAL :**

Dans les BAL, les MPAL avec t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL et celles avec t(v;11q23), MLL réarrangé sont corrélées à un **mauvais pronostic**.

### **4. Traitements ciblés :**

La cytogénétique a contribué à la mise au point de thérapies ciblées qui ont révolutionné le traitement de LA. La première thérapie ciblée à l'acide rétinoïque (*all-trans retinoic acid and Anthracycline*) [42] qui découle de la découverte de la translocation pathognomonique t(15;17)(q22;q21) spécifique de LAM3. Le taux de survie globale est de l'ordre de 75 à 85% [43,44].

Initialement, l'imatinib mesylate (STI-571 ou Gleevec®) a été développé pour inhiber spécifiquement le récepteur *PDGFR*. Il est cependant aussi efficace sur d'autres Tyrosines kinases, telles qu'*ABL* et *c-KIT*. Il a été approuvé dès 2001 pour le traitement des leucémies Myéloïdes chroniques, caractérisées par le gène de fusion *BCR-ABL* [43]. En effet, cet Inhibiteur de tyrosine kinase cible ce gène de fusion BCR-ABL issu de la t(9;22)(q34;q11). Le STI-571 est également utilisé comme thérapie dans les LAL Ph+ [43].

## **IV. INTERET DE LA CYTOGENETIQUE DANS LE SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE (MR) AU COURS DES LA :**

La maladie résiduelle est définie par la persistance des cellules tumorales qui ont survécu à la chimiothérapie. Ces cellules tumorales sont en nombre inférieur au seuil de détection des méthodes morphologiques classiques. Elle fait partie des éléments pronostiques importants dans les LA [45]. Son évaluation occupe une place capitale dans la surveillance des LA [46].

Les techniques moléculaires basées sur la PCR et la cytométrie en flux doivent être privilégiées car elles permettent de détecter et de quantifier la MR jusqu'à un seuil de  $10^{-4}$  à  $10^{-5}$  pour la PCR.

Les techniques cytogénétiques traditionnelles permettent une appréciation quantitative facile des métaphases pathologiques résiduelles. Toutefois, deux inconvénients majeurs en font une technique peu utilisée dans le contexte de la MR. Cette technique n'analyse que le compartiment minoritaire des cellules en cycle, qui n'est pas forcément le reflet de la population médullaire totale, et elle a une faible sensibilité, évaluée à  $10^{-2}$ , liée au faible nombre de métaphases potentiellement analysables.

Les techniques de FISH ont considérablement amélioré les conditions de détection des anomalies chromosomiques de nombre et de structure. Le principal avantage de ces techniques est de permettre l'analyse de l'ensemble des cellules, en métaphase et en interphase, donc la détection de cellules pathologiques non proliférantes. De plus, la FISH donne une évaluation quantitative des résultats, condition essentielle dans le suivi de la MR. Toutefois, l'interprétation des résultats, et donc l'application de la FISH au suivi de la MR dans les LA, se heurte à plusieurs difficultés. Pour l'analyse des aneuploïdies, la sensibilité et la spécificité de chaque sonde centromérique doivent être déterminées. Le taux de faux-négatifs, cellules présentant moins de deux signaux, liés à une hybridation partielle ou à une superposition des signaux, est trop élevé pour pouvoir appliquer la FISH au suivi de la MR des monosomies. Ainsi, seuls des taux supérieurs à 18 % ou 6,3 autorisent à parler de monosomie 7[47]. En revanche, le taux de faux-positifs (trisomies artéfactuelles) est plus bas et permet de suivre l'évolution d'un clone hyperdiploïde. Le seuil critique de

sensibilité, autorisant à parler de cellules trisomiques résiduelles est de 2 % ou 3 % [46]. Le décompte étant effectué sur 1 000 noyaux. Cette sensibilité peut être améliorée par l'utilisation simultanée de deux sondes quand la cellule pathologique présente plusieurs trisomies ou par un tri préalable en cytométrie en flux basé sur la présence d'un marqueur immunologique positif dans la population tumorale.

L'utilisation simultanée des sondes BCR et ABL permet, en hybridation double couleur, de

Détecter le gène hybride *BCR-ABL* sur noyaux interphasiques et sur métaphases. Peu

D'auteurs l'ont utilisé pour le suivi de la MR en raison d'un taux relativement élevé de

faux-positif (colocalisation artéfactuelle des deux signaux), se situant entre 2 et 5% selon les

Auteurs [48]. D'autres essais ponctuels de suivi de MR ont été faits, tels que la détection de la

t(15;17) par peinture chromosomique qui s'est révélée aussi sensible que la PCR [48]. La persistance de mitoses anormales notamment dans les LAM de bon pronostic était prédictive de rechute [48].

