



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 254

Les aspects cytogénétiques de la leucémie aigue myéloïde: Expérience du service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/09/2018

PAR

Mme **kenza EL HADRI**

Née le 14 Février 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Leucémie aigue myéloïde – Anomalies chromosomiques – Caryotype – FISH-
Service de génétique – CHU Mohammed VI de Marrakech.

JURY

Mme. **L.ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT

Mme. **N.ABOUSSAIR**

Professeur de Génétique

RAPPORTEUR

M **M. AIT AMEUR**

Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

M **K. HOUACH**

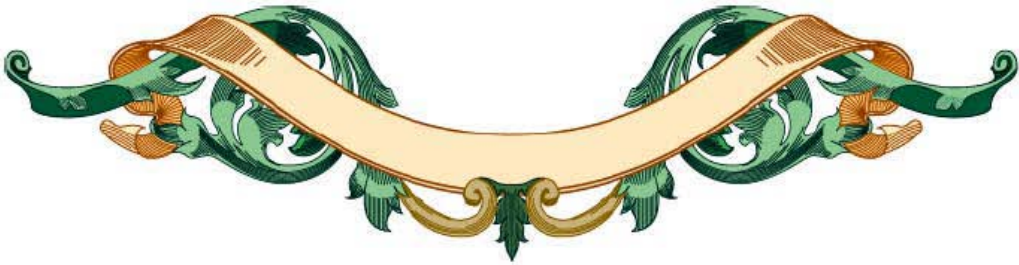
Professeur agrégé d'Hématologie Biologique

} JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession
médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de
l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui
leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé
de mes malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et
les nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et
mon patient.*

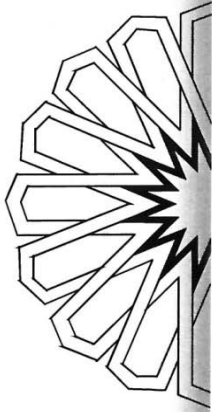
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa
conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances
médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAÏTY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie

AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation

BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	TAZI Mohamed Ilias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

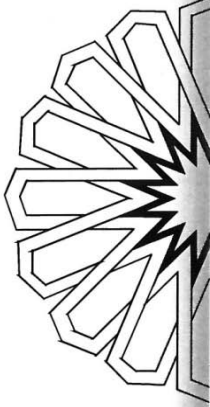
Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénétique

ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation

EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018



DEDICACES

Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur. Elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries.

MARCEL PROUST

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que.....

Je dédie cette thèse à....

Tout d'abord à Allah

Le très Haut, le très Grand, le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent. Le Tout Puissant et miséricordieux, Merci Seigneur pour ce soufflé de vie et la santé que tu m'as accordée, la force et la patience que tu m'as donnée pour accomplir ce modeste travail.

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE LATÍFA GHANAMI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.

Pour toi ma chère maman, pour tous les moments ou tu n'as pas épargné le moindre effort pour m'aider et m'encourager. Tu as usé ta santé par tant de sacrifices et j'en suis reconnaissante.

Tes prières et tes encouragements ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés, puisse Dieu, t'accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A MON TRÈS CHER PÈRE MOHAMED EL HADRI

Aucune expression ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as pas cessé de me soutenir durant tout mon parcours.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te pris de me pardonner si a un moment j'ai trahi ton espoir et ton éducation. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain.

J'aimerais pouvoir te rendre tout l'amour et la dévotion que tu m'as offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère au moins que ce mémoire y contribuera en partie. J'espère être ta fierté comme tu l'es à mes yeux, et que Dieu tout puissant te garde en vie pour que tu puisses me guider vers d'autres pas si sereinement et affectueusement.

A MA SŒUR ET MA CONFIDENTE AICHA EL HADRI

A ma petite sœur, ma confidente, ma voix, ma perle rare. Chaque merveilleux souvenir, passé ou à venir, font que tu auras toujours une place de choix dans mon cœur. La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de toi Ma Sœur.

Je ne trouve pas les mots pour te remercier pour ta présence et pour l'amour que tu éprouves pour moi et pour ma fille.

Je te souhaite tout le bonheur et le succès. Que dieu illumine ton chemin.

A MON FRÈRE MEHDI EL HADRI

Que ce travail soit le témoignage tangible de mon affection et de mes profonds sentiments fraternels. Merci pour les petits plaisirs, pour les rires et pour les fois où nous avons partagés nos rêves. Merci pour ton amitié sur laquelle je peux compter et ton dévouement toujours constant. Merci d'être si spécial.

A MON FRÈRE ABDOULLAH EL HADRI

Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais.

Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler.

A MA TRÈS CHÈRE GRAND MÈRE LAKBIRA BARAKAT

A celle qui m'a accompagné par ses prières et sa douceur. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire que vous me portez. Que Dieu vous prête longue vie et beaucoup de santé et de bonheur.

A MON TRÈS CHÈRE GRAND-PÈRE OMAR EL HADRI

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte. Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Puisse le tout puissant, vous procurer une longue vie.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE AHMED GHANAMI ET MA GRAND MÈRE CHAITA.

Je n'ai pu vous connaître qu'à travers les larmes versées par mes parents et les dires pleins d'amour de la famille ; me permettant de vous garder au chaud dans mon cœur pour toujours. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de vous exprimer tout mon respect.

Je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Puisse Dieu tout puissant vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir dans son éternel paradis.

A MON CHÈRE EPOUX YASSINE AMZIL

Aucun mot ne saurait exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

A la personne qui a su guider mes pas égarés vers un horizon plus clair et plus joyeux.

Merci d'avoir donné un sens à ma vie.

Merci pour ton amour, ton soutien et tes encouragements qui ont toujours été pour moi d'un grand réconfort.

Je te dédie ce travail en implorant Dieu de nous accordé une longue vie de bonheur, de prospérité et de réussite, en te souhaitant le brillant avenir que tu mérites.

A MON PETIT ANGE MARIA

Tu es arrivée dans ma vie comme une petite lueur, un souffle d'air frais. Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.

Tu as partagé avec moi cette aventure avant même ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant.

Merci d'avoir supporté mes absences et mes mauvaises humeurs.

J'espère que mon travail sera pour toi source de fierté et qu'elle sera un exemple à suivre.

A toi ma chérie je dédie ce modeste travail en implorant Dieu le tout puissant de te garder pour tes parents qui t'adorent.

A MA CHÈRE BELLE FAMILLE

Je remercie Dieu de m'avoir procurée une belle famille autant affectueuse et chaleureuse, de m'avoir considérée comme l'une des vôtres.

Merci encore pour vos encouragements, vos prières et votre amour.

Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance, de respect et de gratitude.

A TOUTE MA FAMILLE, ONCLES, TANTES ET LEURS CONJOINT(E)S, COUSINS ET COUSINES MATERNELS ET PATERNELS :

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante. Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

A MA CHÈRE AMIE MALAK EL MARRAKCHI

Tu es l'incarnation de la meilleure amie que tout le monde cherche.

Nous avons vécu et partagé tellement d'événements ensemble que tu fais partie intégrante de ma famille.

Je te remercie pour tant de choses, que je ne pourrais citer. 8 ans déjà passés qui renferment beaucoup de souvenirs qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

A MA CHÈRE AMIE ET CONFRÈRE DR MERYEM ESSAFTI

Tu es celle qui a su tendre l'oreille à mes paroles bien longues et étourdies.

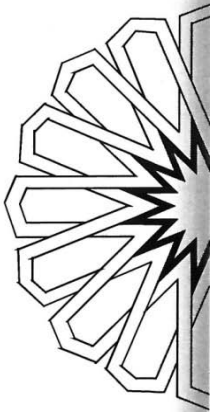
J'ai appris avec toi le vrai sens de l'amitié. Tellement de circonstances partagées qui nous ont permis de grandir ensemble et de prospérer dans notre amitié depuis 8 ans déjà.

J'ai la certitude que tu seras un moyen de guérison et de consolation de tes patients, car je sais à quel point tu es un bon médecin et une honnête personne.

***A TOUS MES AMIS : MERYEM EL KHALIFA, LAMIA EL HARRAR,
IHSSANE EJJAADI, LEILA EL OMARI, AMINE EL MANSOURI, MOHAMED
EL HASSANI, INSSAF EL OUAFI, FARAH EL GHAROUDI.***

Bien que se soit plus des nuits blanches pénibles, un travail surhumain à plein temps, un petit coussin et une couverture que nous avons partagés, il reste que vous fûtes à mes yeux des amis, des frères et des sœurs, des confidentes(es) hors pair. Nos sourires et nos colères, nos motivations et nos déprimés, nos gaietés et nos déceptions constitueront à jamais mes plus belles années universitaires.

***A TOUS CEUX OU CELLES QUI ME SONT CHER(E) S ET QUE J'AI OMIS
INVOLONTAIREMENT DE CITER
ET A TOUS CEUX ET CELLES QUI ONT CETTE PENIBLE TÂCHE DE
SOULAGER LES GENS ET DE DIMINUER LEURS SOUFFRANCES.***



REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE

Mme Lamiaa ESSAADOUNI professeur de médecine interne

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre profonde admiration. Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Mme Nisserine ABOUSSAIR professeur agrégé de génétique

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps précieux. Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le modèle que nous serons toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr Mustapha AIT AMEUR professeur agrégé d'hématologie biologique

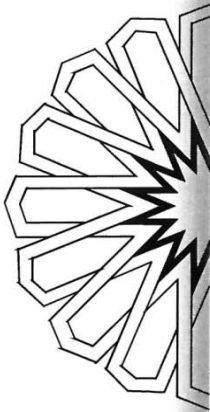
Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, cher Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Mr Khalil HOUACH professeur agrégé d'hématologie biologique

Nous avons été très sensibles à l'amabilité de votre accueil et l'intérêt que vous avez voulu accorder à ce travail en acceptant de le juger. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder la prospérité et le bonheur, et vous assister dans la réalisation de vos projets.

A tout le personnel du service de génétique du CHU Mohammed VI de
Marrakech

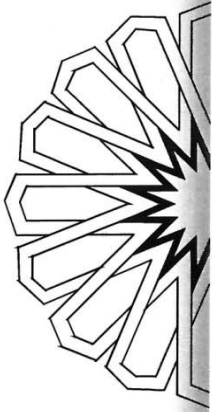


ABBREVIATIONS

Liste des abreviations

<i>ABL 1</i>	:	Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
<i>ADN</i>	:	Acide désoxyribonucléique
<i>AF</i>	:	ALL1-Fused Gene
<i>ALL-1</i>	:	Leukemia, acute lymphocytic, susceptibility to
<i>AML 1</i>	:	Acute Myeloid Leukemia 1 protein
<i>ARN</i>	:	Acide ribonucleique
<i>ASXL1</i>	:	Additional Sex Combs Like 1
<i>ATRA</i>	:	All-Trans Retinoic Acid
<i>BCR-ABL1</i>	:	Breakpoint Cluster Region Protein
<i>BLM</i>	:	Bloom Syndrome RecQ Like Helicase
<i>CBF</i>	:	Core-Binding Factor
<i>CEBPA</i>	:	CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha
<i>C-KIT</i>	:	Proto-oncogene Receptor Tyrosine Kinase
<i>CREBBP</i>	:	CREB Binding Protein
<i>DEK</i>	:	DEK Proto-Oncogene
<i>DNMT3A</i>	:	DNA Methyltransferase 3 Alpha
<i>EGIL</i>	:	European Group for the Immunological classification of Leukemias
<i>ELL</i>	:	Elongation factor for BNA Polymerase II
<i>ELN</i>	:	European LeukemiaNet
<i>ETV6</i>	:	ETS variant 6
<i>EVI 1</i>	:	Ecotropic Virus Integration site-1
<i>FAB</i>	:	Classification Franco-Américano-Britannique
<i>FLT3</i>	:	Fms Related Tyrosine Kinase 3
<i>GATA1</i>	:	GATA Binding Protein 1
<i>HLXB 9</i>	:	Homeobox Protein HB9
<i>HOXA</i>	:	Homeobox A Cluster
<i>IDH</i>	:	Isocitrate Dehydrogenase
<i>KMT2A</i>	:	Lysine (K) Methyltransferase 2A
<i>LA</i>	:	Leucémie Aigue

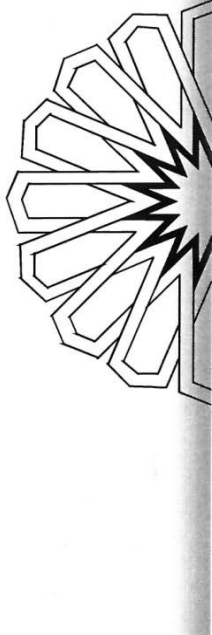
LAM	:	Leucémie Aigue Myéloïde
MECOM	:	MDS and EVI1 Complex Locus
MKL1	:	Megakaryoblastic Leukemia (translocation) 1
MLL	:	Mixed-Lineage Leukemia
MLL t	:	Mixed-Lineage Leukemia Translocated
MOZ	:	Monocytic Leukemia Zinc Finger Protein
MRC	:	Medical Research Council
MYH 11	:	Myosin Heavy chain 11
NPM 1	:	Nucleophosmin 1
NUMA 1	:	Nuclear Mitotic Apparatus Protein 1
NUP	:	Nucleoporin
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PLZF	:	Promyelocytic Leukaemia Zinc Finger
PSMD 2	:	26S Proteasome non-ATPase Regulatory Subunit 2
RARA	:	Retinoic Acid Receptor Alpha
RBM15	:	RNA Binding Motif Protein 15
RPMI	:	Roswell Park Memorial Institute medium
RUNX1	:	Runt Related Transcription Factor 1
RUNX1T1	:	RUNX1 Translocation Partner 1
STAT 5B	:	Signal Transducer And Activator Of Transcription 5B
TCMH	:	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
TET2	:	Tet Methylcytosine Dioxygenase 2
VGM	:	Volume Globulaire Moyen
ZBTB 16	:	Zinc Finger and BTB domain containing 16



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Objectifs de l'étude :.....	5
II. Type de l'étude :.....	5
III. Critères d'inclusion :.....	5
IV. Critères d'exclusion :.....	6
V. Recueil des données :.....	6
VI. Analyse des données.....	6
VII. Considérations éthiques :.....	6
RESULTATS	7
I. Profil démographique :.....	8
1. Répartition des patients selon l'âge.....	8
2. Répartition des patients selon le sexe.....	8
II. Etude biologique :.....	9
1. Etude biologique non cytogénétique.....	9
2. Répartition des patients selon les résultats de l'étude cytogénétique.....	13
III. Etude pronostique.....	17
DISCUSSION	19
I. Généralités sur la LAM.....	20
1. Historique.....	20
2. Etude épidémiologique.....	22
II. Généralités sur la cytogénétique humaine.....	23
1. Historique :.....	23
2. Etude des chromosomes.....	26
III. Physiopathologie de la leucémie aigue myéloïde:.....	35
1. Physiologie de l'hématopoïèse :.....	35
2. Leucémogénèse:.....	37
3. Les anomalies cytogénétiques de la LAM.....	39
IV. Facteurs de risque.....	51
1. Facteurs génétiques :.....	51
2. Agents toxiques :.....	53
3. Agents alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II.....	53
4. Agents physiques :.....	54
5. Facteurs de risque professionnels.....	54
6. Hémopathies myéloïdes associées.....	55
7. Autres néoplasies.....	55
V. Diagnostic des LAM.....	55
1. Diagnostic clinique.....	55
2. Diagnostic paraclinique :.....	57
VI. Classification des leucémies aigues myéloïdes :.....	62

1. Classification franco-américano-britannique FAB :	62
2. Classification OMS 2001 :	63
3. Classification OMS 2008 :	63
4. Classification OMS 2016	64
VII. Facteurs pronostiques :	66
1. Age :	66
2. Performance status	66
3. Taux de leucocytes :	66
4. Taux de lactate déshydrogénase	67
5. Caractéristiques cytogénétiques	67
6. Anomalies géniques	67
7. Résistance multidroque (MDR1)	70
8. Caractère secondaire de la LAM	70
VIII. Traitement	70
1. Phase d'induction	70
2. Phase de consolidation	71
IX. Discussion des résultats	72
1. Profil démographique	72
2. Profil biologique :	73
3. Etude pronostique	79
CONCLUSION	80
ANNEXES	83
RESUMES	92
BIBLIOGRAPHIE	99



INTRODUCTION

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes hétérogènes liées à une prolifération clonale et à un arrêt de la différenciation et de la maturation des précurseurs médullaires des lignées granuleuses au stade de « blastes ». Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang et éventuellement dans d'autres organes. Cette accumulation est responsable d'un tableau clinique marqué au premier plan par les signes d'insuffisance médullaire, plus rarement un syndrome tumoral [1].

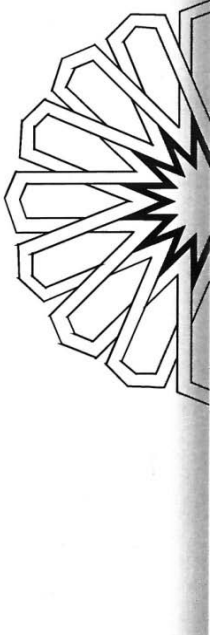
Actuellement, les anomalies cytogénétiques sont décrites dans la plupart des leucémies où il est important de les rechercher. Leurs implications diagnostique, pronostique et thérapeutique en font un élément essentiel, tant au bilan initial que lors du suivi.

Le caryotype est un examen indispensable lors de l'évaluation d'une leucémie aigue myéloïde car les anomalies cytogénétiques détectées constituent l'un des plus puissants facteurs pronostiques de cette pathologie. Tous les chromosomes peuvent être remaniés, certaines anomalies chromosomiques sont récurrentes et sont dans certains cas associées à un type cytologique bien défini. Parfois le diagnostic de LAM peut être posé indépendamment du pourcentage de blastes qui est de 20 % selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) et ce en présence de certaines anomalies cytogénétiques caractéristiques comme la t(15;17), t(8;21) et l'inv(16), t(16;16) [2,3].

Dans environ 40 % des cas, le caryotype est normal et le bilan diagnostique doit alors être complété par les études de biologie moléculaire qui permettent d'affiner le pronostic de ces patients [4].

Depuis 2001 la classification OMS des hémopathies intègre les données de la cytogénétique. De ce fait, l'étude cytogénétique est importante pour la compréhension de la physiopathologie, le diagnostic, la classification, le pronostic et le développement des thérapies ciblées des LAM [4].

L'objectif de cette étude est de déterminer les différents types d'anomalies chromosomiques chez les patients ayant une leucémie aiguë myéloïde adressés au service de génétique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique.



*PATIENS
ET
METHODES*

I. Objectifs de l'étude :

- Déterminer la fréquence des anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës myéloïdes ainsi que leurs types.
- Etablir une corrélation entre les résultats du myélogramme et ceux du caryotype onco-hématologique.
- Evaluer le pronostic des patients atteints d'une LAM en fonction des résultats du caryotype.

II. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive d'une série de cas de LAM portant sur 84 patients référés au service de génétique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique .

La période de l'étude s'est étalée sur 3 ans, de mars 2014 à avril 2017.

Les patients de notre étude sont adressés par des hématologues, internistes et pédiatres du secteur public ou libéral du sud marocain.

III. Critères d'inclusion :

Pour cette étude, nous avons retenu les dossiers des patients référés pour étude cytogénétique pour suspicion de LAM.

Les patients inclus dans la présente étude ont bénéficié soit d'un caryotype onco-hématologique et/ou une hybridation in situ (FISH) avec des sondes de fusion ou scission spécifiques des anomalies récurrentes des LAM.

IV. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les dossiers des patients dont le diagnostic de LAM n'est pas retenu après confrontation de nos résultats à ceux du myélogramme et de l'immunophénotypage.

V. Recueil des données :

Le recueil des données a été effectué par analyse des dossiers médicaux archivés du service de génétique à l'aide d'une fiche d'exploitation qui cerne les informations utiles pour la réalisation de la présente étude (Annexe1).

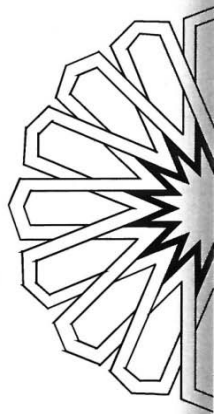
Pour certains patients, il s'est avéré essentiel de consulter les archives du laboratoire d'hématologie et les dossiers électroniques à partir du système d'information hospitalier HOSIX du CHU Mohammed VI de Marrakech pour récupérer les résultats de l'hémogramme, du myélogramme et de l'immunophénotypage.

VI. Analyse des données

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel « Microsoft Office Excel 2007».

VII. Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des informations des patients ont été respectés lors du recueil des données.



RESULTATS

I. Profil démographique :

1. Répartition des patients selon l'âge

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 34,14 ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 86 ans. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 0 et 10 ans avec une fréquence de 22,61 %, tandis que la tranche d'âge comprise entre 10 et 20 ans était la moins représentée (figure1).

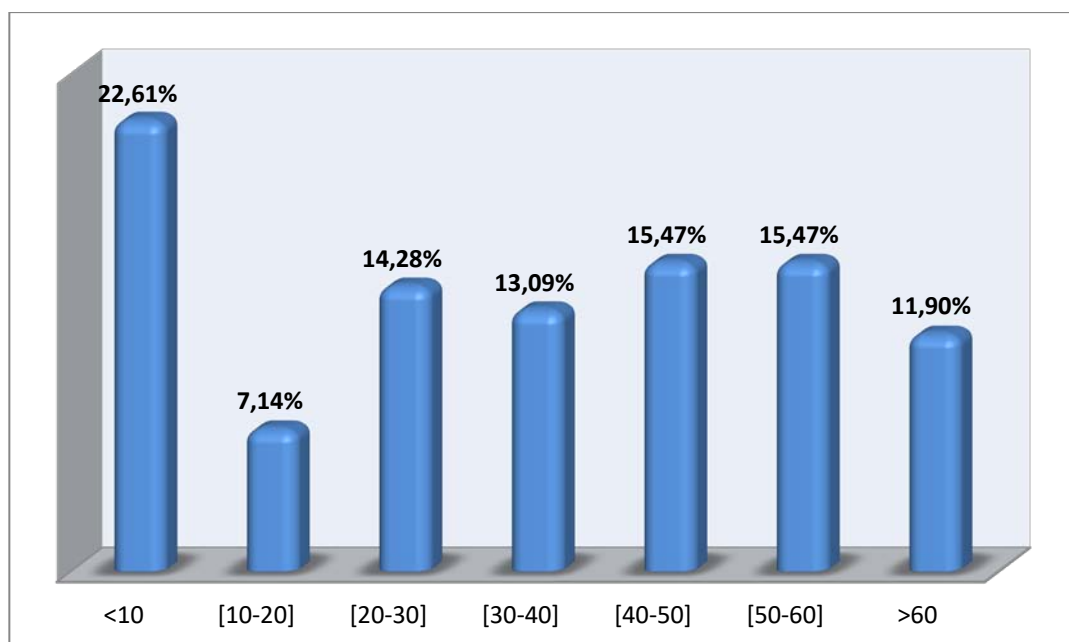


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Répartition des patients selon le sexe

Quarante-cinq patients de sexe masculin et trente-neuf de sexe féminin ont été inclus dans cette étude soit respectivement 53,57 % et 46,42 % (figure 2). Une prédominance masculine a été clairement notée avec un sexe ratio de 1,15.

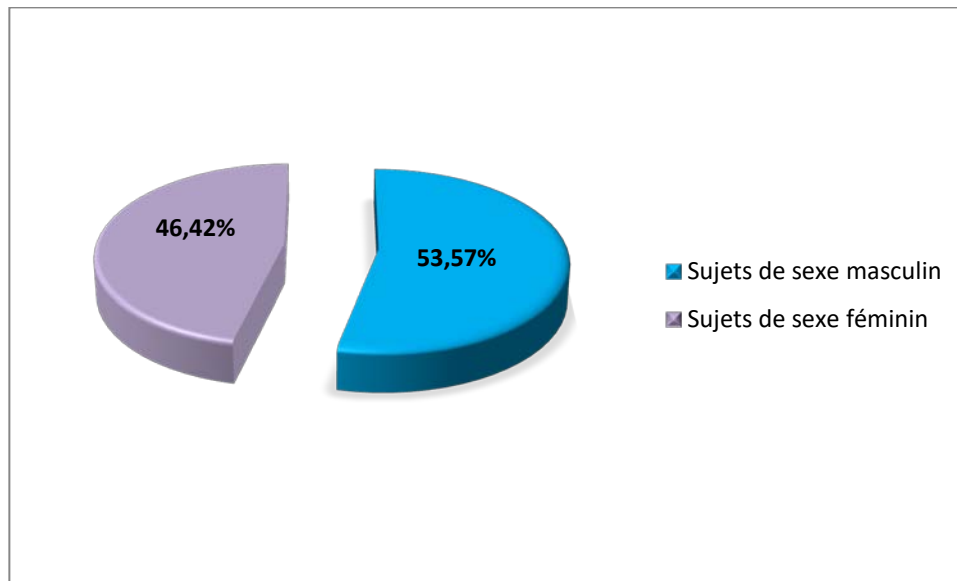


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe.

II. Etude biologique :

1. Etude biologique non cytogénétique

1.1 Répartition des patients selon les résultats de l'hémogramme

Dans notre étude, on a pu récupérer les résultats de l'hémogramme que chez 60 patients soit 71,42 % des cas.

a. Taux d'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine variait entre 0,5g /dl et 17,6 g/dl avec une moyenne de 7,81g/dl. La majorité des patients (35,48 %) avait une hémoglobine entre 7g/dl et 10g/dl (figure 3).