Plusieurs autres anomalies présentes dans les cellules blastiques des LAM sont également utiles pour la détection de la MR. Les trois principales actuellement sont la surexpression du gène WT1 (*Wilmstumor 1*) localisé sur le chromosome 11p13 présente dans 60 à 90 %, les mutations du gène de la nucléo-phosmine

(NPM1) ou les variations de taille du gène FLT3 (*fms*-like tyrosine kinase 3) générées par des duplications internes (*internal tandem duplication* [ITD]) [49].

# CONCLUSION

Les leucémies aigües, sont des hémopathies malignes dues à la prolifération dans la moelle osseuse d'un clone cellulaire immature (blastes) de la lignée lymphoïde pour les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) ou de la lignée myéloïde pour les leucémies aigües myéloblastiques (LAM).

Le diagnostic des LAL ou LAM est fait sur les critères cytologiques et immunologiques et parfois cytogénétiques des blastes.

L'évolution des techniques de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire a facilité la caractérisation moléculaire des anomalies chromosomiques présentes dans les leucémies aigües et la compréhension des processus qui les induisent.

En effet, l'analyse moléculaire de l'anomalie chromosomique associée aux leucémies aigües a permis d'identifier les gènes impliqués dans ces réarrangements ainsi qu'un certain nombre de mécanismes pathologiques récurrents pouvant rendre compte du développement de la LA.

Les outils de la cytogénétique moléculaire, de plus en plus performants, sont, ainsi venus s'ajouter aux outils de cytogénétique conventionnelle, et le recours raisonné à cet ensemble de techniques permet aujourd'hui une meilleure compréhension des mécanismes de la leucémogénèse et, donc, une prise en charge thérapeutique spécifique et ciblée des personnes atteintes de leucémies aigües.

# RÉSUMÉS



## **RESUME**

**Titre : Cytogénétique : techniques et apports dans les leucémies aigues**

**Auteur : Allali Anouar**

**Mots clés : cytogénétique-leucémie aigue-diagnostic-pronostic-maladie résiduelle**

Les leucémies aigües représentent un modèle privilégié des mécanismes de cancérogenèse chez l'homme, par la présence récurrente d'anomalies génétiques impliquées dans leur processus oncogénique, et par la disponibilité de matériel tumoral.

Le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de ces maladies font aujourd'hui une large place aux techniques de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire.

Dans notre travail, nous avons décrit :

- Les principaux outils de cytogénétique conventionnelle et moléculaire utilisées dans la mise en évidence des modifications génétiques impliquées dans les leucémies aigües.
- les différentes anomalies chromosomiques, notamment les translocations, notées dans les leucémies aigües et leurs conséquences qui sont :
  - soit une activation transcriptionnelle.
  - soit la création d'un gène chimérique codant pour une protéine de fusion.

Notre étude a également, porté sur l'intérêt de la cytogénétique dans les nouvelles classifications des leucémies aigües, dans l'évaluation de leur pronostic et dans le suivi de la maladie résiduelle.

Il est probable que l'évolution des capacités d'analyse, de la grande quantité de résultats obtenus lors des études globales des transcrits et des protéines des échantillons leucémiques, permettra de dégager de nouvelles pistes dans la compréhension du rôle des anomalies secondaires dans le processus tumoral et une prise en charge thérapeutique à la carte des leucémies aigües.

## **SUMMARY**

**Title: Technical cytogenetic and inputs in acute leukemia.**

**Autor: Allali Anouar**

**Key words: cytogenetic-acute leukemia-diagnosis-prognosis-residual disease**

The presence of recurrent genetic abnormalities involved in the oncogenic process and the availability of tumor material make acute leukemia the favored mechanism of carcinogenesis. Nowadays numerous diagnosis and therapeutic management involving cytogenetic technique are available. In our work, we have described:

- The fundamental tools of conventional and molecular cytogenetic used in the detection of genetic changes involved in acute leukemia genesis.
- Different chromosomal abnormalities, including translocations, observed in acute leukemia and their consequences are:
  - A transcriptional activation;
  - The creation of a chimeric gene encoding a fusion protein.

Our study also focused on the importance of cytogenetic in acute leukemia new classifications in the assessment of prognosis and in monitoring minimal residual disease.

Considering the development of analytical skills beside the large amount of results obtained in studies of global mRNA and protein samples leukemia, new leads in understanding the role of secondary abnormalities in the process tumor and the development of accurate therapeutics for each types of leukemia will be generated.

## ملخص

العنوان: دور تقنيات الوراثة الخلوية في سرطانات الدم الحادة.

الكاتب: علالي أنور

الكلمات الأساسية: الوراثة الخلوية - سرطان الدم الحاد - تشخيص - إنذار - المرض الثمالي.

تشكل أمراض سرطانات الدم الحادة نموذجا مميزا لآليات تكون السرطان عند الإنسان و يرجع ذلك للتواجد المتكرر لشذوذات على مستوى الجينات المتدخلة في تشكل الورم.

وقد أصبحت تقنيات الوراثة الخلوية التقليدية والجزئية تحتل مكانة كبيرة في تشخيص هذه الأمراض و في علاجها .

قمنا في عملنا هذا بوصف لأهم تقنيات الوراثة الخلوية التقليدية و الجزئية المستعملة في كشف التحولات الجينية المتدخلة

في أمراض سرطانات الدم الحادة و لمختلف الشذوذات الملاحظة على مستوى الصبغيات خاصة الإزفاءات الصبغوية في هذه السرطانات. لهذه الشذوذات نوعين من العواقب:

تنشيط الإنتساخ . -

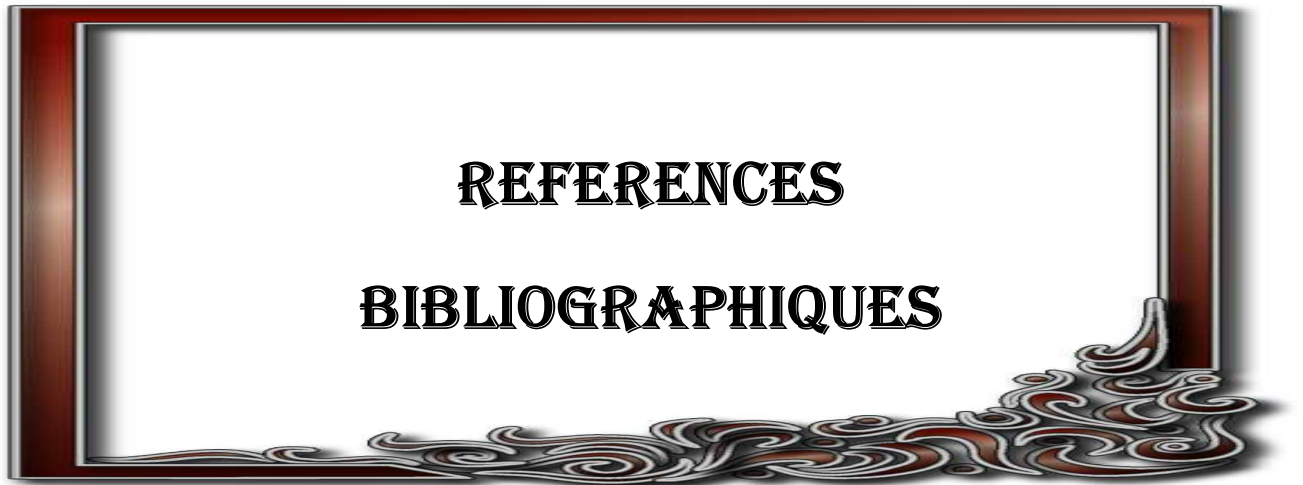
أو تشكل جين مختلط يرمز إلى بروتين اندماج . -

تطرقنا أيضا في دراستنا هذه إلى أهمية الوراثة الخلوية التقليدية و الجزئية في تشخيص مختلف أصناف سرطانات الدم الحادة و في متابعة المرض الثمالي .

من الممكن أن تطور إمكانية تحليل عدد كبير من النتائج المحصل عليها خلال الدراسات العامة حول منتسحات و بروتينات عينات مصابين بسرطانات الدم الحادة سيتمكن من اقتراح طرق جديدة في فهم دور هذه الشذوذات الثانوية في آلية تشكل الورم و في الاستجابة للعلاج .

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**



[1] **An international system for human cytogenetic nomenclature (ISCN)**, Report of the Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. Cytogenetic Cell Genet. **1995**;31 : 1-14.

[2] **Cussenot O, Gilgenkrantz H.** Diagnostic prénatal des maladies génétiques:

Indications, Méthodes, Aspect juridique et éthique. Impact internat Fév. **1997**; 287-92

[3] **Thompson MW, McInnes R, Willard HF.** Génétique Médicale. 5ème édition Flammarion Médecine sciences. **1995**.