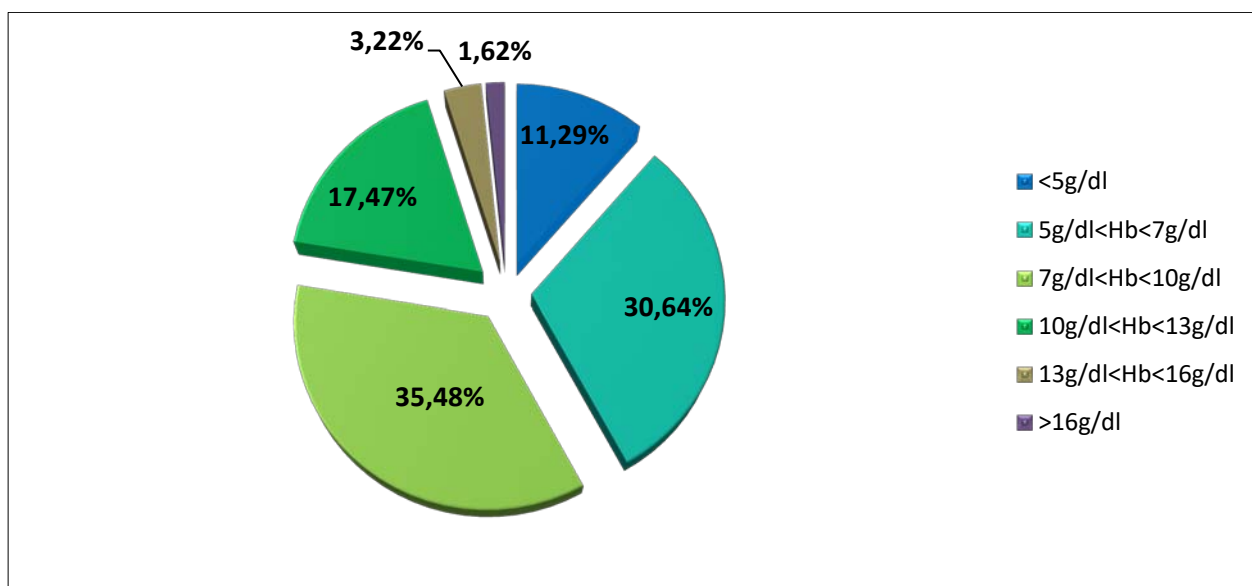


Figure 3 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

b. VGM, TCMH :

Dans notre série, la valeur du VGM variait entre 71,4 fl et 104 fl. La valeur du TCMH variait entre 22,8 pg et 39,4 pg.

Dans notre série, 46 patients soit 76,66 % avaient une anémie normochrome normocytaire tandis que 4 patients n'avaient pas d'anémie soit 6,66 % (figure 4).

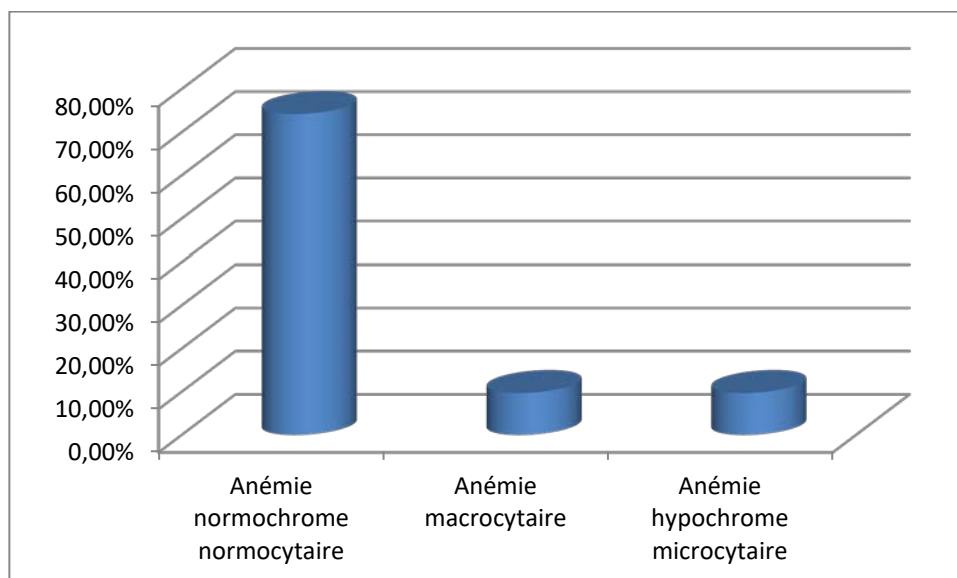


Figure 4 : Répartition des patients selon le type d'anémie.

c. Taux des globules blancs :

Dans notre série, le taux des globules blancs variait entre $0,27 \times 10^3$ éléments/mm³ et $201,810 \times 10^3$ éléments/mm³ avec une moyenne de $52,39 \times 10^3$ éléments/mm³. 19,35 % des cas avaient une leucopénie tandis que 51,61 % des patients avaient une hyperleucocytose dont 24,19 % des cas avaient une hyperleucocytose majeure (figure 5).

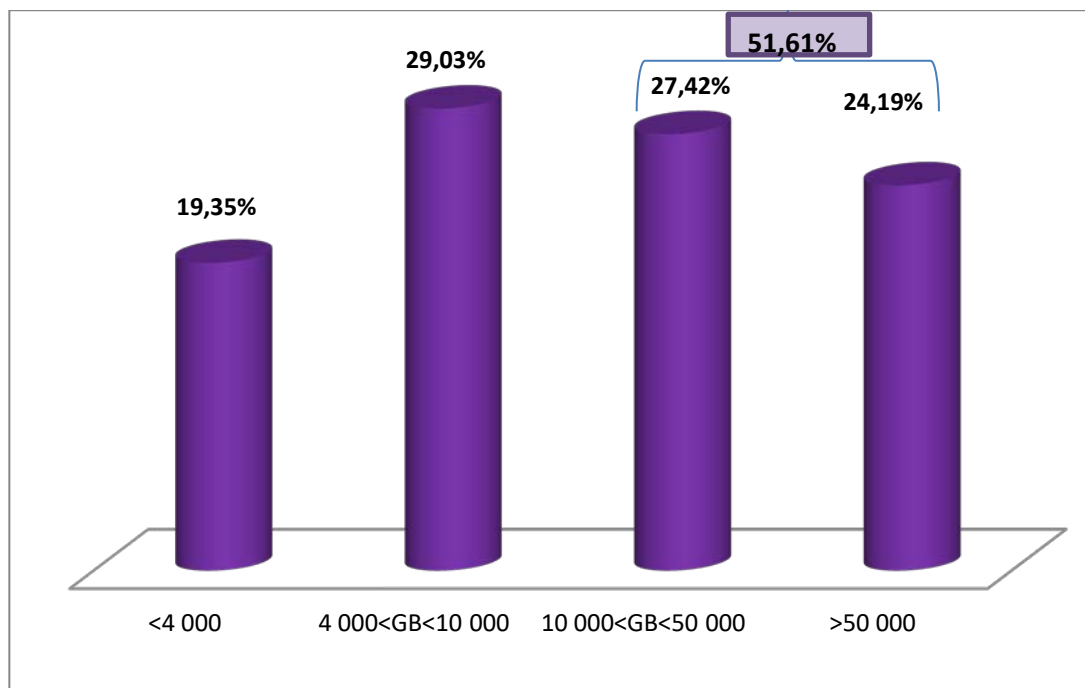


Figure 5 : Répartition des patients selon le taux des globules blancs.

d. Taux des plaquettes :

Dans notre série le taux des plaquettes variait entre 2×10^3 éléments/mm³ et 932×10^3 éléments/mm³ avec un taux moyen de $88,67 \times 10^3$ éléments/mm³. La majorité des patients (83,87 %) avait une thrombopénie dont 46,77 % des cas avaient une thrombopénie majeure tandis que 3 patients avaient une thrombocytose (figure 6).

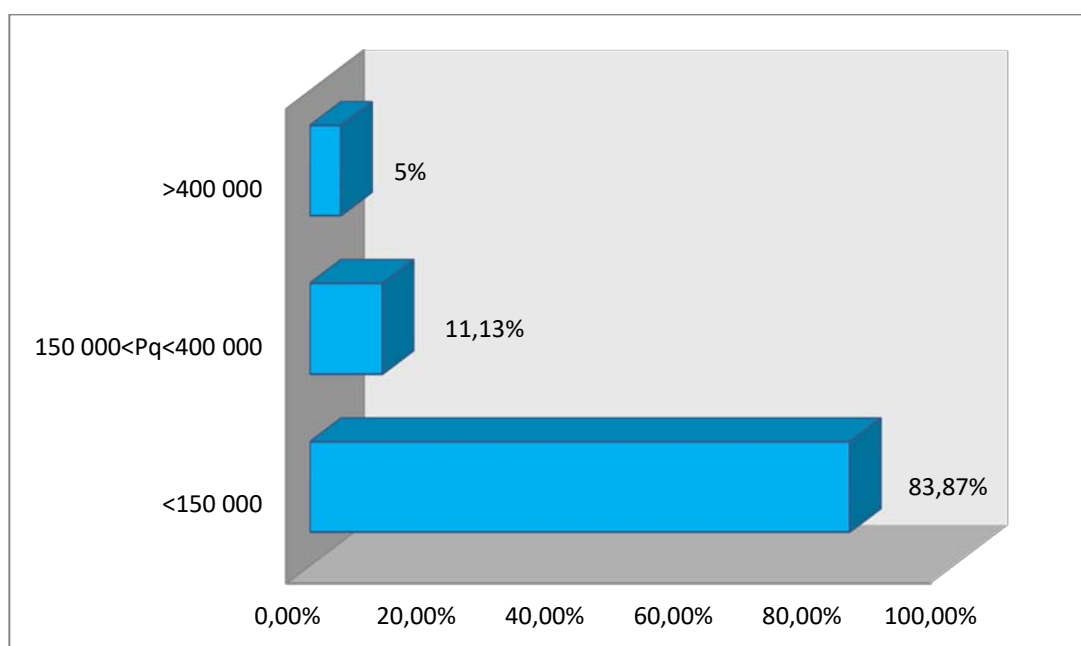


Figure 6 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes.

1.2 Répartition des patients selon le type FAB:

Les patients ont été répartis selon les types de la classification FAB basée sur l'aspect morphologique des blastes, de la cytochimie, du frottis médullaire, les résultats de l'immunophénotypage et la cytométrie (pour différencier la LAM 0 de la LAM 7).

Les résultats sont illustrés sur le tableau I. Les types les plus fréquents dans notre série étaient la LAM 1 (16,66 %) et la LAM 2 (16,66 %). Cependant, des difficultés de classement des LAM dans notre étude avaient concerné 23,80 % des cas (tableau I).

Tableau I : Répartition des patients selon le type FAB.

	LAM0	LAM1	LAM2	LAM3	LAM4	LAM5	LAM6	LAM7	LAM non classée
Nombre de cas	11	14	14	7	12	0	4	2	20
Pourcentage (%)	13,09%	16,66%	16,66%	8,33%	14,28%	0%	4,76%	2,38%	23,80%

2. Répartition des patients selon les résultats de l'étude cytogénétique

L'étude cytogénétique a été réussie chez 77 patients soit 91,66 %, dont 43 (55,84 %) avaient des anomalies cytogénétiques décelables tandis que 34 patients (44,15 %) avaient un caryotype normal. Cependant, dans 8,33 % des cas la culture a échoué (figure 7).

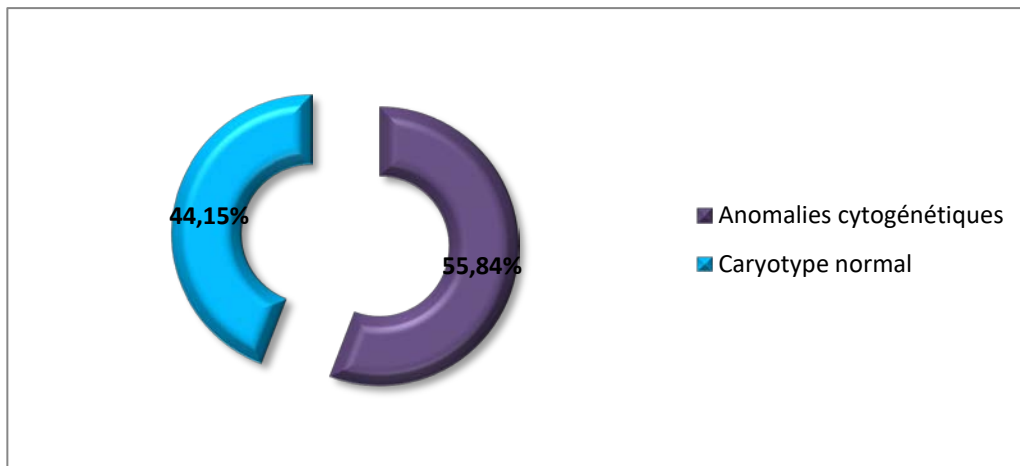


Figure 7 : Répartition des patients selon les résultats de l'étude cytogénétique.

Les anomalies cytogénétiques décelées dans notre série sont réparties selon les fréquences suivantes : les translocations réciproques (24,67 %), les monosomies (10,38 %), les trisomies (6,49 %), les délétions (6,49 %) et les caryotypes complexes (7,79 %) (Figure 8).

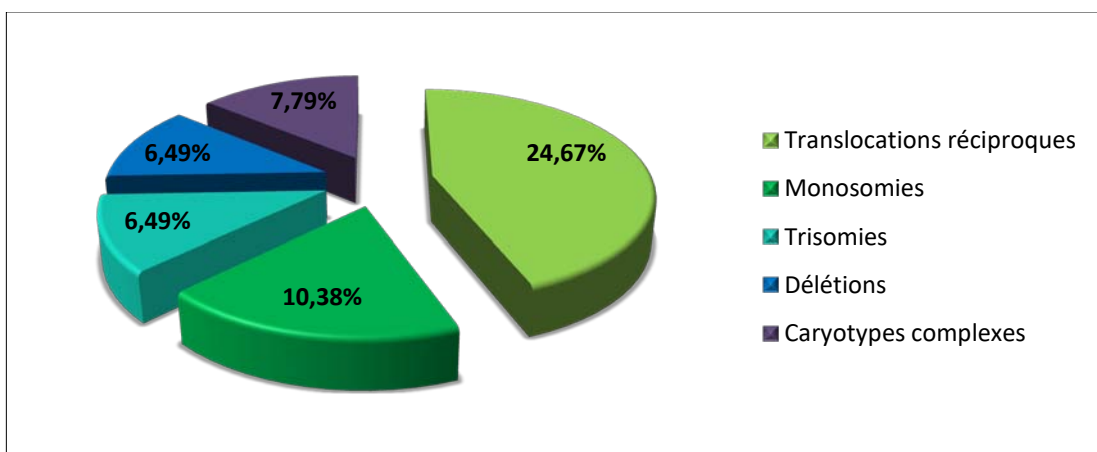


Figure 8 : Répartition des anomalies cytogénétiques retrouvées dans notre série.

Pour les translocations réciproques, la translocation (8;21) était la plus fréquente avec une fréquence de 15,58 % (figure 9), suivie de la translocation (15;17) (figure 10) et la translocation (9;22) qui avaient respectivement une fréquence de 2,6 % chacune. Cependant, les translocations (16;21), (11;19) et (2;4) avaient chacune une fréquence de 1,29 % (figure 11). La FISH avait mise en évidence un cas de réarrangement *MLL* (figure 12) et un cas de fusion *PML-RARA α* (figure 10).

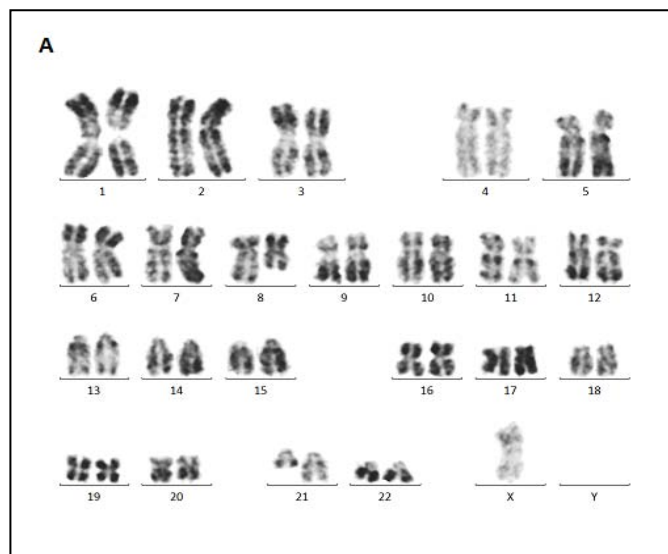


Figure 9: Exemple d'une t(8;21) retrouvée dans notre étude associée à une monosomie X.

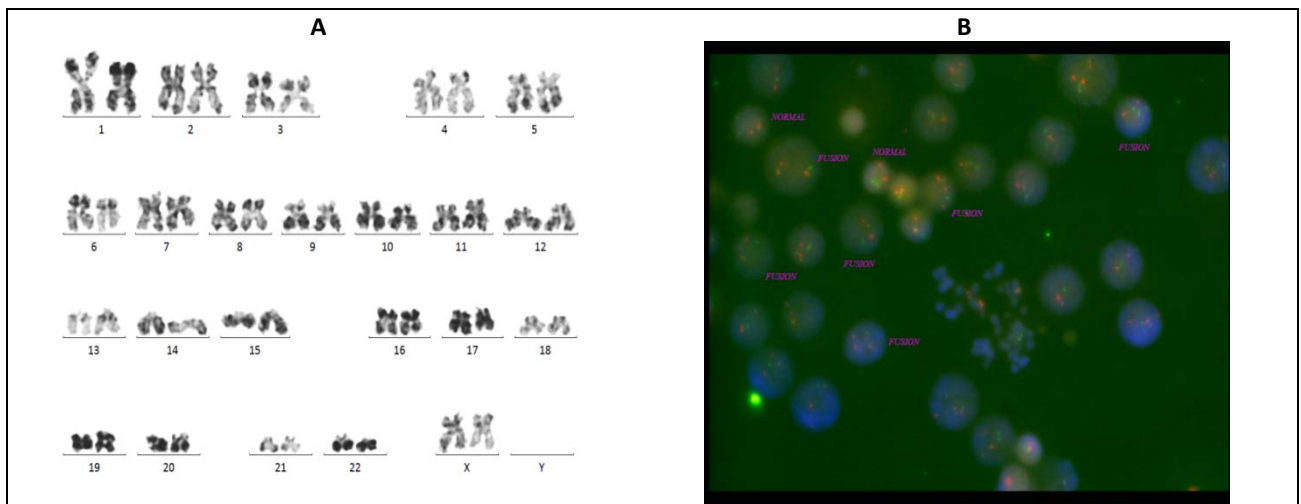


Figure 10 : Exemple de t(15;17) retrouvée dans notre étude. A : t(15;17) sur caryotype oncohématologique ; B : FISH mettant en évidence une t(15;17) à l'origine d'une fusion *PML-RARA α* .

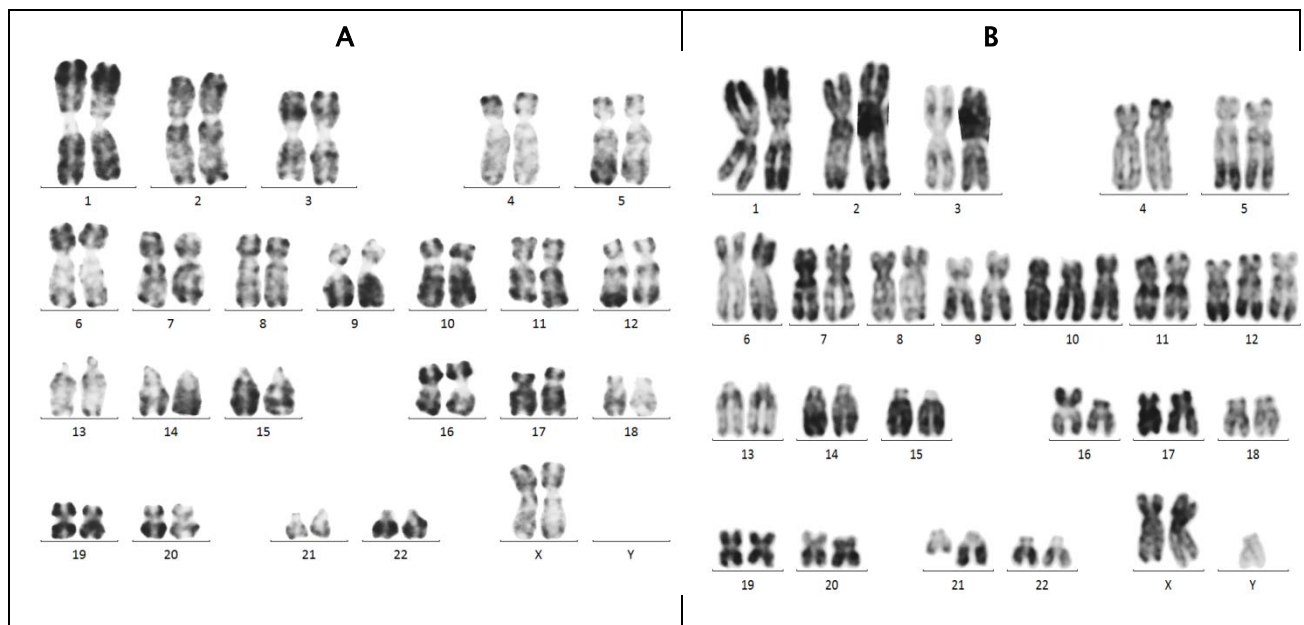


Figure 11 : Exemple de translocations retrouvées dans notre étude .
A : translocation t(11;19), **B** : Caryotype complexe :t(16;21), trisomie 10, trisomie 12 et X surnuméraire.

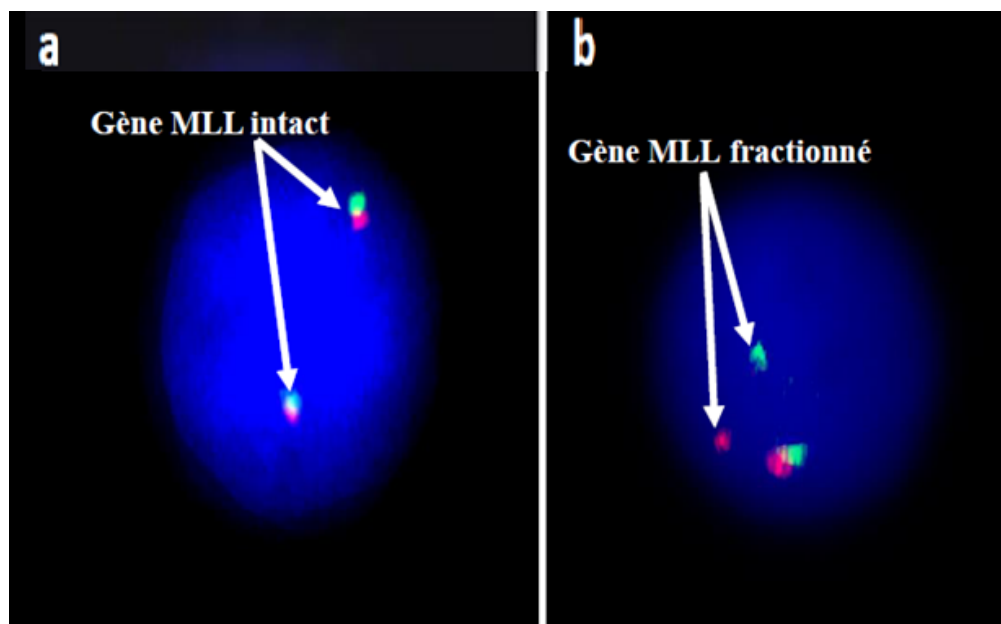


Figure 12 : FISH utilisant la sonde de scission du gène *MLL*;
a : Aspect normal, **b** : Réarrangement du gène *MLL*.

La figure 13 résume la fréquence des différentes translocations retrouvées dans notre étude.

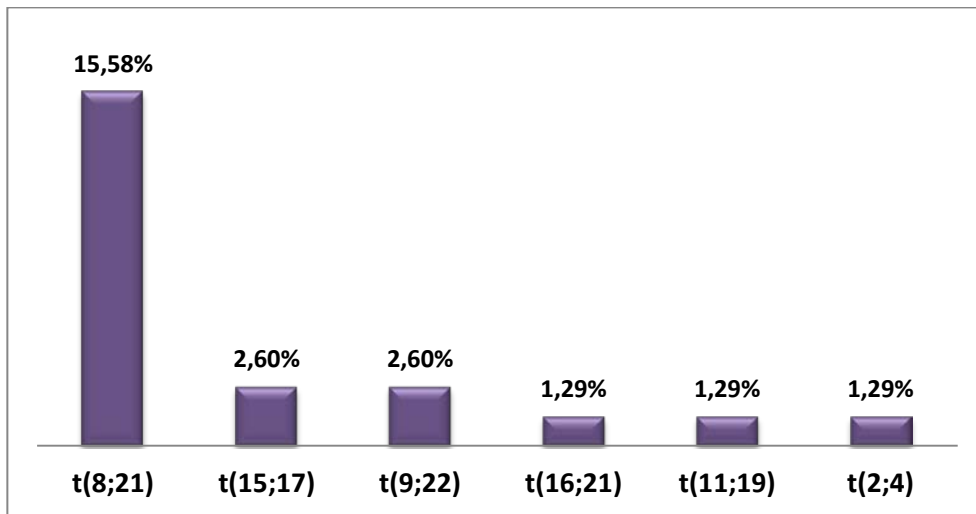


Figure 13 : Répartition des translocations retrouvées dans notre étude.

Dans notre série, les anomalies de nombre représentaient 16,87 % des cas. En effet, la monosomie 8 était l'anomalie de nombre la plus fréquente (6,49 %) suivit de la trisomie 8 (3,89 %) (figure 14).