[4] **Mitelman F, Muleris M, Richard F, Apiou F, Dutrillaux B.** Hybridation In Situ en cytogénétique moléculaire, principes et techniques. **1996**.

[5] **Rooney DE, Czepulkowski BH.** Human Cytogenetics A practical approach. Malignancy and acquired abnormalities. Vol 2. 2ème édition Série editors. **1992**.

[6] **De Grouchy J, Turleau C.** Atlas des maladies chromosomiques (deuxième édition) .**1982**.

[7] **Cavenee W, White R.** Anomalies Génétiques et Cancers. Pour la Science. Mai .**1995**;211:60-68

[8] **Dessuant, Karageorgiou.** Trisomie 21, Epidémiologie, Diagnostic, Evolution.

Impact Internat. Fév. **1997**; 265-69.

[9] **Rodap A.** Syndromes de TURNER et KLINEFELTER : Diagnostic. Impact Internat. Fév. **1997** ; 257-60.

[10] **Héron D.** Syndrome de l'X fragile: Epidémiologie, Génétique, Diagnostic.

Impact Internat. Fév. **1997**; 251-6.

[11] **Romana S, Malan V.** Cytogénétique moléculaire. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Service d'Histo-Embryo-

Cytogénétique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, Cours de formation.**2010-2011.**

[12] **Langer PR, Waldrop AA, Ward DC.** Enzymatic synthesis of biotin-labeled

Polynucleotides: novel nucleic acid affinity probes. ProcNatlAcadSci U S A. Nov**1981**; 78(11):6633-7.

[13] **Speicher MR, Gwyn Ballard S, Ward DC.**Karyotyping human chromosomes bycombinatorial multi-fluor FISH.Nat Genet. Apr.**1996** ; 12(4):368-75.

[14] **Schrock E, du Manoir S, Veldman T. et al.**Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes.Science.Jul.**1996**; 26;273(5274):494-7.

[15] **De botton S, fenaux P, quesnel B.** Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes.Réanimation .**2002**; volume 11 : 306-16.

[16] **Marie JP, Delmer A.** actualités en hémopathie maligne. Bulletin du cancer, actualités en cancérologie.Janvier .**1998**; volume 85, numéro 1, 42-4.

[17] **Dastugue N.** Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans l'étudedesleucémies aiguës. Pathologie Biologie. August. **2003**;Volume 51, Issue 6Pages337-345.

[18] **Debleds V, Lagarda C.** Mesure par cytométrie en flux de l'activation in vitro des basophiles par des allergènes. Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. Revue Française des Laboratoires. **2005**; 370 : 57-60.

[19] **Valensi F.** Classification des leucémies aiguës, nouvelles proposition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Revue française des laboratoires. Juin. **2002** ; n°344.

[20] **Leymarie V, Galois AC, Falkenrodt A, Lessard M.** Diagnostic des Hémopathies malignes myéloïdes : apports de la classification OMS 2001. Annales Biologie Clinique. **2004**; 62(5): 513-20.

[21] **Addaoui A.** Applications de la cytométrie en flux dans les leucémies aiguës : Recherches bibliographiques.Thèse de Pharmacie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat. Université Mohammed V.2012; n<sup>o</sup> 35,128 p.

- [22] **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H.** World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. In. Eds. Lyon: IARC Presss. **2008**.
- [23] **Döhner H.** Génomique des leucémies aiguës de l'adulte. *Hématologie*. **2010**; 116, n° special 2 : 9-15.
- [24] **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW.** Classification of Tumors: Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues (WHO): Pathology and Genetics. **2001**; 351 p. Disponibles sur: [press@iarc.fr](mailto:press@iarc.fr) [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)
- [25] **Frankfurt O, Petersen L, Tallman MS.** Acute Lymphocytic Leukemia – Clinical Features and Making the Diagnosis (New York: Springer). **2011**; 9-24.
- [26] **Zerbini MC, Soares FA, Velloso RP, Chauffaille F, Paes RP.** World Health Organization Classification of tumors of Haematopoietic and lymphoid tissues, 4th édition, 2008; Major Changes from the 3rd edition, 2001. *Rev Assoc Med Bras*. **2011**; 57(1):66-73.
- [27] **Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, Kantarjian HM** Adult acute Lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. **2010**; 116(5):1165- 1176.
- [28] **Troussard X, Maarouf N.** Leucémies biphénotypiques (BAL) : mythe, réalité, perspectives. *Spectra Biologie*. Mai. **2006** ; n° 152.
- [29] **IvanaGojo X, York T, Ning Y, Baer M R.** Diagnosis of biphenotypic acute leukemia: a paradigmatic approach. *Int J ClinExpPathol*. **2010**; 3(1):75-86
- [30] **James W, Vardiman, Juergen Thiele et al.** Bloomfield. The 2008 Revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 30 July. **2009**; V 114, N°5.
- [31] **Gisselbrecht S.** Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. *MEDECINE /SCIENCES*. **2003**; 19 : 201-10.
- [32] **Reinhard Z, Caroline Z, Max S, Martin F, Tobler, F A.** Leucémies aiguës de l'adulte .*Forum Med Suisse*. 23 juillet .**2003**; No 29/30

- [33] **Lodé L, Avet-Loiseau H.** Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes. 16 juin. **2011** ;13-000-K-10.
- [34] **Löwenberg B.** Prognostic factors in acute myeloid leukaemia: Best Practice & Research Clinical. Haematology. **2001**; 14:65–75.
- [35] **Mugneret.F, Callier.P, Favre.B.** Anomalies chromosomiques dans les LAM. Pathologie/Biologie. **2003** ; 51 ; 314-328.
- [36] **Lafage.M, C.Charrin.** Anomalies cytogénétiques dans les LAL Pathologie/Biologie. **2003** ;51 ; 329-336.
- [37] **Pui CH, Evans WE.** Acute Lymphoblastic leukaemia. N Engl J Med .**1998**; 339: 605–15.
- [38] **Groffen, J. et al,** Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited Region, BCR, on chromosome 22, Cell 36. **1984**; 93–99.
- [39] **Coenen EA, Raimondi SC, Harbott J, et AL.** Prognostic significance of additional cytogenetic aberrations in 733 de novo pediatric 11q23/MLL-rearranged AML patients: results of an international study Blood. **2011**; 117: 7102-11.
- [40] **Thomas X, Saad H, Fièvre D.** Pronostic et traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Hématologie .**2000**; 13-08-G-40.
- [41] **Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A, et AL.** Prognostic impact of Specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. J Clin Oncol. **2010**; 28: 2682-9.
- [42] **Fenaux P, Chomienne C, Degos L.** All-trans retinoic acid and chemotherapy in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Seminars in hematology. **2001**; 38:13–25.
- [43] **Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ.** Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. J Clin Oncol. **2011**; 29: 551-65.

- [44] **Grimwade D, Hills RK, Moorman AV et al.** Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. **2010**; 116: 354-65.
- [45] **Baruchel.A ,Bastard.C et al.** *Hématologie*, Volume 2, Numéro 2, Mars-Avril .**1996**, table ronde.
- [46] **Nylund SJ, Ruutu T, Saarinen U, Larramendy ML, Knuutila S.** Detection of minimal residual disease using fluorescence DNA in situ hybridization : a follow-up study in leukemia and lymphoma patients. *Leukemia*. **1994**; 8, 4: 587-94.
- [47] **Kibbelaar RE, Mulder JWR, Dreef EJ, van Kamp H, Fibbe WE, Wessels JW, Beverstock GC, Haak HL, Kluin PM.** Detection of monosomy 7 and trisomy 8 in myeloid leukemia : a comparison of banding and fluorescence in situ hybridization. *Blood*. **1993**; 82 : 904-13.
- [48] **Zhao L, Chang KS, Estey EH, Hayes K, Deisseroth AB, Liang JC.** Detection of residual leukemic cells in patients with acute promyelocytic leukemia by the fluorescence *in situ* hybridization method : potential for predicting relapse. *Blood*. **1995** ; 85 : 495-9.
- [49] **Lapillonne H, Renneville A, Auvrignon A et AL.** High WT1 expression after induction therapy predicts high risk of relapse and death in pediatric acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol*. **2006**; 24:1507-15.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
مدرسة الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وتمس بالثبات والتميز

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أجدل أساتعتي الذين تعلمت على أيديهم ميدي مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوما وفيا لتعليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها ويحب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأفعال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

جهيد " والله على ما أقول

# دور تقنيات الوراثة الخلوية في سرطانات الدم الحادة

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....  
من طرفه

**السيد : أنور علالي**

المزاداد في 25 يناير 1989 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الوراثة الخلوية - سرطان الدم الحاد - تشخيص - إنذار-المرض الثمالي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

**السيد : عبد القادر بلمكي**

مشرف

أستاذ في علم الدم

**السيدة : نزهة مسعودي**

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

**السيد : عز العرب مسرار**

أستاذ في علم الدم البيولوجي

**السيدة : سعيدة طلال**

أستاذة في الكيمياء الإحيائية