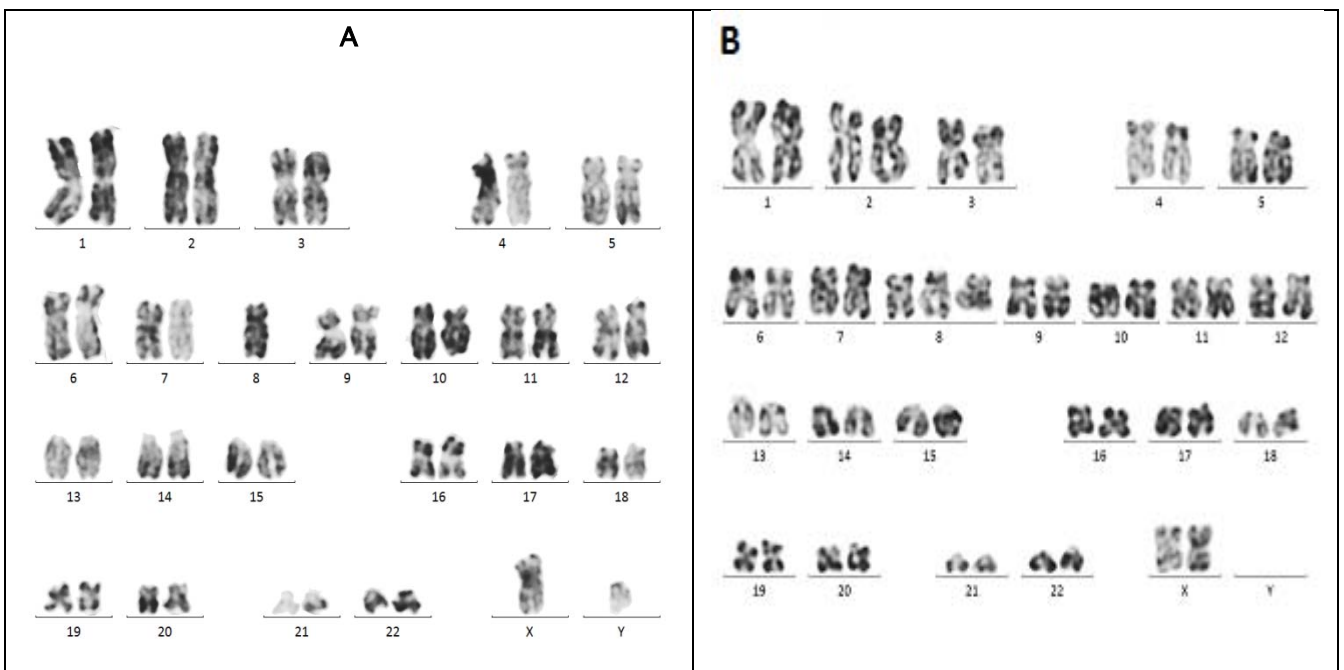


Figure 14 : Exemple d'anomalies de nombre retrouvées dans notre étude ;
A : Monosomie 8 ; **B :** Trisomie 8.

III. Etude pronostique

Dans notre étude, les patients ayant un pronostic intermédiaire selon l'étude cytogénétique étaient les plus représentés avec une fréquence de 48,80 %, suivis des patients avec un pronostic favorable (19,04 % des cas) puis les patients avec un pronostic défavorable (10,71 % des cas). Cependant, chez 21,42 % des cas de notre série le pronostic n'a pas pu être déterminé (figure 15).

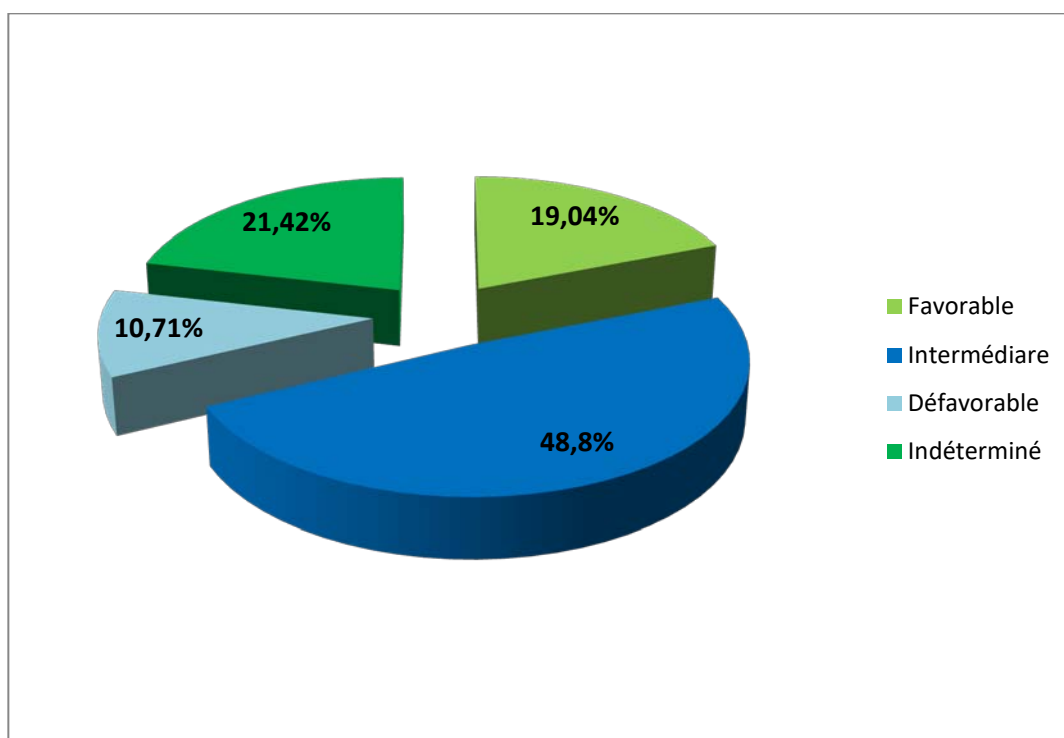


Figure 15 : Répartition des patients selon le pronostic.

Vingt six patients de notre étude sont décédés soit 29,76 % des cas. Le type FAB le plus rencontré chez les patients décédés était la LAM 2 tandis que la LAM 1 et la LAM inclassable étaient les moins rencontrées chez ces patients. Cependant aucun cas de LAM 7 n'a été rapporté chez ces patients (figure 16).

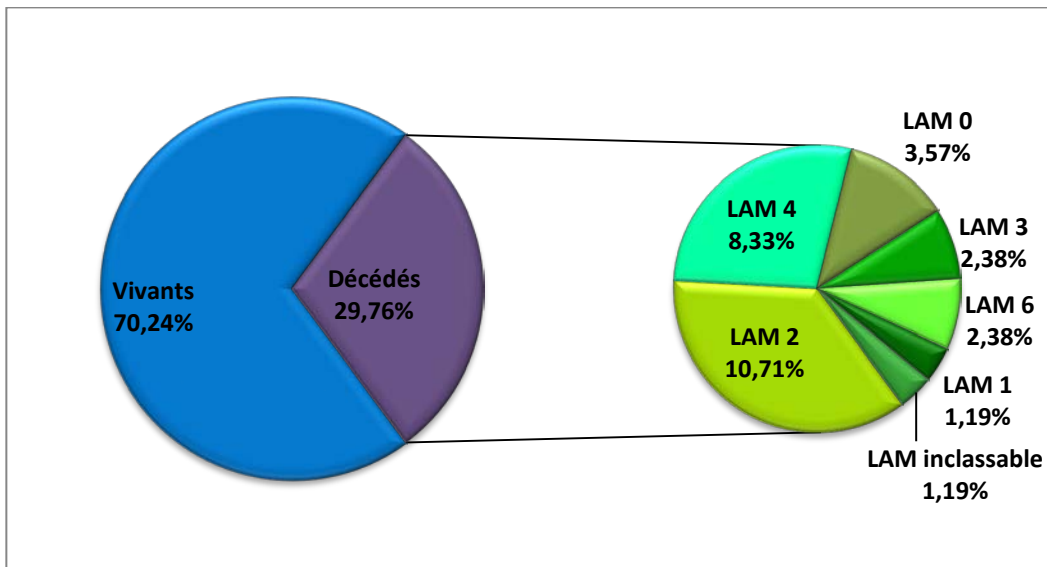


Figure 16: Répartition des patients décédés selon les types FAB.

Chez les patients décédés, le caryotype était fréquemment normal (10,71 %) tandis que dans 7,14 % des cas le caryotype était complexe. La répartition des différentes anomalies cytogénétiques retrouvées est illustrée dans la figure suivante (figure 17).

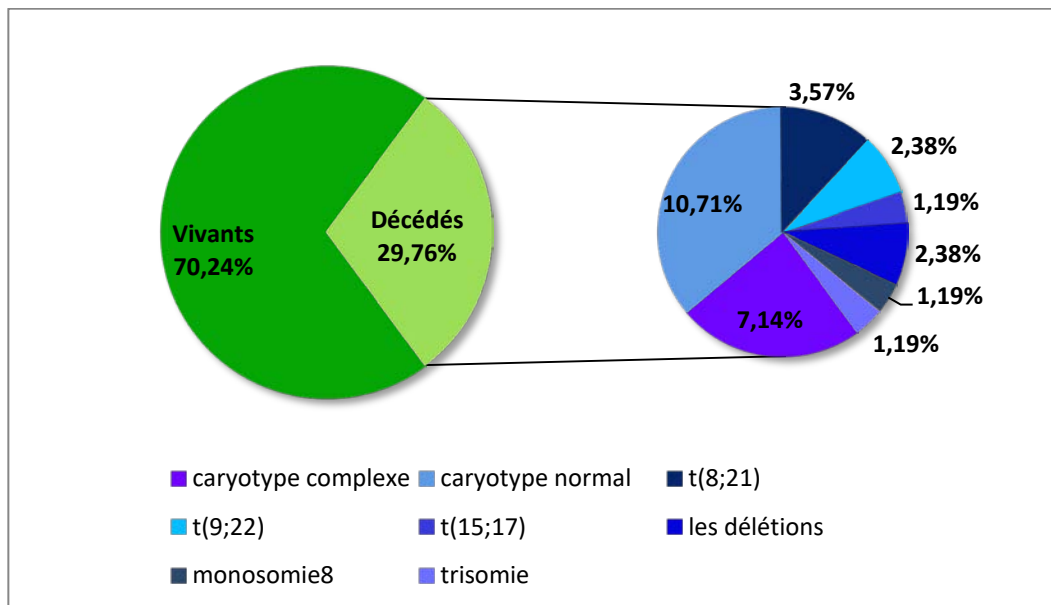
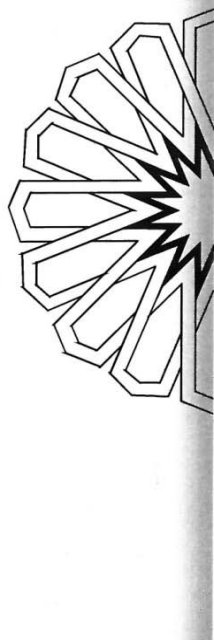


Figure 17 : Répartition des anomalies cytogénétiques chez les patients décédés.

Les résultats retrouvés dans notre série sont illustrés dans un tableau récapitulatif (annexe 2).



DISCUSSION

I. Généralités sur la LAM

1. Historique

La première description précise d'une leucémie a été publiée en 1827 par l'anatomiste français Alfred Armand Louis Marie Velpeau à la suite de l'examen du cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé suite à une maladie qui a duré 2 ans. L'autopsie a objectivé une hypertrophie hépatosplénique.

Plus tard, le microscopiste français Alfred Donne a été considéré comme étant la première personne qui a examiné le sang d'un individu leucémique vivant [5].

En 1845, une série de patients décédés suite à une hypertrophie de la rate et des changements dans les "couleurs et consistances de leur sang " a été signalé par le pathologiste écossais JH. Bennett, qui a utilisé le terme " leucocytémie " pour décrire cette pathologie tandis que Virchow celui de leucémie. Rudolf Virchow, pathologiste allemand, les a définies comme des perturbations du développement des cellules sanguines, et a distingué des formes spléniques et des formes lymphatiques, mais il a dû également reconnaître des formes mixtes, et il a souligné la difficulté de définir les limites du concept de leucémie [6].

La découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par le pathologiste allemand Franz Ernst Neumann en 1869 a conduit au concept de leucémie myélogène et à une classification en trois formes (myélogène pure, splénique ou lymphatique avec trouble de la moelle). Les colorations histologiques utilisées par le bactériologiste allemand Paul Ehrlich dans les années 1880 ont permis de grands progrès dans la distinction des formes cellulaires mûres et dans l'étude de leurs précurseurs (myélocytes d'Ehrlich, myéloblastes de Naegeli), et ont révolutionné le diagnostic différentiel des leucémies par rapport aux leucocytoses ou aux diverses anémies sanguines [6].

Ehrlich a proposé une théorie dualiste de l'origine des lignées leucocytaires myéloïdes et lymphoïdes. C'est qu'en 1889 que le médecin allemand Wilhelm Ebstein a discuté des cas d'évolution rapide qu'il a nommé leucémies aiguës et a distingué la transformation aiguë des leucémies chroniques. Les deux types pouvaient avoir des étiologies différentes.

En 1898, Ehrlich et Lazarus ont répartis les leucémies en deux types, leucémies myélogènes et leucémies lymphatiques et, à l'intérieur de ce dernier groupe, les leucémies aiguës et chroniques avec des subdivisions possibles pour les leucémies chroniques. Les leucémies lymphatiques aiguës ont été identifiées avant les leucémies myéloïdes aiguës. La connaissance de ces dernières a bénéficié de l'étude des types cellulaires de la moelle osseuse et de l'identification des myéloblastes, précurseurs des myélocytes, par l'hématologue suisse Otto Naegeli qui les a distingués des lymphocytes, distinction fondée sur des données morphologiques, cytochimiques et cliniques [6].

En 1916, le biologiste brésilien Giovanni Di Guglielmo a proposé une classification des leucémies aiguës fondée sur un accord total entre le tableau sanguin et la durée d'évolution. Il a distingué la leucémie hyperaiguë ou hémocytoblastique, la leucémie aiguë ou myélo- ou lymphoblastique et la leucémie subaiguë ou à types cellulaires mélangés.

Rieux a remarqué en 1924 que certains auteurs ont admis l'unicité de la leucémie aiguë définie comme leucémie à cellules souches indifférenciées. Le caractère aigu a été lié à une forte dédifférenciation. Le progrès des techniques de coloration ont amené Reschad et Schilling-Torgau à proposer en 1913 le terme de monocyte pour unifier des observations récentes sur de grands mononucléaires à fines granulations azurophiles distingués par Aschoff et Kiyono des lymphocytes et des granulocytes .

Entre 1939 et 1944, Jean Bernard, cancérologue français a traité sept leucoses aiguës par des injections intra médullaires de colchicine. A l'automne 1947, Marcel Bessis et Jean Bernard ont traité pour la première fois un enfant atteint de leucémie aiguë par exsanguino-transfusion [6].

Au début des années 70, les critères morphologiques ont permis de distinguer les leucémies aiguës lymphoblastiques (caractérisées par leur prédominance au cours de l'enfance, et par leur réponse au traitement) des autres leucémies regroupées sous le terme générique de leucémies myéloïdes aiguës.

En 1976, il y'a eu la publication de la classification franco américano britannique « FAB » fondée sur l'examen des lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « lymphoblastiques » [7,8].

En 2001 l'OMS a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques aux critères de la classification FAB. Ces derniers en subi d'autres modifications en 2008 puis 2016 qui seront détaillées par la suite dans le chapitre classification.

2. Etude épidémiologique

Les LAM sont des affections rares et représentent 1 % des pathologies malignes. Elles représentent environ 80 % de toutes les leucémies aiguës de l'adulte. L'incidence globale des LAM est d'environ 3 à 4 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an [5]. Cette incidence augmente progressivement avec l'âge avec un âge médian au diagnostic de 63 ans [9].

Elles constituent 15 à 20 % des leucémies aiguës de l'enfant avec un pic d'incidence chez les nourrissons de moins d'un an mais elles sont essentiellement rencontrées après 65ans [8,10].

Au Maroc, une étude a été réalisée entre le 1^{er} avril 2003 et le 21 mars 2009 dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca portant sur 532 cas. L'âge médian de survenue des LAM était de 35 ans avec des extrêmes allant de 1 à 98 ans. Les patients de moins de 20 ans représentaient 22,9 % de cette population. Le sex-ratio (homme/femme) était de 0,95 [11].

II. Généralités sur la cytogénétique humaine

La cytogénétique est une science récente qui a pour but l'étude des chromosomes et leurs anomalies à travers la réalisation d'un caryotype. L'étude des chromosomes est réalisée à un stade cellulaire où ils sont bien individualisés le plus souvent en métaphase ou en prométaphase.

1. Historique :

La recherche en cytogénétique humaine a commencé en 1879 avec les observations du pathologiste allemand Arnold, qui a examiné les cellules de carcinome et de sarcome. Plus tard, Flemming et Hansemann ont été les premiers à examiner les chromosomes mitotiques humains. À la fin du XIXe siècle, Waldeyer (1888) propose le mot «chromosome», qui signifie «corps coloré» (du grec chroma = couleur et soma = corps) [12].

L'utilisation de la colchicine pour les préparations de chromosomes a été mise en œuvre pour la première fois en cytogénétique végétale en 1930. Cette substance agit comme un poison qui inhibe la formation des fuseaux pendant la mitose, ce qui augmente le nombre des métaphases disponibles pour l'analyse [12].

Des études antérieures ont montré que les chromosomes non étalés et emmêlés font qu'il est difficile de les compter (Matthey, 1949). La technique du choc hypotonique a ensuite été appliquée pour examiner les fibroblastes pulmonaires des embryons humains, établissant ainsi le nombre modal correct de 46 chromosomes dans des cellules diploïdes humaines (Tjio et Levan, 1956). Des décennies avant cette découverte, un nombre de chromosomes humains de 48 a été décrit dans un certain nombre de rapports. Ce nombre a été basé sur un examen des préparations chromosomiques de spermatogonies humaines, qui a suggéré que les humains avaient 48 chromosomes (Painter, 1923) [12].

Après la détermination du nombre correct des chromosomes, l'identification de la première anomalie chromosomique héréditaire a été identifiée. Lejeune et al (1959) ont rapporté une trisomie 21 chez des patients trisomiques. Par la suite, les anomalies chromosomiques à l'origine des syndromes de Klinefelter (47, XXY) et de Turner (45, X) ont été identifiées (Ford et al, 1959, Jacobs et Strong, 1959). Au cours de la même période, la première anomalie chromosomique acquise (chromosome de Philadelphie) a été décrite chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (Nowell, 1960) [12].

Les améliorations techniques en cytogénétique comprenaient l'utilisation de la phytohémagglutinine (une substance qui stimule la division des lymphocytes T in vitro) et l'introduction de la technique du banding à la fin de l'année 1960. Les techniques du banding utilisent des traitements chimiques pour produire des régions colorées sur les chromosomes. Le motif des bandes est très caractéristique pour chaque chromosome et facilite l'identification complète du caryotype humain.

La première méthode de visualisation d'un motif de bandes sur les chromosomes humains était la bande Q (Caspersson et al, 1968). Par la suite, le G-banding a été mis en évidence (Seabright 1971), technique basée sur l'application de la trypsine utilisant la coloration de Giemsa. Cette coloration est la méthode cytogénétique la plus répandue, couramment utilisée en clinique [12].

La cytogénétique classique est devenue un puissant outil de diagnostic traditionnel pour détecter les aberrations génomiques. Cependant, la résolution de la technique cytogénétique standard est restée limitée, avec un compte d'environ 400–500 bandes par génome. Les approches décrites ci-dessus ont facilité l'identification des aberrations chromosomiques structurales d'une taille d'au moins 5–10 Mb. La résolution du caryotype standard a été améliorée après l'introduction des bandes à haute résolution basées sur l'utilisation des cultures lymphocytaires synchronisées (Yunis, 1976). En utilisant cette technique, il a été possible d'augmenter le nombre des cellules dans les stades pro-métaphase ou prophases.

Les premières applications des techniques moléculaires, appelées hybridation in situ (ISH), ont consisté à identifier et localiser des séquences spécifiques d'acides nucléiques à l'intérieur des cellules ou sur des chromosomes (Gall et Pardue, 1969). La technique ISH était basée sur l'hybridation de l'ARN ribosomique. L'hybridation a été visualisée en utilisant l'autoradiographie, qui a été appliquée aux chromosomes humains depuis le début des années 1960 (German et Bearn, 1961). Cependant, l'utilisation de cette méthode était limitée en raison de l'utilisation d'isotopes radioactifs, de séquences d'ADN hautement répétitives et d'ARN correspondant dans les régions satellites des chromosomes et des centromères (Pardue et Gall, 1970) [12].

Par la suite, Langer et al. (1981) ont amélioré l'ISH par le développement d'une technique impliquant l'utilisation d'une sonde non radioactive pour le marquage indirect. L'hybridation a pu être visualisée par marquage à l'avidine ou à la streptavidine fluorescente. Le développement de molécules fluorescentes a conduit à une liaison directe (combinée à un fluorochrome) ou indirecte (à travers une molécule intermédiaire incorporée dans une sonde) à des bases d'ADN, qui finissent par évoluer en hybridation fluorescente in situ (FISH). La FISH a augmenté la résolution à laquelle les réarrangements chromosomiques pouvaient être identifiés à des niveaux submicroscopiques, rendant cette technique applicable à la fois au diagnostic clinique et à la recherche.

Parallèlement au développement de la FISH, plusieurs systèmes d'imagerie numérique ont été introduits pour l'acquisition d'images FISH. La FISH offre l'option pour l'utilisation simultanée d'une ou plusieurs sondes d'ADN. De nombreux types de sondes peuvent être utilisés.

En 1992 l'équipe de Dan Pinkel a mis au point une nouvelle technique de cytogénétique appelée hybridation génomique comparative ou CGH, et actuellement d'autres techniques se sont développées sur la base de la CGH (CGH-array et SNP-array) grâce au développement de l'informatique, des techniques de biologie moléculaire et la connaissance de la séquence du génome humain [13].

2. Etude des chromosomes

2.1 Caryotype oncohématologique :

Le caryotype oncohématologique est un outil efficace pour détecter les réarrangements chromosomiques. Cependant, cette technique a une résolution limitée de 5–10 Mb. L'un des changements les plus significatifs, au cours de ces dernières décennies était l'utilisation du caryotype moléculaire par des techniques des puces des génomes entiers à haute résolution dans le cadre du diagnostic. Cette technologie est capable de détecter les aberrations chromosomiques avec une résolution dépassant le niveau de détection du caryotype conventionnel [14].

L'examen des chromosomes est effectué au stade de métaphase ou en prométaphase [15]. Il est donc nécessaire d'obtenir des cellules en division pour en faire l'analyse.

a. Indications du caryotype oncohématologique

- Au bilan initial, le caryotype oncohématologique est indiqué lors d'une suspicion de pathologie hématologique maligne évoquée devant des signes cliniques, numération formule sanguine anormale [16].
- Au cours de l'évolution, le caryotype sera prescrit de façon non systématique, en fonction des résultats initiaux, de l'inclusion dans un protocole ou pour une décision thérapeutique [16].

b. Prélèvement :

Le prélèvement se fait généralement à partir de la moelle osseuse, du sang périphérique en cas de blastose sanguine ou du liquide d'épanchement. Le prélèvement doit fournir du matériel en quantité suffisante et doit être prélevé à l'aide d'une seringue héparinée, contenant un milieu de culture fait d'un mélange de RPMI et d'héparine [17]. Chaque prélèvement doit être accompagné des renseignements cliniques et biologiques.

c. Mise en culture :

Le prélèvement est acheminé aussitôt au laboratoire où une mise en culture est effectuée dans un milieu contenant du RPMI, du sérum de veau fœtal, de la L. Glutamine et des antibiotiques. Cette préparation est mise en incubation dans une étuve à CO₂ de 24h à 72h selon le type de leucémie aiguë.

On incube les cellules qui se multiplient en présence d'un poison du fuseau mitotique telle que la colchicine qui, en dépolymérisant la tubuline du fuseau les bloquent en métaphase.

d. Choc hypotonique :

Les tubes sont centrifugés pour aspirer par la suite le surnageant. Les cellules sont gonflées par une solution hypotonique (solution de potassium) ce qui désorganise leur architecture interne. Cette étape est indispensable pour l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

e. Etalement et fixation :

La fixation est effectuée par un mélange d'alcool et d'acide acétique. Le fixateur en s'évaporant, provoque la rupture de la membrane cellulaire et l'étalement des chromosomes sur le verre.

f. Vieillessement des lames :

Les lames étalées sont séchées à l'air libre puis remises à l'étuve à 37°C pour parfaite fixation et permettre une meilleure dénaturation.

g. Dénaturation et coloration :

Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique, on utilise des techniques de marquage particulières [18].

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes (banding). Ces techniques induisent une succession de bandes claires et sombres de topographie spécifique sur tous les chromosomes [18,19].

- **Les bandes G** sont obtenues par digestion trypsinique modérée des chromosomes. Elles sont les plus utilisées en raison de leur facilité d'obtention [17] (figure 18).

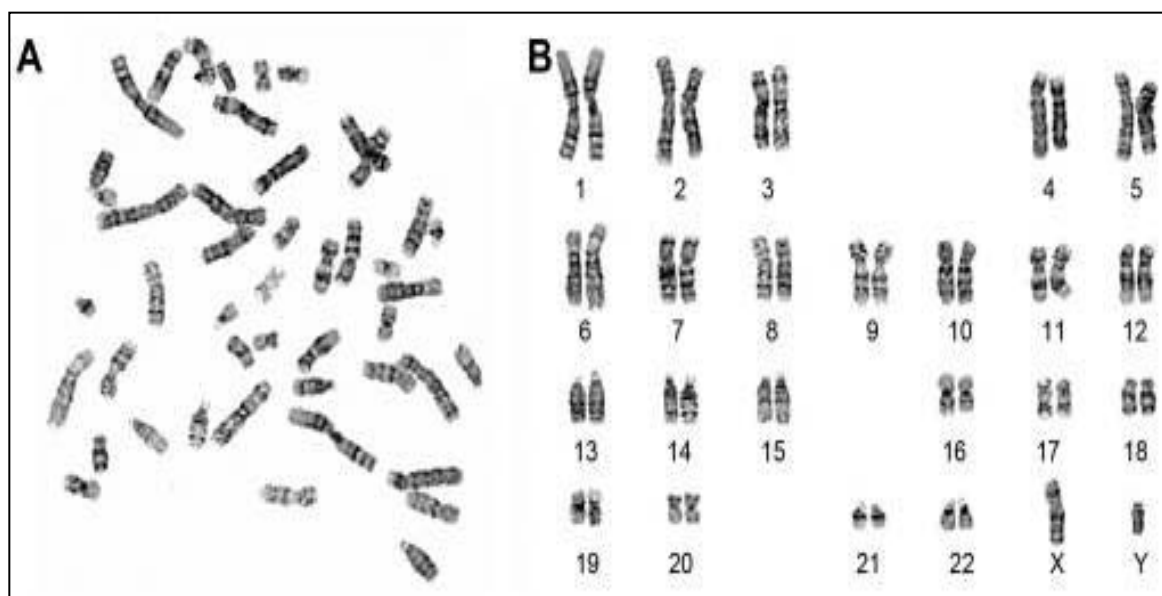


Figure 18 : A :Image des chromosomes non classés sous microscope en bandes G;
B : Caryotype normal en bande G [20].

- **Les bandes R** sont obtenues par dénaturation thermique ménagée [21].

Dans les deux cas, les bandes ne deviennent visibles qu'après une coloration avec le Giemsa. Ces deux techniques donnent un marquage réciproque, c'est-à-dire que là où l'on obtient une bande sombre avec l'une des deux techniques, on observe une bande claire avec l'autre.

D'autres techniques de marquage complémentaires existent et qui permettent d'analyser certaines régions particulières du génome [19] :

- **Bandes C** : cette coloration par le Sulfate de Baryum permet de mettre en évidence l'hétérochromatine constitutive, qui correspond à des régions non codantes du génome comme les régions centromériques.
- **Bandes Q** sont obtenues après coloration par la moutarde de Quinacrine. Sous ultraviolets les chromosomes présentent des bandes fluorescentes, de même que les bandes G.
- **NOR** : cette technique consiste en un dépôt de nitrate d'argent qui met en évidence les organisateurs nucléolaires. Ces structures correspondent aux régions du génome contenant les gènes qui codent pour les ribosomes.
- **Bandes T** : une dénaturation thermique poussée ne laisse persister le marquage qu'au niveau des télomères.

h. Examen des métaphases :

L'ultime étape de l'établissement du caryotype est l'examen des métaphases au microscope optique. Les chromosomes sont découpés et classés selon la nomenclature internationale. Le résultat de classement constitue un caryotype.

Il existe actuellement des systèmes d'analyse d'image qui permettent l'établissement du caryotype à l'aide des logiciels adaptés. L'avantage de ces systèmes est que la photographie n'est plus nécessaire puisque l'image est directement enregistrée à partir du microscope. Néanmoins, le classement semi automatique des chromosomes est nécessaire pour corriger les erreurs de la machine.

i. Classement des chromosomes

Les chromosomes métaphasiques sont constitués d'un bras court (noté p) et d'un bras long (noté q), reliés entre eux par le centromère qui correspond à un étranglement situé à un niveau variable du chromosome et qui sert de point d'attache au fuseau de division pendant la division cellulaire [22].

Plusieurs critères permettent de reconnaître et de classer les chromosomes :

- **la taille** : les chromosomes sont classés du plus grand au plus petit
- **l'index centromérique (IC)** : c'est le rapport entre la taille du bras court et la taille totale du chromosome ($p/p+q$). Cet index permet de reconnaître trois familles de chromosomes :
 - Les chromosomes métacentriques : les deux bras ont une taille à peu près équivalente ($IC = 1/2$) : centromère au milieu.
 - Les chromosomes submétacentriques : un bras est franchement plus petit que le bras long ($IC \approx 0$) : centromère terminal.
 - Les chromosomes acrocentriques : le bras court est quasi inexistant ($0 < IC < (1/2)$) : centromère en position intermédiaire.

En 1963, avant la mise au point du banding chromosomique, les chromosomes humains ont été divisés en sept groupes de A à G basés sur leur taille et la position du centromère [23].

- **Le groupe A** comprend les chromosomes 1, 2 et 3 qui sont de grands chromosomes métacentriques.
- **Le groupe B** comprend les chromosomes 4 et 5, qui sont grands et submétacentriques.
- **Le groupe C** comprend les chromosomes 6 à 12 et le chromosome X, qui sont de taille moyenne et métacentriques ou submétacentriques.
- **Le groupe D** comprend les chromosomes 13 à 15 qui sont des chromosomes acrocentriques de taille moyenne avec les satellites.
- **Le groupe E**, les chromosomes 16 à 18, comprend le petit chromosome métacentrique le chromosome 16 et les chromosomes submétacentriques 17 et 18.
- **Le groupe F** comprend les chromosomes 19 et 20 qui sont petits et métacentriques.
- **Le groupe G** inclut les chromosomes 21, 22 et Y qui sont petits et acrocentriques ; les chromosomes 21 et 22 ont des satellites, tandis que le chromosome Y n'en possède pas.

j. Nomenclature :

La nomenclature des chromosomes humains a été initialement établie dans une conférence internationale en 1960, abrégé en ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) en 1978 par le Comité international permanent sur la nomenclature cytogénétique humaine [23]. Elle a été régulièrement actualisée pour inclure les terminologies, pour décrire les anomalies chromosomiques, les bandes chromosomiques, les bandes de haute résolution et plus récemment les résultats de l'analyse FISH. La dernière actualisation fut en 2013 incluant plusieurs modifications [24].

La formule chromosomique normale de l'homme est de 46,XY tandis que la formule chromosomique normale de la femme est de 46,XX.

Chaque bras chromosomique est divisé en régions numérotées de 1 à 3, chaque région est divisée en bandes numérotées et certaines bandes en sous bandes.

2.2 Cytogénétique moléculaire :

a. Fluorescence par hybridation in situ (FISH)

Bien qu'il s'agisse d'un examen indispensable, le caryotype est parfois mis en défaut. Les techniques de FISH sont alors très utiles pour compléter le caryotype conventionnel. Ces techniques se sont développées grâce à la disponibilité de sondes moléculaires marquées ou révélées par un ou plusieurs fluorochromes qui s'hybrident sur les séquences homologues dans les chromosomes et les noyaux. La détection des signaux spécifiques se fait au microscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques de chacun des fluorochromes employés et le plus souvent couplé à une caméra et un logiciel d'analyse d'images (figure 19) [25].

Trois grands types de sondes sont utilisés en cytogénétique hématologique :

- **Sondes centromériques** : sont pour la plupart spécifiques à chaque chromosome et contiennent de courtes séquences d'ADN qui sont répétées plusieurs milliers de fois à proximité des centromères; elles sont utilisées ainsi que la sonde spécifique du

bras long de l'Y pour les détecter dans les métaphases ou les noyaux des anomalies de nombre. La cytogénétique interphasique nécessite l'établissement de seuils de positivité qui dépendent de la technique et des sondes utilisées ;ils sont le plus souvent établis par la moyenne des taux de faux-positifs établis sur plusieurs témoins à laquelle on ajoute 3 déviations standard. Par ailleurs, la possibilité de cohybrider un couple de sondes spécifique du chromosome X et Y marquées ou révélées par 2 fluorochromes différents permet le suivi des allogreffes lorsque le donneur et le receveur sont de sexe différent [25].

- **Sondes locus spécifiques ou séquence unique** : permettent de mettre en évidence des anomalies de structure cryptiques comme les insertions de séquence de trop petite taille qui échappent au caryotype conventionnel. Ces insertions sont mises en évidence dans 5% des cas de leucémies aigue promyélocytaire dont le caryotype est normal. Les techniques moléculaires comme le RT-PCR mettent en évidence le transcrit chimérique spécifique de la pathologie alors que la FISH montre des signaux de fusion correspondant à la juxtaposition des gènes impliqués. La nomenclature fait suivre la formule chromosomique obtenue par le caryotype conventionnel du résultat obtenu par hybridation in situ. La mise sur le marché des sondes dites break-apart qui sont séparées en cas de réarrangement du gène en question comme les sondes double couleur du gène *MLL* permet de pallier au problème des délétions associées aux translocations [25].
- **Les sondes de peinture chromosomique** : contiennent un mélange de sondes obtenues par trie chromosomique ou par microdissection d'un chromosome entier puis amplification des séquences par DOP-PCR. Leur utilisation diagnostique se limite à l'étude des métaphases en particulier à celles qui contiennent des anomalies de structure non identifiées. La possibilité d'utiliser des mélanges 1/1 de plusieurs fluorochromes permet de marquer spécifiquement chaque paire chromosomique et

de réaliser ainsi un caryotype 24 couleurs qui est analysé soit grâce à un logiciel qui superpose plusieurs images de la même métaphase obtenue successivement avec plusieurs filtres différents (M-FISH) soit par une prise avec un seul filtre mais associé à un miroir mobile et un spectromètre de Fourier (SKY-FISH ou caryotype spectral). Ces deux types de techniques ont montré leur utilité dans la résolution de caryotypes complexes. En revanche, les anomalies de petite taille intrachromosomiques comme certaines inversions, délétions, duplications ou des translocations intéressant les petits segments subtélomériques échappent à la résolution du caryotype 24 couleurs. L'utilisation des sondes uniques subtélomériques peut alors pallier à ce dernier inconvénient : ceci a permis de mettre en évidence une translocation cryptique (5;11)(q35;p15) dans les LAM de l'enfant. Par ailleurs, il est possible d'obtenir un banding multicolore en utilisant des sondes spécifiques de bandes obtenues à partir de microdissections de chromosomes ou en hybridant des sondes chromosomes spécifiques d'une espèce proche de l'homme qui reconnaissent des régions synténiques sur les chromosomes humains. Les sondes spécifiques de bras chromosomiques permettent un caryotype multicolore plus élaboré grâce à des techniques de marquage combinatoires (COBRA-FISH) qui restent encore du domaine de la recherche [25].

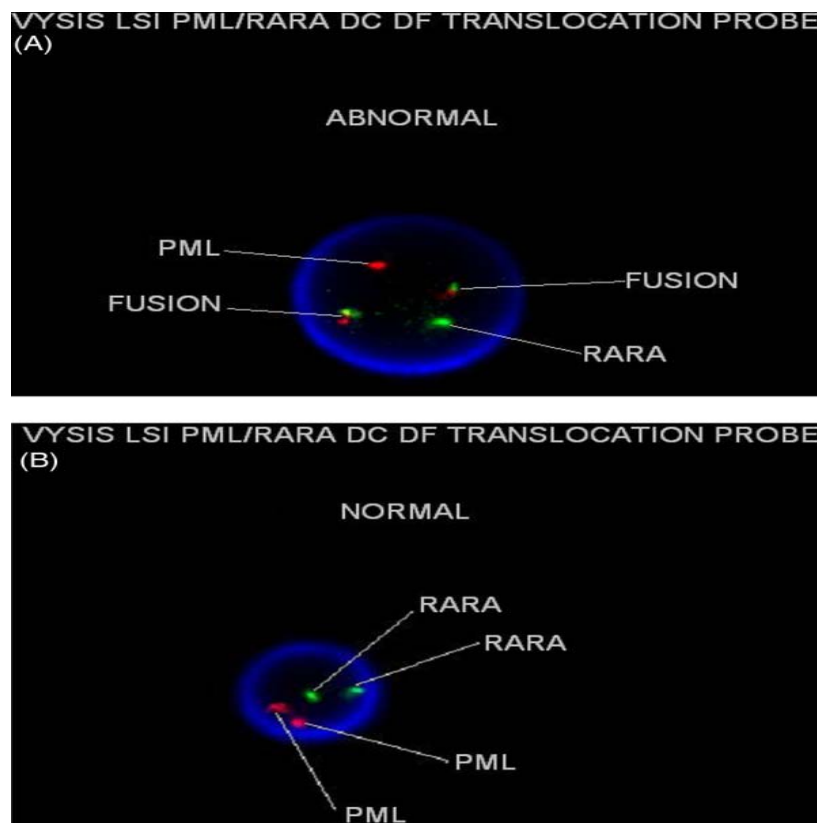


Figure 19 : A : FISH montrant la fusion entre les gènes *PML* et *RARA*, B : Aspect normal de la FISH [26].

2.3 Hybridation génomique comparative (CGH)

C'est une technique d'analyse des anomalies quantitatives du génome. Elle est fondée sur l'hybridation simultanée d'un ADN normal de référence et d'un ADN tumoral à étudier marqués par deux fluorochromes différents et hybridés sur des métaphases normales. L'analyse des rapports d'intensité entre les 2 fluorochromes au niveau de chaque bande chromosomique est effectuée par un logiciel et permet de mettre en évidence des régions délétées ou amplifiées. La CGH est particulièrement utile dans les pathologies où l'index prolifératif est faible et où les délétions et les amplifications sont fréquentes. Elle nécessite une grande expertise qui permet de pousser les limites de la technique à un minimum de 35% de cellules tumorales dans le prélèvement et une résolution de 4 Mb. Récemment, l'utilisation de la CGH sur des lames où sont déposés des dizaines voire des milliers de séquences d'ADN connues (CGH array) devrait permettre une automatisation et une plus grande résolution de la technique [25].

III. Physiopathologie de la leucémie aigue myéloïde:

1. Physiologie de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est un processus physiologique ayant pour but la production continue et régulée des cellules sanguines. Bien que pendant la vie fœtale, l'hématopoïèse commence dans le sac vitellin, suivie d'une phase dans le foie et la rate, à la naissance et tout au long de la vie adulte, l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse (figure 20).

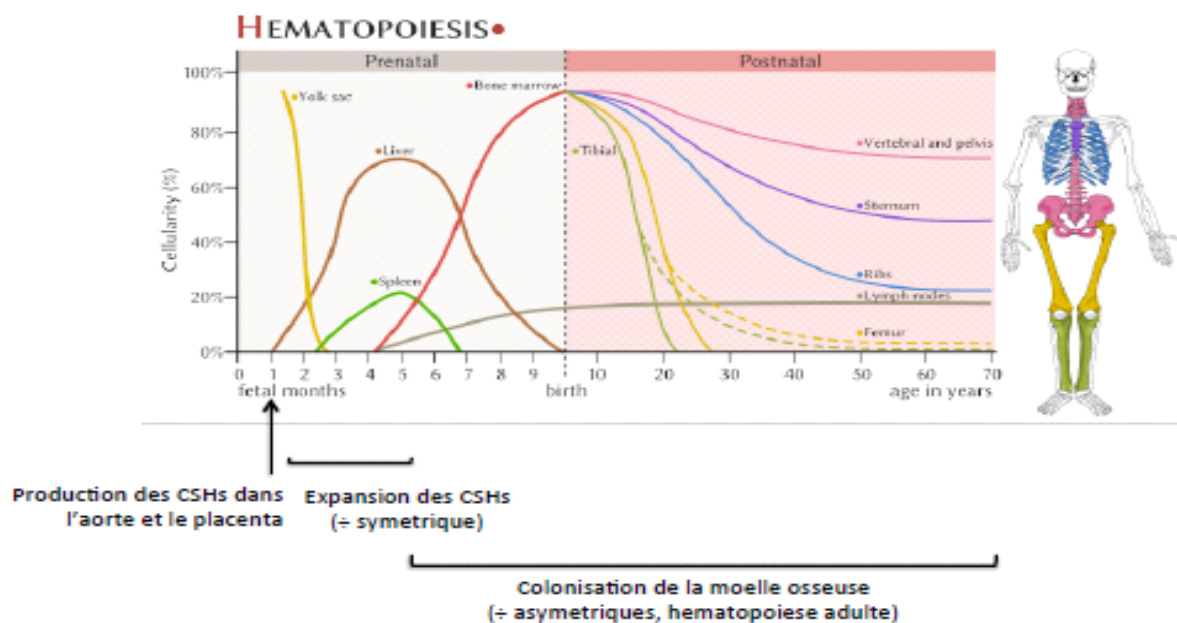


Figure 20 : Etapes de l'hématopoïèse au cours de la vie

Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os possèdent une activité hématopoïétique. Au fur et à mesure que les années passent, la moelle des os longs est progressivement remplacée par du tissu adipeux. Chez les adultes, seuls les os du crâne, du bassin, les vertèbres, les côtes, le sternum et le fémur proximal sont en mesure de produire des cellules sanguines [27].

Toutes les cellules sanguines matures proviennent d'un type de cellule unique connu sous le nom de "cellules souches hématopoïétiques" (CSH).

L'hématopoïèse comprend deux branches : la lymphopoïèse qui intéresse les cellules dites lymphoïdes ou lymphocytes et la myélopoïèse qui concerne la production des cellules myéloïdes dont les globules rouges, les polynucléaires, les monocytes et les plaquettes. C'est cette dernière branche qui est touchée dans les leucémies aiguës myéloïdes.

Les cellules de l'hématopoïèse sont réparties ont 4 compartiments et évoluent en cascade [27] (figure 21).

- **Les cellules souches pluripotentes (stem cells) [28]** : caractérisées par :
 - L'auto-renouvellement, permettant un maintien du pool de CSH tout au long de la vie.
 - La multi-potence, leur conférant la possibilité de générer les différents types cellulaires hématopoïétiques.
 - La capacité de différenciation, permettant leur engagement vers une lignée hématopoïétique.

- **Les progéniteurs :**

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire.

Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en cellule de la lignée lymphoïde ou myéloïde.

- **Les précurseurs :**

Cellules déjà reconnaissables morphologiquement, correspondant à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine.

- **Les cellules matures :**

Cellules terminales, matures et fonctionnelles.

Ce renouvellement permanent est soumis à une régulation fine au sein de la niche hématopoïétique.

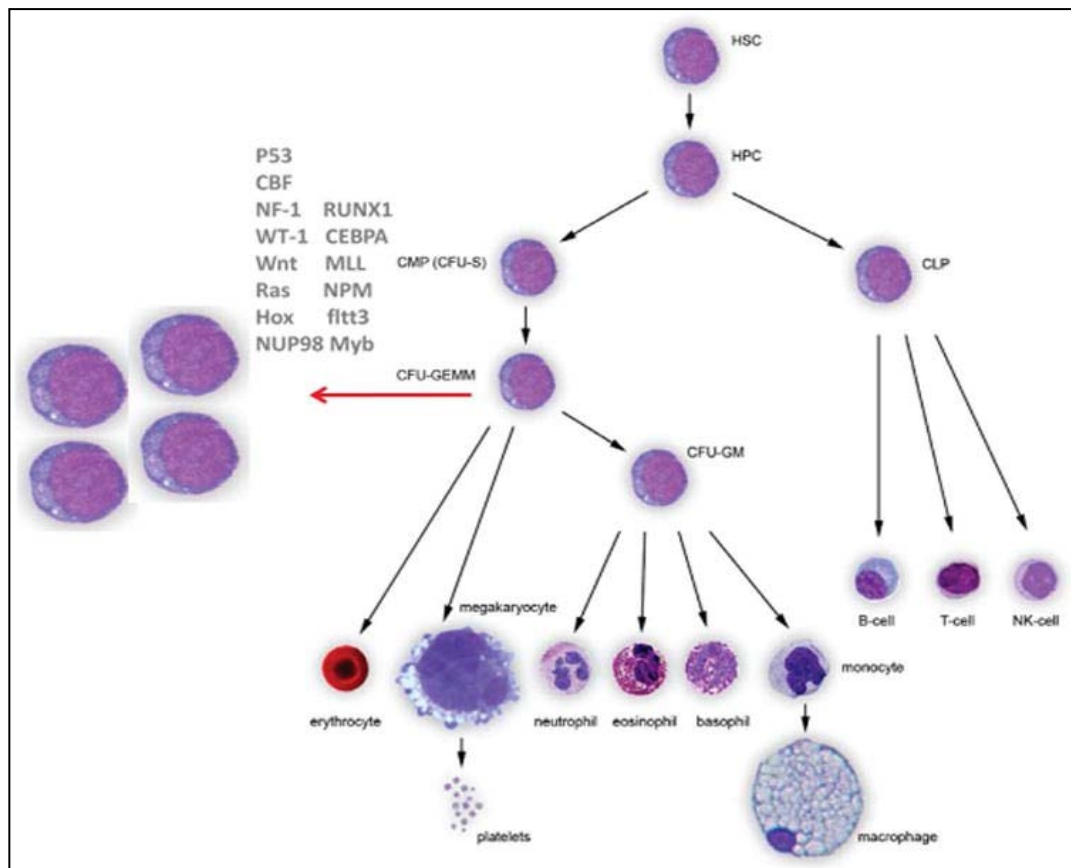


Figure 21 : Schéma classique du développement hématopoïétique adulte [29].

2. Leucémogénèse:

Au cours de la leucémie aigüe, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation des cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de cette hémopathie.

Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la CSH jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée. Quel que soit le stade où survient la leucémisation on aura une prolifération de cellules monomorphes.

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central...) ce qui est responsable du syndrome tumoral.

L'accumulation des cellules leucémiques ne provient pas seulement d'une prolifération importante, mais bien plus d'une perte de la capacité de la différenciation totale pour arriver à des cellules matures, ce qui donne aux cellules leucémiques un avantage de survie lié à un échappement aux règles de la mort cellulaire programmée appelée aussi « apoptose ».

La leucémogénèse se développe en deux étapes, les anomalies de classe I et les anomalies de classe II selon le « *two-hit model* » de Gilliland [5,7].

Les mutations de classe I : conférant un avantage prolifératif et/ou une résistance à l'apoptose du clone malin. Les gènes mutés dans cette catégorie, sont des acteurs clés des voies de signalisation intracellulaire (récepteurs de tyrosine kinase *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*). Ces anomalies ont conduit à la mise en évidence d'anomalies de la transduction du signal intracellulaire des cellules leucémiques.

Les mutations de classe II : induisent un blocage de la différenciation. C'est le cas de la plupart des translocations chromosomiques récurrentes observées dans les LAM. On citera par exemple les translocations $t(8;21)(q22;q22)$, les inversions du chromosome 16, $inv16(p13;q22)$ ou $t(16;16)(p13;q22)$, la translocation $(15;17)(q22;q21)$ ou encore les translocations multiples impliquant le gène *MLL* en 11q23. Des mutations des gènes de facteurs de transcription impliqués dans la différenciation myéloïde, *MLL* et *GATA1* peuvent également expliquer ce blocage.

Toutefois, ce modèle n'intègre pas d'autres caractéristiques des processus néoplasiques comme l'instabilité génétique, l'échappement à la réponse immunitaire, la néo-angiogenèse ou les interactions avec le microenvironnement médullaire qui jouent également un rôle important dans la leucémogénèse et la réponse aux agressions génotoxiques. Les mécanismes moléculaires régissant cette transformation demeurent en grande partie inconnus.

3. Les anomalies cytogénétiques de la LAM

Les anomalies chromosomiques des LAM sont acquises, non aléatoires et clonales, de nombre ou de structure, pouvant intéresser tous les chromosomes. Elles constituent l'un des plus puissants facteurs pronostiques de cette pathologie. Elles ont un impact important dans le choix du traitement. Certaines anomalies chromosomiques sont récurrentes et sont dans certains cas associées à un type cytologique bien défini. Dans environ 40 % des cas, le caryotype est normal et le bilan diagnostique doit alors être complété par des études en biologie moléculaire qui permettent d'affiner le pronostic de ces patients [4].

3.1 Les translocations récurrentes :

Les translocations récurrentes ont deux mécanismes d'action différents. Le plus fréquent est la formation d'un gène chimérique issu de la fusion de deux gènes avec production d'un ADN chimérique détectable en biologie moléculaire et codant pour une protéine hybride à activité oncogénique. Plus rarement elles entraînent une hyperexpression d'un proto-oncogène structuralement intact qui se retrouve sous la dépendance des régions régulatrices d'un autre gène [4]. Dans ce groupe, l'OMS a identifié 4 anomalies génétiques récurrentes qui sont généralement associées à la LAM de novo. Ces anomalies suffisent à elles seules d'évoquer le diagnostic de LAM quel que soit le pourcentage des blastes.

a. Translocation (15;17)(q24;q21) :

La translocation (15;17) est pathognomonique des LAM 3 de la classification FAB qui représentent environ 10 % des LAM [4,30]. Elle peut être de novo ou secondaire à une néoplasie en particulier le cancer du sein traité par les anthracyclines. Cette translocation induit la fusion du gène *PML* localisé en 15q24 et du gène *RARA* (17q21) codant pour le récepteur alpha de l'acide rétinoïque. La protéine chimérique *PML/RARA* induit la formation d'un récepteur altéré de l'acide rétinoïque entraînant un blocage de la différenciation myéloïde au stade promyélocytaire [31] (figure 22).

Cytogénétiquement, 92 % des LAM 3 présentent une translocation (15;17)(q24;q21) classique, 4 % une insertion cryptique (le plus souvent une insertion de *RARA* au niveau de *PML*) détectable uniquement en FISH, 2 % une translocation variante simple ou complexe qui doit être confirmée par FISH et enfin 2 % des LAM 3 ont une translocation alternative impliquant toujours le gène *RARA* et un autre gène partenaire autre que le gène *PML*. Par ordre de fréquence ces translocations sont la t(11;17)(q23;q21) impliquant le gène *ZBTB16* (*PLZF*), la t(5;17)(q35;q21) avec le gène *NPM1*, la t(11;17)(q13;q21) avec le gène *NUMA1* et la t(17;17)(q11.2;q21) impliquant le gène *STAT5B*. Certaines de ces translocations alternatives, en particulier la t(11;17)(q23;q21) impliquant le gène *ZBTB16*, seraient de plus mauvais pronostic [4]. La trisomie 8 est l'anomalie secondaire la plus fréquemment associée à la translocation t(15;17) et sa présence ne modifie pas le bon pronostic de cette translocation (figure23).

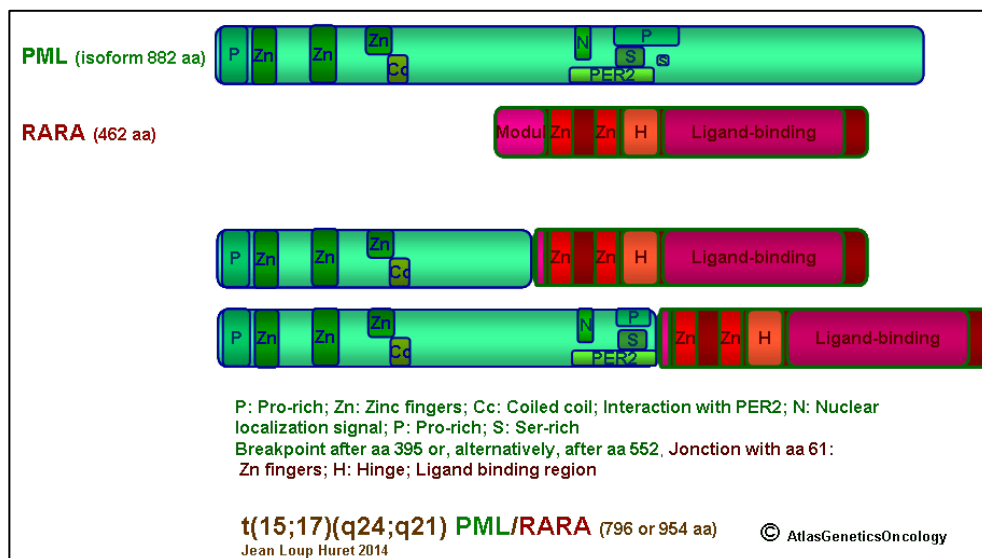


Figure 22 : Schéma représentatif de la fusion du gène *PML* et *RARA* dans la t(15;17) [32].

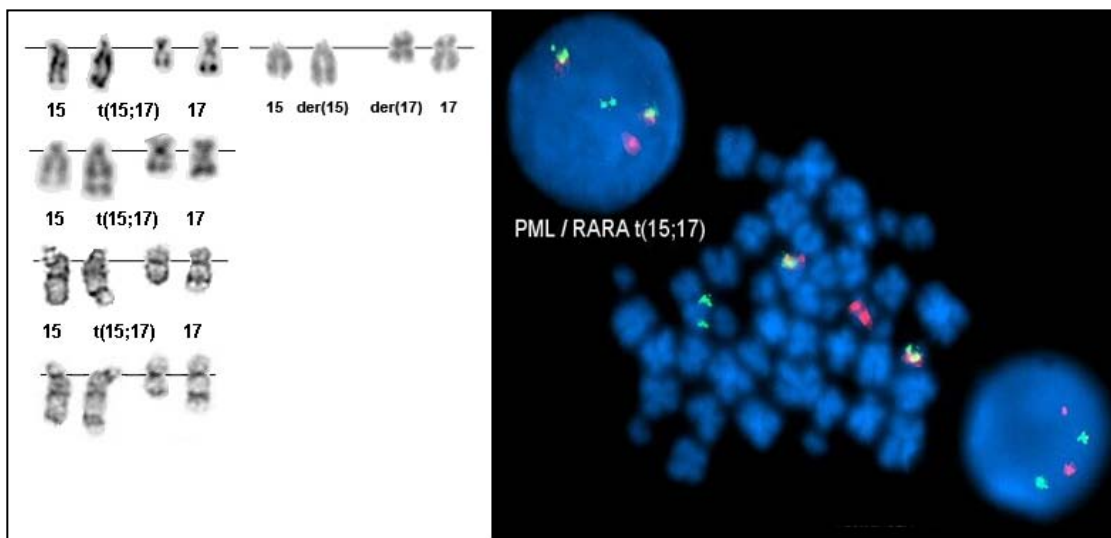


Figure 23 : Caryotype montrant la t(15;17) associé à la FISH objectivant la fusion des gènes *PML* et *RARA* [32].

b. Translocations récurrentes dans les LAM *CBF* (Core Binding Factor)

Les LAM *CBF* regroupent les LAM avec t(8;21) impliquant le gène *RUNX1* et les LAM avec inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22) impliquant le gène *CBFB*. Ces deux gènes codent respectivement pour les sous-unités α et β du complexe *CBF*, un facteur de transcription impliqué dans l'hématopoïèse normale [4].

b.1. Translocation (8;21)(q22;q22):

Cette anomalie a été décrite pour la première fois en 1973 par Rowley dans les leucémies aiguës non lymphoblastiques. Les LAM avec translocation (8;21)(q22;q22) représentent 10 % des LAM. Cette translocation induit la formation d'un gène de fusion entre les gènes *RUNX1* nommé également *AML1* ou *CBFA* localisé en 21q22 et *RUNX1T1* (*ETO*) localisé en 8q22 provoquant la synthèse d'un transcrit chimérique *AML1-ETO* [4,30] (figure 24). Cette anomalie est facilement identifiable sur le caryotype. Elle peut être isolée ou associée à des anomalies secondaires, les plus fréquentes étant la perte d'un chromosome sexuel (X chez les femmes et Y chez les hommes) et la délétion partielle du bras long d'un chromosome 9. La présence d'anomalie(s) secondaire(s) ne modifie pas le bon pronostic de cette translocation (figure 25). En effet, cette

translocation est principalement observée dans des LAM de type LAM2 selon la classification FAB avec la présence de halos périnucléaires, de granulations de grande taille « pseudo-Chediak-Higashi » des corps d'Auer fréquents, longs, aux extrémités effilées, vus dans les blastes et parfois les polynucléaires. La dysgranulopoïèse est habituelle allant des formes pseudo Pelger-Huet aux polynucléaires à cytoplasme de couleur rosée. On note une augmentation des précurseurs éosinophiles médullaires, morphologiquement normaux, et parfois des polynucléaires basophiles et/ou mastocytes. La composante monocytaire est habituellement absente. Les érythroblastes et mégacaryocytes sont normaux. La conservation d'un degré de maturation neutrophile peut la faire classer en LAM 2 avant de recevoir les données cytogénétiques et moléculaires. En cytométrie, la plupart des LAM avec t(8;21) ont une sous-population de blastes avec CD34+ fort, HLA-DR+, MPO+, CD13+ et CD33+ faible. Il persiste une différenciation granuleuse avec des cellules CD15+ et/ou CD65+. La co-expression de marqueurs lymphocytaires B (CD19, CD79a) est fréquente. La présence du CD19 et/ou du CD56 doivent évoquer le diagnostic [33]. Les LAM avec t(8;21) sont des LAM de pronostic favorable avec un taux de rémission complète proche de 100 % mais elles présentent une incidence cumulée de rechute à 3 ans proche de 30 % [4].



Figure 24: Caryotype en bande G montrant une t(8;21) chez une femme [34].

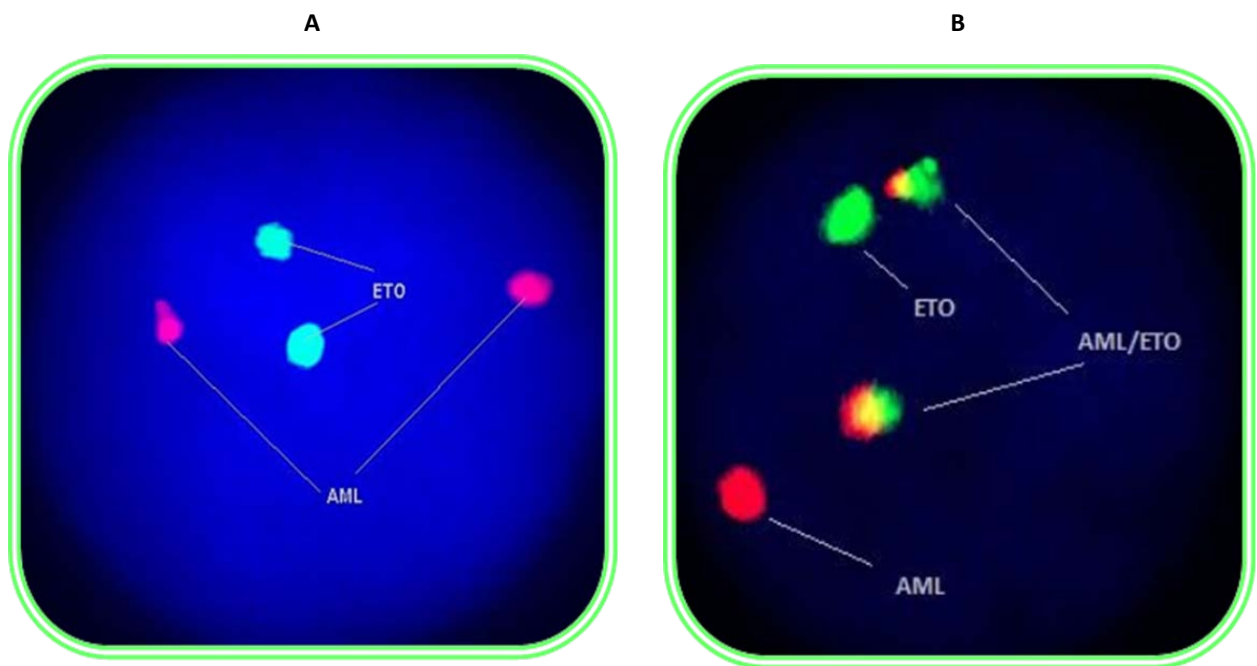


Figure 25 : A : FISH normal montrant les gènes *AML* et *ETO* ;
B : FISH mettant en évidence la fusion entre les gènes *AML* et *ETO* [34].

b.2. *inv(16)(p13q22)* ou *t(16;16)(p13;q22)* :

Les LAM avec *inv(16)(p13q22)* ou *t(16;16)(p13;q22)* représentent 5 à 10 % des LAM [4]. L'*inv(16)* ou beaucoup plus rarement la *t(16;16)* entraîne la formation d'un gène de fusion entre les gènes *CBF β* localisé en 16q22 et *MYH11* localisé en 16p13 qui code pour une chaîne lourde de la myosine du muscle lisse (figure 26) [35]. Parfois difficile à identifier en cytogénétique conventionnelle, cette anomalie doit régulièrement être confirmée par des techniques de FISH (figure 27). Elle peut être isolée ou associée à des anomalies secondaires en particulier la trisomie 22, anomalie secondaire caractéristique de l'*inv(16)* et dont la présence améliore encore le bon pronostic de ces LAM; une délétion 7q ou une trisomie 8 toutes deux sans valeur pronostique dans ce contexte [4].

Classiquement l'*inv(16)* est associée aux LAM4Eo de la classification FAB, c'est-à-dire des leucémies aiguës myélomonocytaires associées à une maturation éosinophile médullaire anormale [4]. La présence au myélogramme des granules éosinophiles immatures comportant de

grosses granulations violet foncé doit faire évoquer cette anomalie mais l'inv(16) peut également être retrouvée dans des LAM4 classiques voire dans des LAM5. Les LAM avec inv(16) sont des LAM de bon pronostic avec un taux de rémission complète très élevé mais tout comme les LAM avec t(8;21) elles présentent une incidence cumulée de rechute à 3 ans autour de 30 % [35].

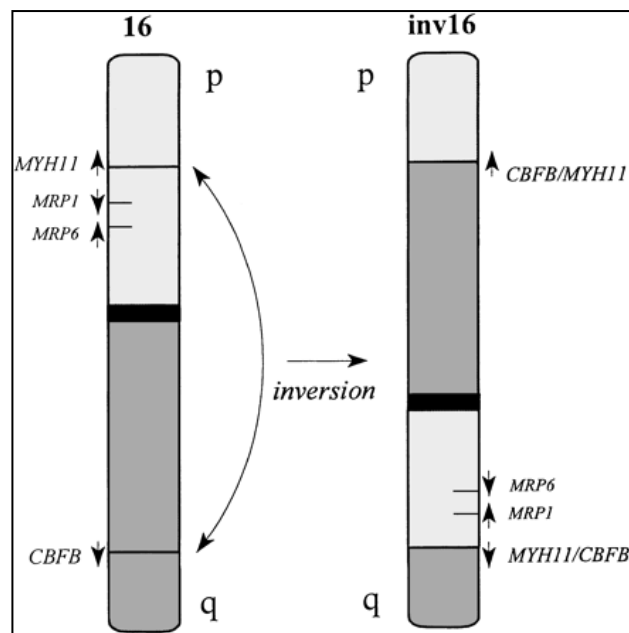


Figure 26: Schéma représentatif de l'inv(16) [36].

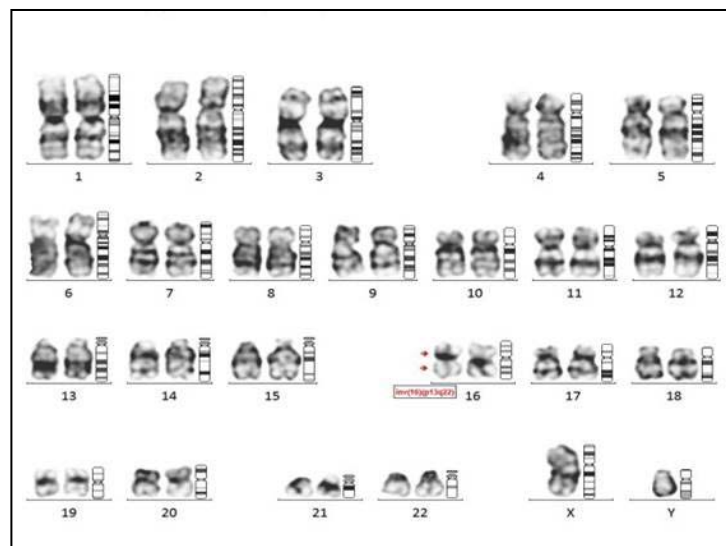


Figure 27 : Caryotype en bande G montrant une inv(16) [34].

c. Réarrangement du gène *MLL* (11q23) :

Les LAM avec réarrangement du gène *MLL* représentent environ 5 % des LAM. Le gène *MLL* peut être nommé aussi *HTRX*, *ALL1* ou *KMT2A*. Les gènes partenaires les plus fréquents sont *MLLT3* (*AF9*) en 9p22 (30 % des cas), *MLLT10* (*AF10*) en 10p12 (14 % des cas), *ELL* en 19p13.1 (11 % des cas), et *MLLT4* (*AF6*) en 6q27 (10 % des cas) [4]. Certaines translocations 11q23/*MLL* sont facilement identifiables en cytogénétique conventionnelle comme la t(9;11) avec fusion *KMT2A-MLLT3* (*MLL-AF9*) qui constitue une entité de LAM avec anomalies génétiques récurrentes dans la classification de l'OMS. Sur le plan cytologique, il s'agit généralement de LA monoblastiques (LAM 5a de la classification FAB), souvent hyperleucocytaire, avec une fréquence élevée de localisations extra-médullaires (hypertrophies gingivales, système nerveux central, peau), mais d'autres nécessitent le recours à des techniques de FISH utilisant des sondes spécifiques du locus *MLL* pour les dépister (figure 28). Comme toutes les translocations, elles peuvent être isolées ou associées à des anomalies secondaires. Leur pronostic varie en fonction du gène partenaire de *MLL* : pronostic défavorable le plus souvent, intermédiaire pour les translocations t(9;11);*MLL-MLLT3* et t(11;19);*MLL/ELL* [4,30].

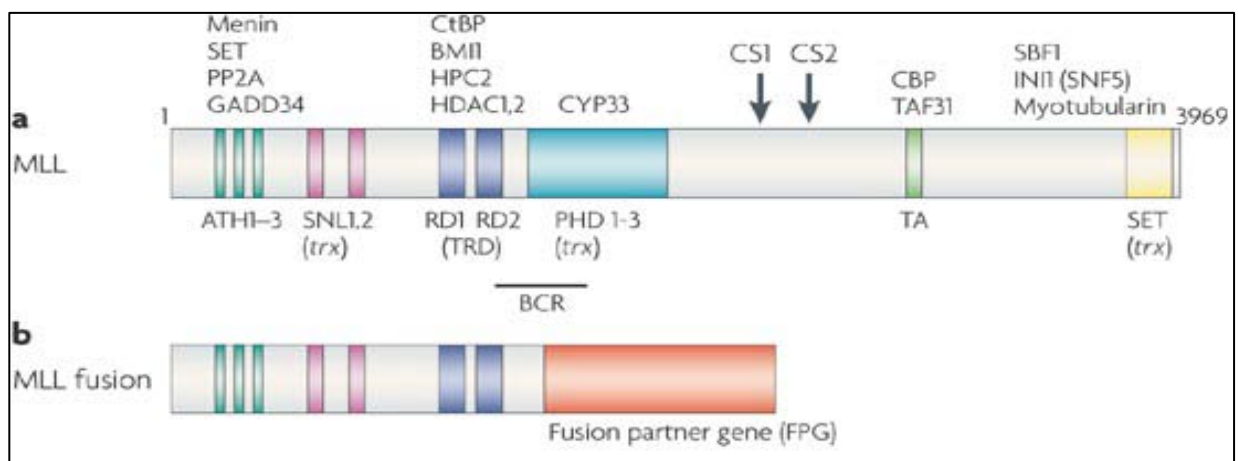


Figure 28 : Schéma représentatif du réarrangement *MLL* [37].

d. Autres translocations récurrentes :

d.1. Translocation (1;22)(p13;q13)

Cette translocation génère un gène de fusion *RBM15-MKL1 (OTT-MAL)* et constitue une entité très rare de la classification OMS (<1% des LAM) [29]. Elle est observée chez les jeunes enfants sans syndrome de Down, avec une prédominance féminine. Elle est exclusivement associée aux LA mégacaryoblastiques (LAM 7) et elle est de pronostic intermédiaire [4,31].

d.2. L'inv(3)(q21;q26.2) et t(3;3)(q21;q26.2) :

Cette anomalie implique les gènes *PSMD2 (RPN1)* en 3q21 et *MECOM (EV11)* en 3q26. Le remaniement génère une hyper-expression d'*EV11* [38]. Elle représente 1 à 2 % des LAM préférentiellement chez l'adulte et sa fréquence est plus importante dans les LAM secondaires à un syndrome myélodysplasique ou à une leucémie myéloïde chronique [30]. La présence d'un remaniement du gène *EV11* peut être suspecté dès la numération sanguine car contrairement aux autres LAM, le taux de plaquettes est classiquement normal voire augmenté et l'on observe des anomalies plaquettaires (hypogranulation, mégaplaquettes) et parfois des noyaux nus de mégacaryocytes. Sur le myélogramme la dysmyélopoïèse est marquée principalement au niveau de la lignée mégacaryocytaire. L'inversion du chromosome 3 n'est pas spécifique des LAM; elle est également mise en évidence dans le syndrome myéloprolifératif. Elle est fréquemment associée à une monosomie 7 dont la présence aggrave son pronostic défavorable [4].

d.3. Translocation (6;9)(p23;q34) :

Cette translocation génère un gène de fusion *DEK/NUP214* et représente environ 1 % des LAM [30]. Elle est observée aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Sur le plan cytologique, il s'agit le plus souvent de LAM 2 et LAM 4 de la classification FAB. Elle est classiquement associée à une basophilie médullaire (> 2 %) et à une dysmyélopoïèse [31]. Son pronostic chez l'adulte dépend de son statut *FLT3* : pronostic défavorable si *FLT3* est muté, intermédiaire si *FLT3* est non muté. Chez l'enfant, elle est considérée comme de pronostic défavorable [4].

d.4. Translocation (8;16)(p11;p13) :

C'est une translocation très rare qui implique les gènes *MYST3 (MOZ)* et *CREBBP (CBP)*. Elle est classiquement associée à des LAM 5 dont les blastes présentent des images d'érythrophagocytose [39]. Elle est de mauvais pronostic [4].

d.5. Translocation (9;22)(q34;q11) :

C'est le chromosome de Philadelphie. Elle est observée surtout dans les LAM 1 et parfois LAM 2. Sa fréquence est faible 0.5 à 3 % des LAM et pose le problème du diagnostic différentiel avec la leucémie myéloïde chronique [40,41]. Elle est de mauvais pronostic.

d.6. Translocation (7;11) :

La translocation (7;11)(p15;p15) est rare dans les LAM et initialement rapportée chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique il y a plus de 30 ans. Cette translocation résulte d'une fusion entre les gènes *NUP98* et *HOXA*, y compris *HOXA9*, *HOXA11* et *HOXA13*; la fusion la plus commune implique le gène *HOXA9* [42].

d.7. Réarrangement du gène *ETV6* (12p)

Cette anomalie est associée à un pronostic défavorable, en particulier la translocation cryptique t(7;12)(q36;p13) impliquant les gènes *HLXB9* et *ETV6*. Sa fréquence est probablement sous-estimée et elle doit être recherchée par FISH, plus particulièrement dans les cas de LAM chez les enfants de moins de 18 mois. Elle entraîne une hyper-expression de *HLXB9* et elle est très fréquemment associée à une trisomie 19, plus rarement une trisomie 8 [4].

Les anomalies cytogénétiques récurrentes au cours des LAM sont représentées dans le tableau suivant [30] (tableau II).

Tableau II : Fréquence des anomalies cytogénétiques et les gènes impliqués dans les LAM [30].

Anomalie cytogénétique	Gènes de fusion	Pourcentage de la LAM
t(8;21)	<i>AML1-ETO</i>	10%
t(15;17)	<i>PML1-RARA</i>	10%
inv(16)	<i>CBFa-MYH11</i>	5%
der(11q23)	<i>MLL-fusions</i>	4%
t(9;22)	<i>BCR-ABL1</i>	2%
t(6;9)	<i>DEK-CAN</i>	<1%
t(1;22)	<i>OTT-MAL</i>	<1%
t(8;16)	<i>MOZ-CBP</i>	<1%
t(7;11)	<i>NUP98-HOXA9</i>	<1%
t(12;22)	<i>MN1-TEL</i>	<1%
inv(3)	<i>RPN1-EVI1</i>	<1%
t(16;21)	<i>FUS-ERG</i>	<1%

3.2 Monosomies totales ou partielles

a. Monosomie 7 ou délétion 7q

La monosomie totale du chromosome 7 est la deuxième anomalie de nombre fréquente dans les LAM. Elle peut être rencontrée dans les syndromes myélodysplasiques, les syndromes myéloprolifératifs et les leucémies aiguës secondaires. La perte de tout le chromosome peut-être précédée d'une monosomie partielle (délétion 7q) [43].

b. Monosomie 5 ou délétion au 5 q

La monosomie partielle du chromosome 5 (del 5q) implique des points de cassure variables de q13 à q34. Cette monosomie partielle du chromosome 5 est fréquente dans les LAM. En revanche, la monosomie totale du chromosome 5 n'est pas si fréquente et est généralement associée à des caryotypes complexes, ce qui lui confère un mauvais pronostic [44].

3.3 Trisomies

a. La trisomie 8 :

C'est l'anomalie de nombre la plus fréquente de la lignée myéloïde. Les LA avec trisomie 8 sont souvent précédées d'un syndrome myélodysplasique et ne sont pas spécifiques d'un type FAB donné [45].

b. Autres trisomies

La trisomie 21 étant la deuxième trisomie la plus fréquente et se voit dans 2,5% des anomalies chromosomiques des LAM. Les autres trisomies à savoir la trisomie 4, 9, 11, 13, 19, 22 et autres sont beaucoup plus rares.

3.4 Le caryotype complexe

Un caryotype complexe est défini par la coexistence de plusieurs anomalies chromosomiques et ce en l'absence d'anomalie de bon pronostic, à savoir l'absence de t(15;17), t(8;21) ou d'inv(16)/t(16;16), et l'absence de t(9;11) ou d'autre translocation récurrente [4]. Le nombre d'anomalies chromosomiques requis varie de 3 à 5 selon les groupes de travail [46]. Il est aujourd'hui de 3 pour la classification de l'ELN (European Leukemia Net) et de 4 pour la classification révisée du MRC (Medical Research Council) [47]. Les caryotypes complexes comportent fréquemment des anomalies des chromosomes 5 et 7, mais leur présence n'est pas systématique et ils sont dans tous les cas de mauvais pronostic chez l'adulte.

Bien qu'elles répondent à cette définition, une exception ne rentre pas dans la catégorie des LAM à caryotype complexe : les LAM à caryotype hyperdiploïde (>49 chromosomes). Des groupes de travail ont analysé le pronostic des LAM hyperdiploïdes et ont montré qu'en l'absence d'anomalie de mauvais pronostic, ces LAM sont de pronostic intermédiaire et qu'elles ne doivent donc pas être incluses dans les caryotypes complexes [4].

3.5 Les LAM à caryotype normal (LAM-CN)

Environ 40 à 50% des LAM ont un caryotype normal. Les LAM-CN constituent un groupe très hétérogène au sein duquel le devenir des patients est très variable [48]. De nombreuses anomalies moléculaires rapportées ces dernières années ont permis de subdiviser les LAM-CN en plusieurs sous-groupes de pronostic bien défini, en particulier grâce à l'étude du statut mutationnel de certains gènes comme : *NPM1*, *CEBPA* et *FLT3* [49].

Le gène *NPM1* (*Nucleophosmin*) est localisé en 5q35, code pour une phosphoprotéine ubiquitaire [31]. Des mutations de *NPM1* sont retrouvées dans environ 35 % des LAM de l'adulte, uniquement dans des LAM *de novo* et dans un peu plus de la moitié des cas de LAM-CN. Plus rares chez l'enfant, elles ne sont détectées que dans 5 à 10 % des cas et jusqu'à 20 % dans les LAM-CN. Toutes les mutations sont localisées dans l'exon 12 et elles entraînent une expression aberrante de la nucléophosmine dans le cytoplasme [4]. De nombreuses variantes sont décrites mais les mutations de type A qui sont caractérisées par l'insertion des quatre nucléotides thymine, cytosine, thymine et guanine (TCTG) représentent à elles seules 70 à 80 % des cas. Elles sont de pronostic favorable dans les LAM-CN, mais seulement en l'absence de *FLT3-ITD* (Internal tandem duplication). Les patients *NPM1+ / FLT3-ITD-* ont une probabilité de survie à 5 ans de l'ordre de 60 % [4].

Phénotypiquement, ils sont associés à la LAM myélomonocytaire et à la LAM monocytaire [31].

Le gène *CEBPA* (*CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha*) est localisé en 19q13.1. Des mutations de *CEBPA* sont décrites dans 5 à 15 % des LAM quel que soit l'âge (15 à 18 % des LAM-CN) [4]. Les mutations de *CEBPA* sont considérées de pronostic favorable dans les LAM-CN, mais des études ont montré que seule la présence de deux mutations de *CEBPA*, en général bialléliques, sont associées à un pronostic favorable dans les LAM-CN [50].

Le gène *FLT3* (*Fms-Related Tyrosine Kinase 3*) est localisé en 13q12. Des mutations du gène *FLT3* sont présentes dans 25 à 30 % des cas de LAM. Les mutations *FLT3-ITD* (Internal tandem duplication) sont les plus communes dans les LAM et sont de pronostic défavorable avec une augmentation de l'incidence cumulée de rechute et une diminution de la survie globale [48]. L'impact pronostique des mutations *FLT3-TKD* (*Tyrosine Kinase Domain*) deuxième type de la *FLT3* reste quant à lui controversé. Près de 40 % des LAM-CN ne présentent aucune mutation pour ces 3 gènes [4]. L'étude des mutations affectant les gènes du contrôle épigénétique tels que les gènes *IDH1*, *IDH2*, *TET2*, *RUNX1*, *DNMT3A* ou *ASXL1* pourrait permettre d'affiner le pronostic de ces patients.

IV. Facteurs de risque

Pour établir l'approche étiologique des LAM, il faut faire la distinction entre deux entités, les leucémies aiguës myéloïdes dite " primitives " ou leucémies aiguës myéloïdes de *novo* qui surviennent chez un sujet sans aucun antécédent, en particulier sans antécédent hématologique et constituent la plupart des cas des LAM et les leucémies aiguës myéloïdes secondaires qui sont dues à des facteurs de risque [30].

Les principaux facteurs de risque des leucémies aiguës sont [51] :

1. Facteurs génétiques :

1.1. Le syndrome de Down

Les enfants trisomiques 21 présentent plus de leucémie aigüe. L'âge médian de survenue d'une leucémie aigüe chez les enfants trisomiques est inférieur à celui des enfants non atteints de trisomie 21 (2 à 3 ans versus 5 ans). La leucémie aigüe mégacaryoblastique (LAM 7 FAB) est la plus fréquemment observée chez ces enfants [52].

1.2. La neurofibromatose de Recklinghausen

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Elle est due à des mutations au niveau du gène *NF1* en position 17q11.2 qui agit comme un gène suppresseur de tumeurs. Les patients ayant une neurofibromatose ont une prédisposition au développement de certains cancers, notamment les tumeurs du système nerveux central et les leucémies aiguës myéloïdes qui apparaissent dans la deuxième décennie de la vie [53].

1.3. Le syndrome de Bloom

C'est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par l'apparition des lésions érythémateuses sensibles au soleil, un retard de croissance, des infections à répétition et

des troubles du développement. Ce syndrome prédispose à des cancers notamment les leucémies aiguës. Le syndrome de Bloom est causé par des mutations dans le gène *BLM* situé sur le chromosome 15q26.1 responsable des troubles d'instabilité génomique avec des défauts de réparation de l'ADN [54].

1.4. L'anémie de Fanconi

C'est une maladie autosomique récessive caractérisée par l'apparition progressive dans l'enfance d'une aplasie médullaire, associée à des anomalies malformatives. Ces patients ont un risque élevé de développer une leucémie aiguë myéloïde. Les cellules des malades présentent des aberrations et des cassures chromosomiques spontanées ainsi que des anomalies du cycle cellulaire [55].

1.5. Le syndrome de Wiskott Aldrich

C'est une maladie récessive liée au chromosome X qui atteint presque exclusivement les garçons, caractérisée par une thrombocytopénie, un eczéma, un déficit en IgM et une baisse de l'immunité cellulaire provoquant des infections à répétition. Cette pathologie prédispose à un risque accru de maladies auto-immunes et d'hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës [56].

1.6. Le syndrome de Schwachman-Diamond

Le syndrome de Schwachman Diamond (SDS) est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par une insuffisance pancréatique exocrine et une hématopoïèse altérée. Les autres caractéristiques cliniques comprennent les troubles squelettiques, immunologiques, hépatiques et cardiaques. Environ 90% des patients présentant des signes cliniques de SDS présentent des mutations bialléliques dans le gène du syndrome de Schwachman-Bodian-Diamond (SBDS) situé sur le chromosome 7. Les patients présentant le SDS ont un risque accru de développer les LAM [57].

1.7. Le syndrome de Kostmann ou neutropénie congénitale sévère

C'est une maladie génétiquement hétérogène décrite initialement comme étant une maladie autosomique récessive. Ultérieurement des cas sporadiques et autosomiques dominants ont été observés. Il est associé à un risque de développement de LAM [58].

1.8. Le syndrome de Li- Fraumeni

Ce syndrome est classiquement associé à une prédisposition cancéreuse touchant plusieurs organes. Il est du à des mutations au niveau du gène *TP53* [59].

2. Agents toxiques :

On observe une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës en cas d'exposition professionnelle chronique au benzène. Son effet leucémogène est connu depuis de nombreuses années [60].

Il a été démontré que le tabac est un des facteurs de risque des LAM [61].

3. Agents alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines leucémies. Deux familles de produits sont incriminées : les alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II. Les leucémies aiguës développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou biphénotypique. Le type FAB est souvent M6 ou M7 et des signes de dysplasie multilignée sont fréquents en cytologie. Sur le plan cytogénétique, ces LAM sont associées à la présence d'anomalies cytogénétiques dans plus de 90 % des cas, concernant le plus souvent les chromosomes 5 et 7 [62].

4. Agents physiques :

Des études faites chez les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki ont montré l'augmentation de la fréquence des leucémies chez les patients ayant subi des radiations [63].

Le rôle des champs électromagnétiques dans la survenue des leucémies aiguës a donné lieu depuis une vingtaine d'années à un grand nombre d'études, mais cette hypothèse reste controversée. La relation entre les leucémies aiguës et les champs électromagnétiques pourrait être une relation indirecte nécessitant la présence de polluants atmosphériques ce qui expliquerait les discordances des différentes études [64].

5. Facteurs de risque professionnels

L'exposition aux produits pétroliers s'associe positivement à la survenue des leucémies aiguës myéloïdes. Cette association augmente en fonction du nombre d'années d'exposition [65].

Dans l'industrie du caoutchouc, un grand nombre d'études montre une association positive entre les cancers, dont les leucémies aiguës et un emploi dans cette branche industrielle [66].

D'autres professions sont incriminées dans l'augmentant du risque des leucémies aiguës comme l'industrie des chaussures et de la peinture. Ce risque est probablement dû à une exposition aux solvants (benzène, hydrocarbure aromatique...).

Une exposition prénatale à différents pesticides est associée au développement de leucémies chez les enfants et chez les adultes [67,68].

6. Hémopathies myéloïdes associées

Le syndrome myéloprolifératif et le syndrome myélodysplasique sont souvent associés aux leucémies particulièrement la leucémie myéloïde, plus rarement une splénomégalie myéloïde, polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle [69]. Le pronostic de ces leucémies aiguës myéloïdes secondaires est plus grave que celui des LAM dites « *de novo* ».

7. Autres néoplasies

Les autres pathologies comme les lymphomes, les myélomes et les carcinomes sont associées à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës. Cependant la part respective de la maladie et des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) reste à préciser dans le processus de leucémogénèse.

V. Diagnostic des LAM

1. Diagnostic clinique

La symptomatologie clinique est très polymorphe et non spécifique, parfois très riche, parfois très réduite [31]. Les leucémies aiguës myéloïdes sont caractérisées, comme toutes leucémies aiguës par l'association à des degrés variables des signes témoignant de l'infiltration tumorale et des signes consécutifs à l'insuffisance de production des éléments hématologiques normaux [1].

- **Les Signes d'insuffisance médullaire** comprennent un syndrome anémique qui est souvent important et d'apparition rapide, un syndrome infectieux, présent dans la moitié des cas, se manifestant par une fièvre qui est presque toujours liée à l'infection. Cette dernière doit être vigoureusement recherchée et traitée empiriquement avec des

antibiotiques à large spectre. Une petite minorité de patients ont une fièvre liée uniquement à la leucémie sous-jacente et qui diminue avec une chimiothérapie appropriée. Le syndrome hémorragique est surtout lié à la thrombopénie, mais peut être dû aussi à un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas des LAM 3 ce qui met en jeu le pronostic vital [31].

- **Les signes en rapport avec le syndrome tumoral** sont retrouvés dans 50 % des LAM et sont présents surtout dans les formes myélomonocytaires LAM 4, et monoblastiques LAM 5. Ils sont habituellement absents dans les formes promyélocytaire LAM 3. Le syndrome tumoral peut se manifester par une hypertrophie des organes hématopoïétiques dont la splénomégalie qui se voit dans 50 % des cas plus rarement associée à une hépatomégalie et des adénopathies diffuses, symétriques et indolores [31]. Le syndrome de leucostase ou syndrome d'hyperviscosité est dû à un envahissement sanguin blastique dépassant 100 Giga/l ce qui engendre des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire. Les formes monoblastiques de LAM sont particulièrement exposées au risque de leucostase qui peut toucher la circulation cérébrale, le poumon et le foie [70]. L'atteinte neuroméningée s'observe dans les LAM à composante monocytaire (LAM 4, LAM 4 à éosinophiles et LAM 5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose. L'atteinte osseuse est rare dans les LAM [31]. L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie. Elle se présente fréquemment sous forme de nodules ou de placards rosés ou violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores. Une autre présentation cutanée possible des LAM est le pyoderma gangrenosum [71]. L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aigues. La gencive apparaît hyperplasique et oedématiée [71].

2. Diagnostic paraclinique :

2.1. Hémogramme :

Il est souvent anormal et permet d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë. Il est demandé en premier plan devant des signes cliniques faisant suspecter une leucémie aiguë. L'anémie est quasi constante présente dans 90 % des cas. De modérée à très sévère, elle est normochrome normocytaire arégénérative, souvent sans anomalie morphologique des hématies. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques. La thrombopénie est présente dans 90 % des cas, souvent inférieure à 50000 éléments/mm³. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000 éléments/mm³, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée. Dans quelques cas, le nombre de plaquettes est normal voire augmenté, et peut être responsable de thrombose [72]. La formule leucocytaire est très variable. On peut observer une leucopénie franche (< 1G/L) sans blastes circulants, ou une hyperleucocytose majeure (100-500 G/L) constituée essentiellement de cellules tumorales et impose une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence. L'hyperleucocytose est présente dans 10 % des cas [2].

Un pourcentage de blaste circulant > 20 % évoque d'emblée une leucémie aiguë [1,2]. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques d'où l'intérêt du frottis sanguin devant toute formule suspecte. La morphologie des blastes varie d'une leucémie à une autre, leur description au stade du frottis sanguin permet d'orienter le diagnostic cytologique.

2.2. Myélogramme :

C'est l'examen-clé pour le diagnostic et la classification des leucémies. Il permet de confirmer le diagnostic, déjà pratiquement certain devant la présence d'une blastose circulante [73]. L'examen microscopique du frottis médullaire coloré au May-Grünwald-Giemsa pose le diagnostic de LAM en montrant une infiltration médullaire avec un pourcentage de blaste supérieur ou égal à 20% avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et avec un noyau "jeune".

Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100 %), soit nettement diminuées.

Le myélogramme permet de réaliser une classification cytologique des LAM en 8 groupes cytologiques (LAM0 à LAM7). Cette classification morphologique des LAM est actuellement systématiquement complétée par une analyse immunocytochimique, une analyse cytogénétique et moléculaire des cellules blastiques afin de déterminer une véritable carte d'identité de la LAM [73].

2.3. Cytochimie :

L'étude cytochimique complète l'interprétation cytologique. Elle a pour but de confirmer la lignée d'appartenance des blastes [74]. Elle est généralement réalisée sur un frottis sanguin ou médullaire. Le principe repose sur la dégradation d'un substrat synthétique par l'enzyme étudiée en un produit insoluble et coloré observable en microscopie optique. Les colorations de routine concernent essentiellement deux types d'activités enzymatiques : la myéloperoxydase et l'estérase.

a. Cytochimie à la myéloperoxydase

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

Si la myéloperoxydase (MPO) est retrouvée dans plus de 3 % des blastes, le diagnostic de la LAM pourra être retenu [74]. À l'inverse, une activité myéloperoxydasique négative ne permet pas d'éliminer certains sous-types de LAM et l'on pourra faire appel à d'autres techniques de cytochimie (figure 29).

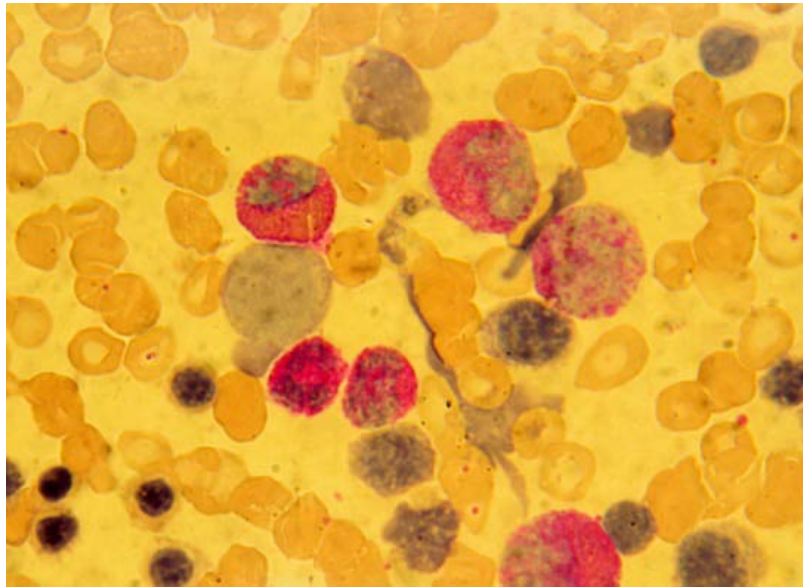


Figure 29 : Myéloblastes après coloration cytochimique à la myéloperoxydase [75].

b. Cytochimie des estérases non spécifiques NASDA

Les estérases sont mises en évidence par le Naphtol-ASD-Acétate, qui donne des fins précipités bleus dans les LAM. Dans le cas des monoblastes, il y a une positivité franche, ayant la particularité d'être inhibée en présence de fluorure de sodium. De plus en plus, une variante de cette technique est utilisée : l'utilisation du Naphtol-ASD-Butyrate donne une très forte positivité dans les monocytes ce qui permet de se dispenser de la double technique d'inhibition des estérases par le fluorure de sodium [73,76].

2.4. Biopsie ostéomédullaire

La biopsie ostéomédullaire n'est nécessaire qu'en cas d'aspiration médullaire inefficace, en particulier lorsqu'il existe une myélofibrose ce qui est rare dans les LAM à l'exception des LAM 7 [73].

2.5. Immunophénotypage :

L'immunophénotypage des blastes par cytométrie en flux est devenu un examen de référence, en association à l'examen cytologique et cytochimique, pour établir la nature

myéloïde ou lymphoïde de la leucémie aigüe. Cette technique permet de quantifier l'expression d'antigènes spécifiques d'une lignée présents sur les blastes. Selon le type de marqueur retrouvé on pourra affirmer le caractère myéloïde de la leucémie aigüe [73, 74,77].

Le schéma d'analyse de la population blastique se base sur l'affiliation à une lignée en recherchant les antigènes qui caractérisent plus ou moins spécifiquement une lignée cellulaire, donc il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée, les scores doivent être inférieurs à 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire. Ceci est élucidé par le score d'EGIL [78] (tableau III).

Tableau III : Score diagnostique d'EGIL [78].

	Lignée B	Lignée T	Lignée myéloïde
2 points	CD79, μ , Ccd22	CD3, TCR	MPO, lysozyme
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0.5 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

L'usage d'anticorps monoclonaux aide à l'identification précise des sous-variétés de LAM avec une bonne corrélation avec la classification FAB [74] (Tableau IV).

Tableau IV : Corrélation entre les anticorps monoclonaux et les types FAB [74].

Sous type FAB	Anticorps monoclonaux										
	HLA-DR	CD11B	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	Glycophorin	CD41	CD42	CD61
M0			+			+	+				
M1/M2	+				+	+	+				
M3		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+			
M7	+		+			+	+		+	+	++

2.6. Etude Cytogénétique

Le caryotype est un examen indispensable lors de l'évaluation d'une leucémie aigüe myéloïde car les anomalies cytogénétiques détectées constituent d'une part des éléments diagnostiques et

pronostiques majeurs et d'autre part ils permettent l'évaluation de la maladie résiduelle et de sa rechute. Tous les chromosomes peuvent être remaniés, certaines anomalies chromosomiques sont récurrentes et sont dans certains cas associées à un type cytologique bien défini. Dans environ 40 % des cas, le caryotype est normal et le bilan diagnostique doit alors être complété par des études en biologie moléculaire qui permettent d'affiner le pronostic de ces patients [4].

2.7. Cytogénétique moléculaire

La FISH est à la frontière entre la cytogénétique et les techniques moléculaires. Elle repose sur le principe de l'hybridation moléculaire de séquences complémentaires, la sonde étant préalablement marquée par un fluorochrome. En théorie, cette technologie permet d'analyser l'ensemble des anomalies chromosomiques. En effet le développement des banques de clones de séquences génomiques humaines permet d'envisager la couverture de l'ensemble du génome. Cependant cette approche nécessite une infrastructure importante pour la culture et le stockage de ces banques mais également pour le marquage et le contrôle de ces clones pour les utiliser en routine [79].

2.8. Biologie moléculaire

Les analyses de biologie moléculaire requièrent d'extraire des acides nucléiques à partir des échantillons tumoraux. La technique de base est la PCR (polymerase chain reaction) et ses dérivées, RT-PCR (reverse transcription) et RQ-PCR (real-time quantitative). La RT-PCR est principalement utilisée dans les indications de la recherche de transcrits chimériques induits par les translocations chromosomiques formant un gène de fusion. En effet, dans la majorité de ces cas, les points de cassure sur l'ADN sont très variables, rendant l'analyse par PCR impossible. La RQ-PCR est principalement indiquée dans les cas de suivie de la maladie résiduelle et minime (MRD) qui nécessitent une quantification précise de cette MRD. La technique RQ-PCR est basée sur l'utilisation d'un oligonucléotide marqué par deux fluorophores qui interagissent entre eux (reporter et quencher) en plus des deux amorces utilisées habituellement en PCR classique. Cette sonde dite d'hydrolyse et clivée à chaque synthèse d'un nouveau brin et émet un signal fluorescent qui est analysé en temps réel. L'utilisation d'une gamme de calibration (lignée

contrôle ou plasmides) et la normalisation du résultat en fonction de la qualité de l'ARN (évaluée par la quantification du nombre des copies d'un gène de ménage) permettant de quantifier le nombre de copie du gène cible présent au départ dans l'échantillon analysé. La sensibilité de la RQ-PCR est d'environ une copie sur 100 000 [79].

VI. Classification des leucémies aigües myéloïdes :

1. Classification franco-américano-britannique FAB :

C'est une classification cytologique publiée en 1976 revue en 1985 qui permet de distinguer 8 catégories de LAM [50]. Elle est basée sur des aspects morphologiques, sur la cytochimie et sur le pourcentage des blastes médullaires qui doit être $\geq 30\%$. La caractérisation des différents sous types est basée sur la quantité et le type de la différenciation vue dans la moelle leucémique [80] (tableau V).

Tableau V : Les caractéristiques des sous types FAB [80].

Type FAB	nom commun	% LAM	% des blastes MO	caractéristiques cytologique	MPO
M0	LAM sans différenciation	2-3%	>90%	Myéloblastes indifférencié	-
M1	LAM peu différencié	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles et corps d'Auer	+
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hypergranuleux avec corps d'Auer en fagots	+++
M4	LA myélo-monocytaire	15-20%	>20	Monocytose sanguine >5G/L ou médullaire >20% LAM4éo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+
M5	LA monoblastique	10-15%	>20%	Cellules monocytaires >80% dans la moelle - LAM 5a : monoblastes - LAM 5b : promonocyte	+/-
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	> 50% d'érythroblastes	+
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	-

2. Classification OMS 2001 :

Depuis 2001, la classification FAB a été complétée par celle de l'OMS. Cette classification introduit les données morphologiques, immunophénotypiques et génétiques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes [81].

Les LAM comprennent, dans ce cas, quatre grandes catégories : les LAM avec anomalies génétiques récurrentes, les LAM avec signes de dysplasie touchant plusieurs lignées, les LAM secondaires à des thérapies et les LAM qui n'entrent pas dans toutes ces catégories et pour lesquelles on peut avoir recours à la classification FAB.

Cette classification est basée sur un seuil de blastose de 20% pour diagnostiquer une LAM contre 30 % dans la classification FAB. En effet, il a été démontré que le pronostic des patients dont la blastose se situait entre 20 % et 30 % était similaire à celui des LAM avec un taux de blastes supérieur à 30 % [2,81]. L'immunophénotypage puis la biologie moléculaire ont permis de confirmer considérablement la solidité des bases de la classification FAB mais ont progressivement souligné le besoin d'une nouvelle nosologie pour prendre en compte de façon globale l'ensemble des données biologiques obtenues à l'aide des nouvelles techniques. Dans chaque catégorie, les maladies distinctes sont définies selon la combinaison des critères suivants: la morphologie des blastes, l'immunophénotypage, les caractéristiques génétiques et les symptômes cliniques [82].

3. Classification OMS 2008 :

L'OMS a publié, en collaboration avec l'association européenne d'hématopathologie et la société d'hématopathologie, la révision 2008 de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes [83]. Cette édition incorpore des caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et les nouvelles anomalies cytogénétiques récurrentes, qui distingue la t(9;11) des autres anomalies 11q23 de *MLL*, modifie la notion de dysplasie multilignée en prenant en compte les antécédents et la

cytogénétique, et ajoute trois entités : le sarcome granulocytaire, les proliférations associées à la trisomie 21 et la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes (tableau VI) [83].

Tableau VI : Classification OMS 2008 des LAM [83].

LAM avec anomalies génétiques récurrentes
<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec t(8;21); <i>RUNX1/RUNX1T1</i> - LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ou; <i>CBFB-MYH11</i> - Leucémie aigüe promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> - LAM avec t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> - LAM avec t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> - LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPNI-EVI1</i> - LAM avec t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> - Entités provisoires: <ul style="list-style-type: none"> • LAM avec mutation NPM1 • LAM avec mutation CEBPA
LAM avec des anomalies associées aux myélodysplasies
LAM induite par un traitement
LAM sans spécificité particulière
<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec différenciation minimal (FAB M0) - LAM sans mutation (FAB M1) - LAM avec maturation granulocytaire (FAB M2) - LA myélomonocytaire (FAB M4) - LA monoblastique et monocytaire (FAB M5) - LA érythroïde (FAB M6) - LA mégacaryoblastiques (FAB M7) - LA panmyelose avec myélofibrose - LA basophile
Sarcome granulocytaire
Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down
Leucémie aigüe à cellule dendritique plasmacytoïde

4. Classification OMS 2016

La classification OMS 2016 des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, et son but est d'intégrer les

informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotypage et la génétique qui sont mises en évidence depuis 2008 (tableau VII) [84].

L'OMS continue de définir des entités spécifiques de la leucémie myéloïde aiguë. Un grand nombre d'anomalies cytogénétiques récurrentes et équilibrées sont reconnues dans la LAM.

Tableau VII : Classification OMS 2016 [84].

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> - LA promyélocytaire avec <i>PML-RARA</i> - LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> - LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> - LAM avec t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> - LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i> - LAM (megacaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> - LAM avec mutation <i>NPM1</i> - LAM avec mutation biallélique <i>CEBPA</i> - Entités provisoires : LAM avec <i>BCR-ABL1</i> LAM avec mutation <i>RUNX1</i>
LAM avec des anomalies associées aux myélodysplasies	
LAM induite par un traitement	
LAM sans spécificité particulière (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> -LA myéloblastique avec différenciation minime -LA myéloblastique sans maturation -LA myéloblastique avec maturation -LA myélomonocytaire -LA monoblastique/monocytaire - LA érythroïde pure -LA myéloblastique à composante basophile -LA basophile -LA panmyélose avec myélofibrose
Sarcome granulocytaire	
Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21	<ul style="list-style-type: none"> -Réaction leucémoïde transitoire (TAM) - LA associée à la trisomie 21
Leucémie aiguë à cellule dendritique plasmacytoïde	

VII. Facteurs pronostiques :

1. Age :

L'âge du patient au diagnostic est très fortement corrélé à l'évolution clinique. Il est clairement établi que plus l'âge est avancé, plus le risque d'échec de la chimiothérapie est important. Pour des raisons pratiques, le seuil consensuel retenu pour l'analyse des protocoles est de 60 ans. Le pronostic plus péjoratif des patients âgés semble dû à la conjonction de plusieurs facteurs défavorables : plus grande fréquence de caryotypes complexes, mais aussi d'antécédents de myélodysplasie ou encore d'un phénotype de résistance aux traitements. D'autre part, les renforcements thérapeutiques comme la cytarabine à fortes doses sont trop toxiques au-delà de 60 ans et la réalisation d'une allogreffe après conditionnement atténué est rarement possible à cet âge [85].

2. Performance status

Cette échelle permet d'évaluer l'état général des patients en utilisant le score de Karnofsky, l'échelle de l'OMS ou le score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Les patients ayant un ECOG > 2 ont un pronostic défavorable indépendamment de l'âge [85].

3. Taux de leucocytes :

L'hyperleucocytose initiale représente un facteur de mauvais pronostic et s'associe à un taux de mortalité plus élevé [2]. Dans le sous-groupe des patients hyperleucocytaires au diagnostic, on observe une réduction significative du taux de rémission complète et un risque plus important de rechute.

4. Taux de lactate déshydrogénase

Il est représentatif de la masse tumorale au cours des LAM et un taux élevé est de mauvais pronostic [85].

5. Caractéristiques cytogénétiques

Des anomalies de nombre et/ou de structure représentent actuellement l'élément pronostique le plus performant dans les LAM. Il permet de faire un choix thérapeutique initial ciblé et de définir des sous-groupes de pronostic variable en fonction des anomalies chromosomiques clonales présentes ou non au diagnostic. Certaines de ces anomalies récurrentes jouent un rôle prédictif dans la rémission complète, le risque de rechute et la survie à long terme [85].

6. Anomalies géniques

La mutation du gène *NPM1* a un pronostic favorable au cours des LAM [85].

La mutation du gène *FLT3* survient chez environ 35% des patients atteints des LAM et leurs confèrent un pronostic défavorable [85].

Les mutations du gène *CEBPA* confèrent un bon pronostic chez les patients atteints de LAM-CN [85].

Les 2 classifications génétiques les plus utilisées actuellement chez l'adulte sont celle de l'ELN qui prend en compte les données de la biologie moléculaire dans les caryotypes normaux (tableau VIII) et celle du MRC révisée en 2010 (tableau IX) [86].

Tableau VIII : Classification génétique pronostique des LAM selon les critères de l'ELN 2017 [86].

Groupe pronostique*	Caractéristiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i> mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD</i> faible † mutation <i>CEBPA</i> biallélique
Intermédiaire	mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i> élevé † <i>NPM1</i> sauvage et mutation <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD</i> faible † t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-KMT2A</i> ‡ Toutes les autres anomalies *non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable	t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); KMT réarrangé t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVII)</i> -5 ou del(5q); -7; -17 ou anomalie 17p Caryotype complexe\$, caryotype monosomalll <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3-ITD</i> élevé † <i>RUNX1</i> mutation ¶ <i>ASXL1</i> mutation ¶ <i>TP53</i> mutation ¥

* L'impact pronostique d'un marqueur dépend du traitement et peut changer avec les nouvelles thérapies.

Faible †, rapport allélique faible (<0,5); élevé † rapport allélique élevé, (≥0,5); l'évaluation semi-quantitative du rapport allélique *FLT3-ITD* (en utilisant l'analyse des fragments d'ADN) est déterminée en tant que rapport de l'aire sous la courbe "*FLT3-ITD*" divisée par l'aire sous la courbe "*FLT3*-type sauvage"; des études récentes indiquent que le LAM avec la mutation *NPM1* et le faible rapport allélique *FLT3-ITD* peuvent également avoir un pronostic plus favorable .

‡ La présence de t(9;11) (p21.3; q23.3) prime sur les mutations génétiques à risque défavorable concomitantes.

\$ Trois anomalies chromosomiques non apparentées ou plus en l'absence de l'une des translocations ou inversions récurrentes désignées par l'OMS, à savoir t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) ou t(3;3); AML avec *BCR-ABL1*.

|| Se définit par la présence d'une seule monosomie (à l'exclusion de la perte de l'X ou del' Y) en association avec au moins une monosomie ou une autre anomalie chromosomique (à l'exclusion des LAM CBF).

¶ Ils ne doivent pas être utilisés en tant que marqueur de pronostic défavorable s'ils coexistent avec des sous-types de LAM à risque favorable.

¥ Les mutations de TP53 sont significativement associées à la LAM avec un caryotype complexe et monosomal.

Tableau IX : Classification cytogénétique pronostique des LAM selon les critères du MRC [4].

Groupe pronostique	Anomalies chromosomiques
Favorable*	t(15;17)(q24;q21); <i>PML-RARA</i> t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13q22); <i>CBFB-MYH11</i>
Intermédiaire	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable t(9;11)(p22;q23); <i>KMT2A-MLLT3 (MLL-AF9)</i> t(11;19)(q23;p13)
Défavorable**	anomalie 3q [sauf t(3;5)(q21~25;q31~35)] inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21q26); <i>RPN1-MECOM (EV11)</i> add(5q), del(5q), -5 -7, add(7q)/del(7q) t(6;11)(q27;q23); <i>KMT2A-MLLT4 (MLL-AF6)</i> t(10;11)(p11~p13;q13~q23); <i>KMT2A-MLLT10 (MLL-AF10)</i> t(11q23)/MLL [sauf t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13)] t(9;22)(q34;q11); <i>BCR-ABL1</i> -17/anomalie 17p Caryotype complexe (≥ 4 anomalies Indépendantes

* Indépendamment de la présence d'anomalie cytogénétique additionnelle ;

** Excluant tous les cas avec anomalies de risque favorable

7. Résistance multidrogue (MDR1)

Elle est due à une glycoprotéine transmembranaire qui fonctionne comme une pompe à efflux ATP-dépendante c'est la P-gp 170 (P-gp170) qui code le gène *mdr1*. Elle diminue la concentration intracellulaire des agents anticancéreux réduisant ainsi leur activité antitumorale. La résistance conférée par l'expression de la P-gp est dite multidrogue car elle concerne différentes classes d'agents anticancéreux tels les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et les dérivés et les taxanes. La présence des blastes de phénotype MDR est corrélée à des taux de rémission complète significativement inférieurs et à un risque de rechute significativement supérieur [85].

8. Caractère secondaire de la LAM

Les LAM *de novo* constituent une catégorie différente des LAM secondaires. Ceci se traduit par une différence importante dans le pronostic. Dans les LAM avec antécédents de myélodysplasie ou secondaires à une chimiothérapie, les taux de rémission complète et de survie sont significativement inférieurs à ceux d'une leucémie *de novo* [85].

VIII. Traitement

Le traitement des patients atteints de LAM se déroule en deux phases, une phase d'induction intensive suivie d'une consolidation post-rémission. Cependant, environ 50% à 60% des patients rechutent, alors que seulement 40% à 50% parviendront à une survie à long terme [87].

1. Phase d'induction

La thérapie d'induction avec la cytarabine et l'anthracycline reste le traitement de référence des LAM. La combinaison standard est la 7 + 3, avec une perfusion continue de 7 jours de cytarabine chaque jour, et de daunorubicine (anthracycline) pendant 3 jours de suite [88]. Le but est d'atteindre une rémission complète définie par un taux des blastes médullaires inférieur à 5%.

2. Phase de consolidation

Après l'obtention d'une première rémission complète, un traitement post-rémission est obligatoire pour prévenir les rechutes.

2.1. Chimiothérapie intensive

La chimiothérapie de consolidation diffère de la thérapie d'induction dans la mesure où seule la cytarabine est habituellement utilisée. La cytarabine est administrée à des doses très élevées, généralement pendant 5 jours. Ceci est répété environ toutes les 4 semaines, habituellement pour un total de 3 ou 4 cycles.

2.2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques

Elle est soit allogénique (provenant d'un donneur) ou autologue (propre au patient). Il a été démontré que les greffes de cellules souches réduisent le risque de récurrence de la leucémie par rapport à la chimiothérapie standard, mais elles sont également plus susceptibles de présenter de graves complications, y compris un risque accru de morbi-mortalité lié au traitement [89].

2.3. Autres alternatives

Le traitement par chimiothérapie des LAM est reconnu par ses conséquences allant des rechutes au décès. De ce fait, de multiples thérapies innovantes font actuellement l'objet des essais cliniques. Ces nouvelles thérapies comprennent des agents chimio thérapeutiques améliorés, des inhibiteurs moléculaires ciblés, des régulateurs du cycle cellulaire, des agents pro-apoptotiques, des modificateurs épigénétiques et des thérapies métaboliques. L'immunothérapie, les anticorps monoclonaux et d'autres agents sont également évalués dans le but de reproduire le succès observé dans d'autres tumeurs.

Le traitement de la leucémie promyélocytaire aigüe (LAM3) par l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) est le premier exemple du traitement par la thérapie ciblée [90]. Associé à la chimiothérapie, ils fournissent des taux élevés de guérison mais en contre partie un risque élevé d'infections sévères et de leucémie secondaire. Plus récemment, l'introduction du trioxyde de diarsenic (ATO) utilisé seul ou en association avec l'ATRA ou l'ATRA et la chimiothérapie à intensité réduite, il en résulte une plus grande efficacité avec une toxicité hématologique considérablement moindre [91].

IX. Discussion des résultats

Notre étude s'est étalée sur une durée de 3 ans de mars 2014 à avril 2017. Elle a concerné 84 cas de LAM. Ces patients ont été adressés au service de génétique du CHU Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique.

1. Profil démographique

1.1. Selon l'âge des patients

L'âge est un facteur pronostic important. Cependant, l'âge moyen de nos patients est de 34,14 ans avec des extrêmes allant de 7 mois à 86 ans. Cet âge moyen est quasi similaire à celui de la série de Qessar A et al, Kulsoom B et al et M.F.N. Rego et al [11, 92, 93]. En revanche, cet âge moyen est très inférieur à celui retrouvé dans la série de Schnegg-Kaufmann et al et de A Smith et al [94, 95]. Le tableau ci-dessous détaille les résultats (tableau X). Cette disparité d'âge moyen entre les pays développés et ceux en voie de développement peut être expliquée par la différence des caractères démographiques entre les pays à savoir le vieillissement des populations et l'augmentation de l'espérance de vie, la taille de la cohorte et le biais de recrutement.

La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était celle comprise entre 0 et 10 ans ce qui est différent des résultats retrouvés dans d'autres études à savoir la série de Kulsoom B et al (15–40 ans) et d'Andrea Christine Shysh et al (85–89 ans) [92, 96]. Cette différence peut être expliquée par le taux de recrutement de la population pédiatrique dans notre étude.

Tableau X : Age médian des patients ayant une LAM.

Série	Pays/ville	Taille de la cohorte	Age médian
Schnegg–Kaufmann et al. [94]	Suisse	2351 cas	68 ans
A Smith et al. [95]	Angleterre	717 cas	68,7 ans
Quessar A et al. [11]	Maroc/Casablanca	532 cas	35 ans
Kulsoom B et al. [92]	Pakistan/Karachi	626 cas	35 ans
M.F.N. Rego et al.[93]	Brésil/Teresina	115 cas	34 ans
Notre série	Maroc/Marrakech	84 cas	34,14 ans

1.2. Selon le sexe des patients

Dans notre série, la distribution de la population en fonction du sexe a fait apparaître une prédominance masculine nette, avec un sexe ratio (H/F) qui était de 1,15 rejoignant ainsi la plupart des séries de la littérature (tableau XI).

Tableau XI : Comparaison du sexe ratio de notre série avec celui d'autres séries.

Série	Pays/Ville	Taille de la cohorte	Sexe ratio
Quessar A et al. [11]	Maroc/Casablanca	532 cas	0.95
A Smith et al. [95]	Angleterre	717 cas	1.25
N. Braham–Jmili H et al. [97]	Tunisie/Sousse	153 cas	1.22
Notre série	Maroc/Marrakech	84 cas	1.15

2. Profil biologique :

2.1. Selon les résultats de l'hémogramme :

Dans notre étude, on n'a pu récupérer les résultats de l'hémogramme que chez 60 patients.

Dans notre série, 93,33 % des patients ayant un hémogramme étaient anémiques. Le taux moyen de l'hémoglobine était de 7,81 g/dl. Cette anémie peut être expliquée d'une part par les

hémorragies et d'autre part par un envahissement médullaire qui empêche la croissance complète des globules rouges.

Le taux moyen des leucocytes des patients de notre série était de $52,39 \times 10^3$ éléments/mm³. La leucocytose constitue un facteur pronostique majeur. Dans notre série, les LAM se présentaient dans la moitié des cas sous une forme hyperleucocytaire (51,61 %) dont 46,87 % présentaient une hyperleucocytose majeure. 19,35 % présentaient une leucopénie.

Le taux moyen des plaquettes des patients de notre série était de $88,67 \times 10^3$ éléments/mm³. On notait une thrombopénie dans 83,87 % des cas dont 55,77 % des patients avaient une thrombopénie profonde. 4,83 % des patients présentaient une thrombocytose.

Les résultats de notre série en ce qui concerne le taux d'hémoglobine rejoignent ceux retrouvés dans la série d'Asif N et al [98]. Pour les leucocytes, notre taux rejoint celui retrouvé dans la série d'Asif N et al et celle de Ghosh S et al [98,99], tandis que le taux des plaquettes de notre série est supérieur à celui retrouvé dans les deux séries (tableau XII).

Tableau XII : Comparaison des données de l'hémogramme de notre série avec ceux d'autres études.

Série	Asif N et al. [98] (Pakistan/ Islamabad)	Ghosh S et al. [99] (Inde)	Notre série (Maroc/Marrakech)
Hémoglobine (g/dl)	7.44	6.8	7,81
Leucocytes (élément/mm ³)	$52,35 \times 10^3$	$53,8 \times 10^3$	$52,39 \times 10^3$
Plaquettes (élément/mm ³)	$56,53 \times 10^3$	$63,3 \times 10^3$	$88,67 \times 10^3$

Les résultats biologiques de notre série étaient comparables avec ceux des autres séries [92, 97]. Cependant, la fréquence de l'hyperleucocytose retrouvée dans notre étude est presque identique à celle retrouvée dans la série de N. Braham-Jmili H et al [97] (figure 30).

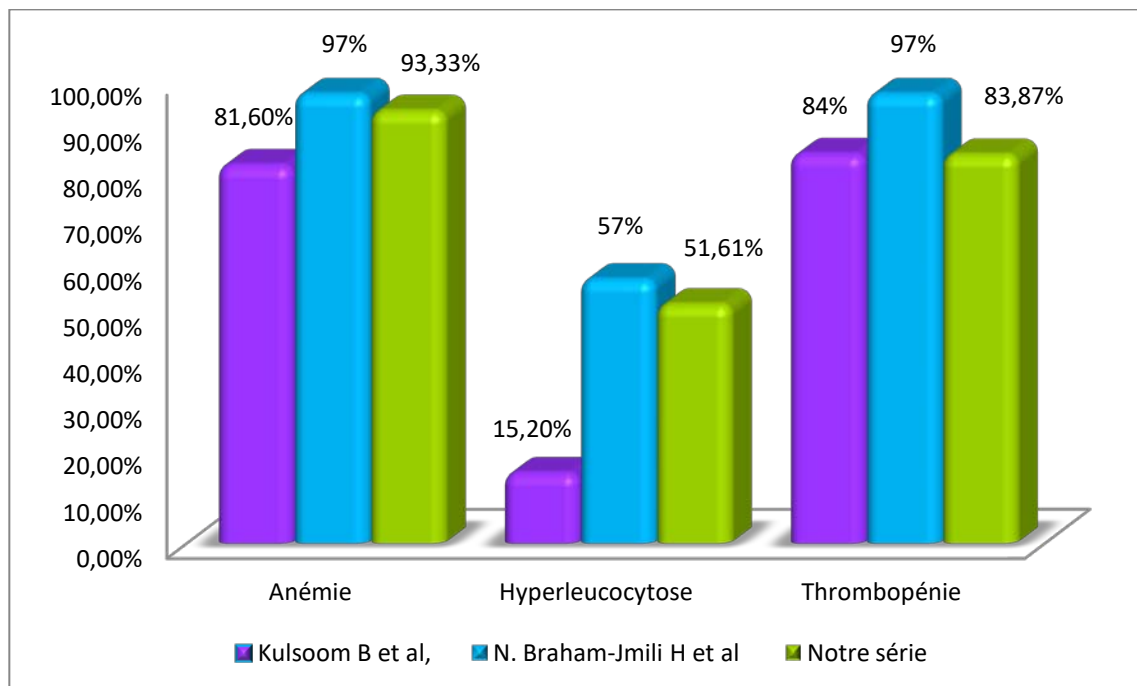


Figure 30 : Comparaison des résultats des examens biologiques de notre série avec ceux d'autres études.

2.2. Selon le type FAB

Dans notre série, les types cytologiques les plus fréquents étaient la LAM 1 (16,66 % des cas) et la LAM 2 (16,66 % des cas). Cependant, la LAM 7 ne représentait que 2,38 % des cas, tandis que la LAM 5 n'était pas retrouvée dans notre étude. La LAM 1 et LAM 2 étaient les plus représentées aussi dans l'étude de Quessar A et al et de Kulsoom B et al [11, 92].

Dans la série de N. Braham-Jmili H et al, la LAM 2 était la plus fréquente suivie de la LAM 4 [97]. Dans la série d'Asif N et al, la LAM 1 était la plus rencontrée suivie de la LAM 3 et la LAM 4 [98]. Cependant, dans la série de M.F.N. Rego et al la LAM 2, la LAM 4 et la LAM 5 étaient les plus fréquentes [93].

Le tableau suivant illustre la comparaison de nos résultats selon la classification FAB avec d'autres études dont la série de Quessar A et al, de Kulsoom B et al, de M.F.N. Rego et al, de N. Braham-Jmili H et al et d'Asif N et al [11, 92, 93, 97, 98] (tableau XIII).

Tableau XIII : Comparaison de la fréquence des types FAB avec les données de la littérature.

	Quessar A et al [11]	Kulsoom B et al [92]	M.F.N. Rego et al [93]	N. Braham-Jmili H et al [97]	Asif N et al [98]	Notre série
LAM 0	3,8 %	4 %	3,1 %	-	1,8 %	13,09 %
LAM 1	30,1 %	26 %	13,9 %	16 %	32 %	16,66 %
LAM 2	30,5 %	34 %	32,8 %	22 %	14 %	16,66 %
LAM 3	4,1 %	11 %	7,8 %	12 %	19,6 %	8,33 %
LAM 4	7 %	10 %	15,6 %	17 %	19,6 %	14,28 %
LAM 5	6 %	2 %	15,6 %	14 %	9 %	0 %
LAM 6	4,3 %	3 %	3,1 %	6 %	1,8 %	4,76 %
LAM 7	1,9 %	2 %	1,5 %	1 %	1,8 %	2,38 %
LAM non classées	12,4 %	8 %	6,6 %	12%	0 %	23,80 %

2.3. Selon les résultats de l'étude cytogénétique :

Le caryotype est un examen indispensable lors de l'évaluation de la LAM au diagnostic car les anomalies cytogénétiques détectées constituent l'un des plus puissants facteurs pronostiques de cette pathologie [4].

Dans notre série, l'étude cytogénétique était réussie chez 77 patients, soit 91,66 %, dont 55,48 % avaient des anomalies clonales détectables, alors que 44,15 % avaient un caryotype normal. L'échec de culture est constaté chez 8,33 % des cas, il est le plus souvent en rapport avec des difficultés de ponction sternale chez les enfants à l'origine d'une quantité insuffisante de moelle, ou en rapport avec la prise d'un traitement (antimitotiques ou corticoïdes).

Le taux d'anomalies chromosomiques retrouvé dans notre étude est en concordance avec celui retrouvé dans la série de Quessar A et al [11] et la série de Braham-Jmili H et al [97], tandis qu'il est supérieur à celui retrouvé dans la série de Chin Yuet Meng et al [100] (figure 31).

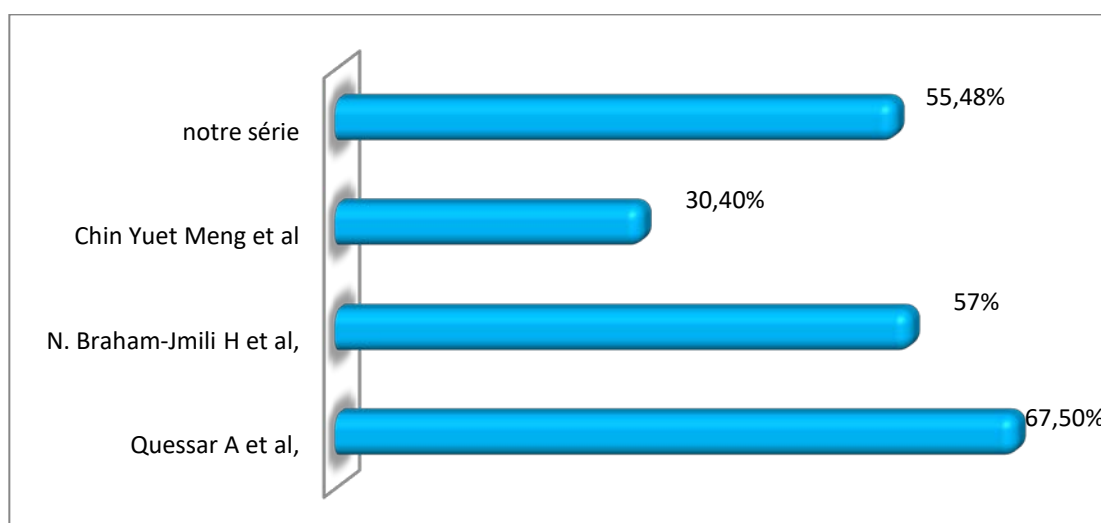


Figure 31 : Comparaison du taux des anomalies chromosomiques de notre étude et celui retrouvé dans d'autres études similaires.

Certaines anomalies sont parfois spécifiques d'un type cytologique particulier tel que la translocation (8;21) dans la LAM 2, la translocation (15;17) dans les LAM 3 et l'inversion du chromosome 16 dans les LAM 4 avec éosinophiles.

La translocation (8;21) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans notre série (15,58 % des cas). Cette translocation est la plus commune dans la série de Quessar A et al et celle de N. Braham-Jmili H et al [11, 97], tandis que dans la série de Y Cheng et al et de Enjeti AK et al la t(15;17) est la plus courante (14 % et 11% des cas) [101, 102] (tableau XIV). Cependant, la t(9;22) est retrouvée dans 2,6 % des cas de notre série ce qui est identique au taux retrouvé dans la série de N. Braham-Jmili H et al [97].

Tableau XIV : Comparaison entre la fréquence des translocations retrouvée dans notre série et celle retrouvée dans d'autres séries.

	Quessar A et al. [11] (Maroc/ Casablanca)	N. Braham-Jmili H et al [97] (Tunisie/Sousse)	Y Cheng et al.[101] (Chine)	Enjeti AK et al.[102] (Singapour)	Notre étude
t(8;21)	16 %	12 %	8 %	7,5 %	15,58 %
t(15;17)	-	10 %	14 %	11 %	2,6 %
t(9;22)	-	2,6 %	2%	0,9 %	2,6 %
t(11;19)	-	-	-	0,4 %	1,29%

La trisomie 8 est l'anomalie de nombre la plus fréquente de la lignée myéloïde et se voit dans 5 % des LAM [103]. Dans notre série, la trisomie 8 est retrouvée dans 3,57 % des cas ce qui rejoint les résultats retrouvés dans la série de Chin Yuet Meng et al (3 %) [100]. Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans la série de Enjeti AK et al (7,3 %) [102]. La trisomie 8 est retrouvée dans les différents type FAB (LAM 6, LAM 1 et LAM 7) ce qui rejoint les données de la littérature [45].

Dans notre série les monosomies se présentaient dans 10,38 % ce qui est supérieur au taux retrouvé dans la série de Chin Yuet Meng et al (2,4 %) [100]. Cependant, la monosomie 8 était la plus fréquente dans notre série et se voit dans 6,49 % des cas ce qui est discordant avec les données de la littérature étant donné que la monosomie 7 est la plus fréquente des monosomies [104]. Ces différences peuvent être expliquées par le biais de recrutement et la taille réduite de notre cohorte.

Le caryotype complexe se définit par la présence d'au moins 3 anomalies chromosomiques (5 dans certaines) [46]. Dans notre étude, on a considéré comme caryotype complexe, tout caryotype présentant plus de trois anomalies chromosomiques en l'absence de t(15;17), de t(8;21) ou d'inv(16)/t(16;16),[4]. Dans notre série, le caryotype complexe est retrouvé dans 7,79 % des cas ce qui rejoint globalement les données de la série de Chin Yuet Meng et al [100] et de Kuriyama K et al [105] à la différence des résultats retrouvés dans la série de N. Braham-Jmili H et al (14 % des caryotypes complexes) [97] (figure 32).

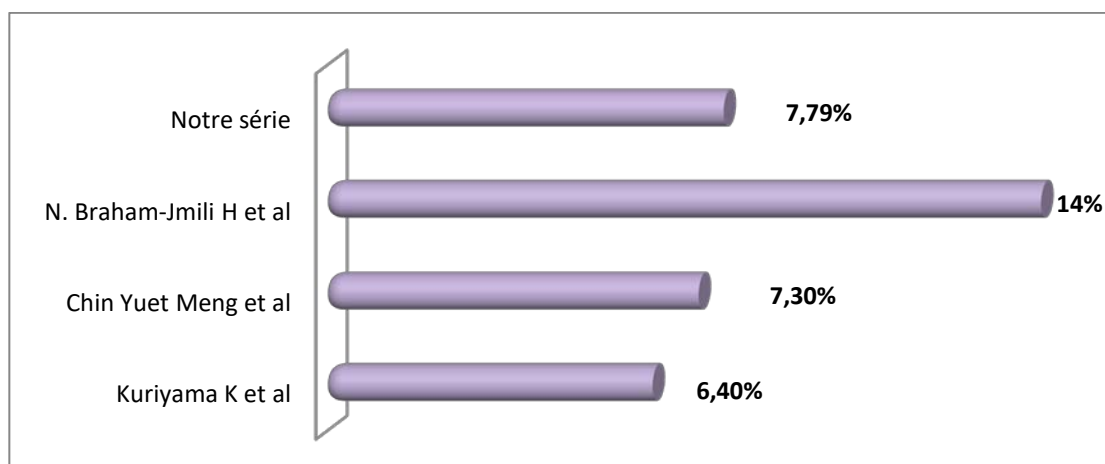


Figure 32: Comparaison de la fréquence des caryotypes complexes de notre série avec celle d'autres études.

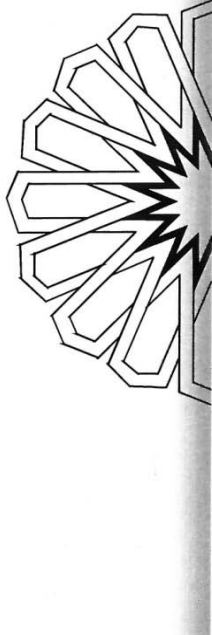
3. Etude pronostique

Les anomalies cytogénétiques représentent actuellement l'élément pronostique le plus performant dans les LAM.

Dans notre série, 48,8 % des patients avaient un pronostic intermédiaire. Ce résultat rejoint globalement les résultats de la série de Quessar A et al et de Moe Wakui [11,106]. Cependant, le pronostic reste non estimable dans notre série dans 21,42 % des cas ce qui est supérieur à celui rapporté dans les deux séries étudiées (Tableau XV).

**Tableau XV : Comparaison du risque pronostic retrouvé
dans notre série avec celui de la littérature.**

	Risque favorable	Risque intermédiaire	Risque défavorable	Risque non estimable
Quessar A et al [11]	21,2 %	63,3 %	15,4 %	0 %
Moe Wakui et al [106]	21,8 %	64,7 %	8,5 %	5%
Notre série	19,04 %	48,8 %	10,71 %	21,42 %



CONCLUSION

La leucémie aigue myéloïde (LAM) est un groupe hétérogène de maladies caractérisé par une prolifération clonale et un arrêt de la différenciation et de la maturation des précurseurs médullaires des lignées granuleuses au stade de « blastes ». Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang et éventuellement dans d'autres organes.

Le caryotype oncogématologique et la FISH demeurent les techniques les plus utilisées en routine pour la détection des anomalies chromosomiques. Parfois, il s'avère nécessaire de recourir à d'autres techniques de diagnostic (la RT-PCR, l'hybridation génomique comparative et le séquençage de certains gènes).

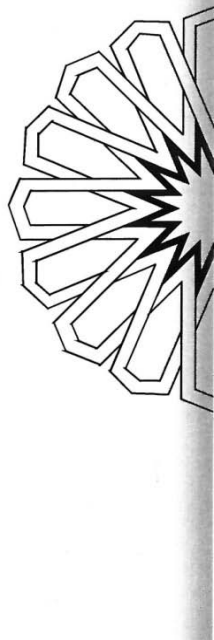
Le décèlement des nouvelles aberrations, de nouveaux gènes et la connaissance de leurs fonctions conduira à une meilleure compréhension de la maladie et au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Notre étude est une étude rétrospective qui s'est étalée sur 3 ans, concernant 84 patients référés au service de génétique du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique. Notre étude a mis en évidence :

- Un âge moyen de 34,14 ans.
- Un sexe ratio presque identique à celui des données de la littérature.
- Les résultats biologiques sont quasi similaires à ceux retrouvés dans la littérature.
- La prédominance de la LAM 1 et la LAM 2.
- Les résultats de l'étude cytogénétique rejoignent globalement la plupart des résultats des séries étudiées.
- Les anomalies chromosomiques se retrouvent dans 55,84 % avec prédominance de la t(8,21) qui se voit dans 15,58 % des cas.
- 29,76 % de nos patients sont décédés.

A la lumière de ce travail, nos perspectives seront

- D'élargir de la population étudiée afin d'obtenir des résultats plus fiables.
- De collaborer étroitement avec le laboratoire d'hématologie et le service d'hématologie clinique afin de récupérer rapidement les résultats du myélogramme et d'immunophénotypage. Ceci permettra une meilleure interprétation des résultats cytogénétiques ainsi qu'une bonne orientation des examens génétiques complémentaires (FISH ou RT-PCR).
- De mettre au point les techniques de biologie moléculaire et tout particulièrement la RT-PCR pour l'étude des transcrits des gènes de fusion.



ANNEXES

Fiche d'exploitation

I. Identité :

-Age :

-Sexe :

Masculin

Féminin

-Numéro du dossier :

-IP

II. Examen biologique :

1. Hémogramme

Récupéré : Oui

Non

Si oui

✓ NFS :

Hémoglobine :

<5g/dl

5g/dl < Hb < 7g/dl

7g/dl < Hb < 10g/dl

10g/dl < Hb < 13g/dl

13g/dl < Hb < 16g/dl

>16g/dl

Taux du VGM :

Taux du TCMH :

Anémie :

Oui

Non

Si oui :

Anémie normochrome normocytaire

Anémie macrocytaire

Anémie hypochrome microcytaire

Plaquettes:

<30 000

30 000 < Pq < 50 000

50 000 < Pq < 150 000

150 000 < Pq < 400 000

>400 000

Globules blanc :

<4000

4000 < GB < 10 000

10 000 < GB < 50 000

>50 000

✓ Myélogramme :

Récupéré : Oui Non

Si oui :

- Type FAB :

- | | |
|--|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> LAM 0 | <input type="checkbox"/> LAM 1 |
| <input type="checkbox"/> LAM 2 | <input type="checkbox"/> LAM 3 |
| <input type="checkbox"/> LAM 4 | <input type="checkbox"/> LAM 5 |
| <input type="checkbox"/> LAM 6 | <input type="checkbox"/> LAM 7 |
| <input type="checkbox"/> LAM inclassable | |

✓ Etude cytogénétique :

Faite Non faite

Si faite :

- Normale
 Anomalie cytogénétique
 Échec de culture

Si anomalie cytogénétique :

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> t(8;21) | <input type="checkbox"/> t(9;22) |
| <input type="checkbox"/> t(15;17) | <input type="checkbox"/> t(16;21) |
| <input type="checkbox"/> t(11;19) | <input type="checkbox"/> t(2;4) |

Trisomie : Oui Non

Si oui

- Trisomie 8
 Autres, Lesquelles :

Monosomie : Oui Non

Si oui

- Monosomie 5 Monosomie 7
 Autres, lesquelles.....

Caryotype complexe

✓ Cytogénétique moléculaire

Faite Non faite

Si faite, quelle anomalie.....

2. Etude pronostique :

Vivant Décédé

Risque :

- | | |
|--------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Favorable | <input type="checkbox"/> Intermédiaire |
| <input type="checkbox"/> Défavorable | <input type="checkbox"/> Indéterminé |

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude

N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
1	M	7 mois	Hb:7,6g/dl VGM:88,2fL TCMH:27,9pg Pq:55x10 ³ éle/mm ³ GB:37,18x10 ³ éle/mm ³	LAM 6	46,XY [20]	
2	F	30 ans	Hb:8,7g/dl VGM:80,1fL TCMH:27,9pg Pq:84x10 ³ éle/mm ³ GB:2,18x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	41~45,XX,-18,-20,-22,-?,-[16]/46,XX [2]	Décès
3	M	42 ans	Hb:4g/dl VGM:104,3fL TCMH:34,8pg Pq:40x10 ³ éle/mm ³ GB:22,7x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	45,XY, t(8;21)(q22;q22),-20 [03]/46,XY, t(8;21)(q22;q22) [17]	
4	M	53 ans		LAM 1	46,XX [20]	
5	F	32 ans	Hb:5g/dl VGM:85,8fL TCMH:32,2pg Pq:7x10 ³ éle/mm ³ GB:4,9x10 ³ éle/mm ³	LAM novo	46,XX [20]	
6	F	69 ans	Hb:11,1g/dl VGM:96,5fL TCMH:32,3pg Pq:154x10 ³ éle/mm ³ GB:34x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	nuc ish (MLL*2)(5'MLLsep3'MLL*1) [6/140]	
7	M	48 ans	Hb:5,7g/dl VGM:90,7fL TCMH:38pg Pq:148x10 ³ éle/mm ³ GB:211,8x10 ³ éle/mm ³	LAM 4	47,XY, t(9;22)(q34;q11),+22 [20]	Décès
8	M	22 ans	Hb:2,6g/dl VGM:87,9fL TCMH:39,4pg Pq:70x10 ³ éle/mm ³ GB:88,9x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	49,XY,+4,+5,+6[10]/46,XY [10]	Décès
9	F	2 ans	Hb:11,6g/dl VGM:82,9fL TCMH:35,5pg Pq:60x10 ³ éle/mm ³ GB:417x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	46,XX [20]	Décès
10	M	35 ans	Hb:17,6g/dl VGM:86,2fL TCMH:32,7pg Pq:932x10 ³ éle/mm ³ GB:124,4x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY [20]	
11	F	69 ans	Hb:7,2g/dl VGM:90fL TCMH:26,8pg Pq:20,9x10 ³ éle/mm ³ GB:26,63x10 ³ éle/mm ³	LAM 1	46,XX [20]	
12	M	24 ans	Hb:10,1g/dl VGM:82,1fL TCMH:28,7pg Pq:17x10 ³ éle/mm ³ GB:14,2x10 ³ éle/mm ³	LAM 4	46,XY [20]	Décès
13	M	28 ans	Hb:14,1g/dl VGM:85,6fL TCMH:30,3pg Pq:18x10 ³ éle/mm ³ GB:102,2x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	46,XY [20]	
14	M	6 ans	Hb:9,6g/dl VGM:76,2fL TCMH:22,8pg Pq:14x10 ³ éle/mm ³ GB:42,65x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	45,XY,-8[24]/45,sl,-7[6]/46,XY[1]	

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude « Suite »

N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
15	F	6 ans	Hb:7,6g/dl VGM:82,7fL TCMH:28,6pg Pq:108x10 ³ éle/mm ³ GB:28,2x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	39~45,-X,-X,-4,-7,-9,-12,-17,-18,-19,-20[cp25]/ 51~52,XX,+2,+10,+14,+15,+16,+19,+20,+21[cp2]	
16	M	63	Hb:7,6g/dl VGM:87,9fL TCMH:24,3pg Pq:17x10 ³ éle/mm ³ GB:4,11x10 ³ éle/mm ³	LAM7	79~84<4n>XXYY,add(1)(q4),-1,-8,-10,-14,-16,- 18,-21 [cp5] /47~50,XY,+3,+12,+20[cp6]/46,XY [5]	Décès
17	F	49 ans	Hb:8g/dl VGM:93,3fL TCMH:29,6pg Pq:43x10 ³ éle/mm ³ GB :4,74x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	46,X,del(X) (q21) [18]/46,X,del (X)(q13)[5]/46,XX [3]	Décès
18	F	56 ans		LAM	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[02]/45,sl,-X[16]/46,XX[02]	
19	M	38 ans		LAM 2	46,XY [30]	
20	M	49 ans	Hb:8g/dl VGM:89fL TCMH:33pg Pq:15x10 ³ éle/mm ³ GB:19,95x10 ³ éle/mm ³	LAM2	49,XY,+X,+10,+12,t(16;21)(p11;q22) [30]	Décès
21	F	2 ans	Hb:11g/dl VGM:84,6fL TCMH:28,8pg PQ:6x10 ³ éle/mm ³ GB:4,97x10 ³ éle/mm ³	LAM 0	45,XX,-8 [03]/46,XX [20]	
22	F	40 ans	Hb:6g/dl VGM:80,5fL TCMH:27,9pg Pq:2x10 ³ éle/mm ³ GB:18,6x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	46,XX [20]	Décès
23	F	41 ans		LAM	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[21]	
24	M	6 ans		LAM 0	45,XY,-7[8]/45,sl,add(12)(p13)[6]/45,sdl, 8, +mar [cp6][20]	
25	F	10 ans	Hb: 6,6g/dl VGM:88,3fL TCMH:29,6pg Pq:21x10 ³ éle/mm ³ GB: 191,16x10 ³ éle/mm ³	LAM 4	46,XX [20]	Décès
26	F	61 ans	Hb:5,8g/dl VGM:91,9fL TCMH:31,4pg Pq:51x10 ³ éle/mm ³ GB:59,70x10 ³ éle/mm ³	LAM 4	46,XX [20]	
27	F	10 ans		LAM 1	46,XX,t(8;21)(q22;q22)[28]	
28	F	9 ans	Hb:6,3g/dl VGM:94fL TCMH:30,3pg Pq:104x10 ³ éle/mm ³ GB:146,86x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XX,t(11;19)(q23;p23)	
29	F	34 ans	Hb:7,1g/dl VGM:84,8fL TCMH:28,4pg Pq:2x10 ³ élem/mm ³ GB:9,76x10 ³ éle/mm ³	LAM 2	46,XX [20]	Décès

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude « Suite »

N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
30	M	46 ans		LAM 3	46,XY,t(8;21)(q22;q22)[20]	
31	F	27 ans	Hb:9g/dl VGM:86fL TCMH:29,2pg GB:7,26x10 ³ éle/mm ³ Pq:3x10 ³ éle/mm ³	LAM 2 Dg	46,XX,der(6),t(8;21)(q22;q22),der(14)[23]	Décès
32	M	2 ans		LAM au diagnostic	46,XY [43]	
33	F	44 ans		LAM 3	46,XX,t(9;22)(q34;q11.2) [20]	
34	F	52 ans		LAM 1	46,XX [20]	
35	M	86 ans		LAM 0	46,XY,t(2;4)(p13;q35),+mar[11]/46,idem,-19,-20 [cp7]/44~45,X,-Y,-18[cp5]/46,XY [1]	
36	M	9 mois	Hb:10,7g/dl VGM:71,4fL TCMH:23,9pg Pq:3x10 ³ éle/mm ³ GB:11,12x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY [20]	
37	M	57 ans		LAM 0	46,XY [20]	Décès
38	F	38 ans		LAM	45,XX,-14[4]/46,XX[17] [21]	
39	F	73 ans	Hb:8,6g/dl VGM:90,4fL TCMH:30,2pg GB:5x10 ³ éle/mm ³ Pq:10x10 ³ éle/mm ³	LAM1	46,XX,[20]	
40	M	39 ans	Hb:10g/dl VGM:92,2fL TCMH:28pg GB:13,4x10 ³ éle/mm ³ Pq:5x10 ³ éle/mm ³	LAM2	46,XY,t(8;21)(q22;[5]	Décès
41	M	55 ans	Hb:4,6g/dl VGM:92,3fL TCMH:30pg GB:12,9x10 ³ éle/mm ³ Pq: 17x10 ³ éle/mm ³	LAM 1	échec de culture	
42	M	61 ans	Hb:5,3g/dl VGM:88,3fL TCMH:26,9pg PQ:11x10 ³ éle/mm ³ GB:132,53x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY [20]	Décès
43	F	33 ans		LAM6	46,XX [20]	
44	M	58 ans		LAM1	45,XY,-8[3]/46,XY[24]	
45	F	32 ans		LAM3	46,XX,t(15;17)(q22;q12)[20]. ish t(15;17)(PML+,RARA;RARA+,PML)[2].nuc ish(PML,RARA)*3,(PML con RARA*2)[74/100]	Décès
46	F	51 ans	Hb:5g/dl VGM: 91,1fL TCMH: 32pg GB:10x10 ³ éle/mm ³ Pq:15x10 ³ éle/mm ³	LAM1	46,XX [20]	
47	F	28 ans		LAM	échec de culture	

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude « Suite »

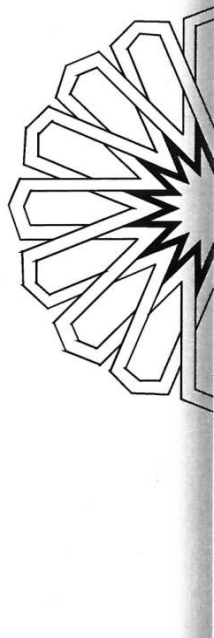
N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
48	M	4 ans	Hb:4,4g/dl VGM:71,7fL TCMH:23,9pg Pq:47x10 ³ éle/mm ³ GB:2,84x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY [20]	
49	M	13 ans	Hb:10g/dl VGM:94,5fL TCMH:29,5pg Pq:55x10 ³ éle/mm ³ GB : 94,7x10 ³ éle/mm ³	LAM	47,XY,+10[03]/46,XY[09]	
5	F	39 ans		LAM	échec de culture	
51	F	27 ans	Hb:7,7g/dl VGM:87,6fL TCMH:28,9pg Pq:234x10 ³ éle/mm ³ GB:4,73x10 ³ éle/mm ³	LAM2	46,XX,t(8;21)(q8;q21), del (9)(q22.3)[11]/45,X,idem,-X[10]	Décès
52	M	7 mois		LAM	46,XY [22]	
53	F	3 ans		LAM3	46,XX,t(15;17)(q21;q22)[20]	
54	M	4 ans	Hb:14,2g/dl VGM:93,9fL TCMH:33,5pg Pq:182x10 ³ éle/mm ³ GB:3,24x10 ³ éle/mm ³	LAM2	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	
55	M	66 ans		LAM1	47,XY,+8[05]/46,X,-Y,+8[09]/46,XY,[06]	
56	F	55 ans	Hb:6,2g/dl VGM:93fL TCMH:29,3pg Pq:18x10 ³ éle/mm ³ GB : 2,5x10 ³ éle/mm ³	LAM4	41-45,XX,-8,14,15,-18,-19,21[p19]/46XX[12]	Décès
57	F	51 ans	Hb:9,4g/dl VGM:94fL TCMH:30,2pg GB:70x10 ³ éle/mm ³ Pq:16x10 ³ éle/mm ³	LAM3	45,XX,-17[5]/46,XX,t(15;17)(q24;q21)[21]	
58	M	23 ans	Hb:10,5g/dl VGM :94,9fL TCMH:29,9pg Pq:292x10 ³ éle/mm ³ GB:6,60x10 ³ éle/mm ³	LAM4	46,XY [20]	
59	M	55 ans	Hb:6,3g/dl VGM:87,8fL TCMH:28,4pg Pq:219x10 ³ éle/mm ³ GB:2,39x10 ³ éle/mm ³	LAM4	45,XY,-8[3]/46,XY[6]	Décès
60	M	35 ans	Hb:11,8g/dl VGM:91,5fL TCMH:30,3pg Pq:442x10 ³ éle/mm ³ GB:17,52x10 ³ éle/mm ³	LAM3	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)[20]	
61	M	45 ans	Hb:8,2g/dl VGM:82,1fL TCMH:30,6pg Pq:144x10 ³ éle/mm ³ GB:0,79x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY[20]	
62	M	10 ans	Hb:6,3g/dl VGM:100fL TCMH:30,3pg Pq:104x10 ³ éle/mm ³ GB:146,89x10 ³ éle/mm ³	LAM0	46,XY[20]	
63	M	50 ans		LAM1	45,X,-Y[06]/46,XX[14]	

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude « Suite »

N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
64	F	17 ans	Hb:6,6g/dl VGM :84,7fL TCMH:25,2pg Pq:29,7x10 ³ éle/mm ³ GB:1,18x10 ³ éle/mm ³	LAM7	47,XX,+8[7]/46,XX[13]	
65	M	55 ans	Hb:6,3g/dl VGM:89,2fL TCMH:28,4pg Pq:53x10 ³ éle/mm ³ GB:5,96x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY[22]	
66	F	2 ans	Hb:12,6g/dl VGM:82,5fL TCMH:34,7pg Pq:106x10 ³ éle/mm ³ GB:8,9x10 ³ éle/mm ³	LAM6	46,XX,del (1)(p33) [2]/47,XX,idem,+8[17]/46,XX[1]	Décès
67	M	11 ans	Hb:7,8g/dl VGM:88,6fL TCMH:31,8pg Pq:42x10 ³ éle/mm ³ GB:31,99x10 ³ éle/mm ³	LAM3	46,XY,t(8;21)(q22;q22),del (11)(q22) [18]/47, idem,+mar [02]	Décès
68	M	49 ans	Hb:5,1g/dl VGM:85,6fL TCMH:28,2pg Pq:18x10 ³ éle/mm ³ GB:8,41x10 ³ éle/mm ³	LAM 1	échec de culture	
69	M	25 ans	Hb:7,3g/dl VGM:88,7fL TCMH:29,6pg Pq:46x10 ³ éle/mm ³ GB:34,51x10 ³ éle/mm ³	LAM1	échec de culture	
70	F	22 ans		LAM	46,XX [13]	
71	F	8 ans	Hb:4,5g/dl VGM : 11,9fL TCMH:35,7pg Pq:25x10 ³ éle/mm ³ GB:39,60x10 ³ éle/mm ³	LAM2	45,X,-X,t(8;21)(q22;q22)[20]/46,XX[01]	
72	F	30 ans	Hb:5,3g/dl VGM:95,8fL TCMH:31,9pg Pq:197x10 ³ éle/mm ³ GB:5,26x10 ³ éle /mm ³	LAM2	45,XX,-8[2]/45,X,-X[16]/46,XX,[5]	
73	F	57 ans	Hb:7,3g/dl VGM:100fL TCMH:27,3pg Pq:23x10 ³ éle/mm ³ GB:104,11x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XX [20]	
74	M	41 ans	Hb:7,1g/dl VGM:91,2fL TCMH:32,7pg Pq:34x10 ³ éle/mm ³ GB:125,24x10 ³ éle/mm ³	LAM	46,XY [20]	
75	M	42 ans	Hb:9,1g/dl VGM:82,4fL TCMH:28,5pg Pq:12x10 ³ éle/mm ³ GB:2,46x10 ³ éle/mm ³	LAM0	47,XY,+mar[4]/46, XY [16]	Décès
76		42 ans	Hb:9,1g/dl VGM:91fL TCMH:32,7pg Pq:124x10 ³ éle/mm ³ GB:5,38x10 ³ éle/mm ³	LAM4	Echec de culture	
77	M	20ans		LAM	46,XY,der (5) [2]/46,XY [24]	

Tableau récapitulatif des résultats de notre étude « Suite »

N°	Sexe	Age	Hémogramme	Type de LAM	Résultats de cytogénétique	Suivi
78	M	56ans	Hb:6,5g/dl VGM:89,2fL TCMH:29,1pg Pq:780x10 ³ éle/mm ³ GB:116,37x10 ³ éle/mm ³	LAM6	46, XY,t(9;22) [20]	Décès
79	M	64ans	Hb:4,7g/dl VGM:101,3fL TCMH:31,5pg Pq:42x10 ³ éle/mm ³ GB:201,81x10 ³ éle/mm ³	LAM4	46,XY [20]	
80	M	3 Ans	Hb:5,4 g/dl VGM:91,6fL TCMH:28,4pg Pq:5x10 ³ éle/mm ³ GB:4,60x10 ³ éle/mm ³	LAM1	48~49,XY,der(5),+8,+21c[cp5]	Décès
81	F	16 ans	Hb:10,5g/dl VGM:103fL TCMH:31,7pg Pq:19x10 ³ éle/mm ³ GB:83,91x10 ³ éle/mm ³	LAM4	46,XX [20]	Décès
82	M	61 Ans	Hb:8g/dl VGM:85,7fL TCMH:30,1pg Pq:3x10 ³ éle/mm ³ GB: 0,27x10 ³ éle/mm ³	LAM4	46,XY[20]	
83	F	11ans	Hb:11,g/dl VGM:91,3fL TCMH:32,2pg Pq:25x10 ³ éle/mm ³ GB:19,48x10 ³ éle/mm ³	LAM4	46,XX [20]	Décès
84	M	25ans	HB:4,3g/dl VGM:88,5fL TCMH:30,9pg Pq: 36x10 ³ éle/mm ³ GB :1,3x10 ³ éle/mm ³	LAM1	échec de culture	



RESUMES

Résumé

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est un groupe hétérogène de maladies caractérisé par une prolifération clonale et un arrêt de la différenciation et de la maturation des précurseurs médullaires des lignées granuleuses au stade de « blastes ». Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang et éventuellement dans d'autres organes.

Actuellement, les anomalies cytogénétiques sont décrites dans la plupart des leucémies où il est important de les rechercher. Leurs implications diagnostique, pronostique et thérapeutique en font un élément essentiel, tant au bilan initial que lors du suivi. L'examen cytogénétique constitue un outil important pour la compréhension de la physiopathologie et le développement des thérapies ciblées.

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence des anomalies cytogénétiques, d'établir une corrélation entre les résultats du myélogramme et ceux du caryotype onco-hématologique et évaluer le pronostic des patients atteints d'une LAM.

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive d'une série de cas de LAM portant sur 84 patients référés au service de génétique du centre hospitalier universitaire Mohammed VI de Marrakech pour étude cytogénétique. La période de l'étude s'est étalée sur 3 ans, de mars 2014 à avril 2017.

L'analyse des données a objectivé un âge moyen de 34,14 ans avec une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,15. La tranche d'âge la plus représentée était celle comprise entre 0 et 10 ans avec un pourcentage de 22,61 %. La LAM 1 et la LAM 2 étaient les plus fréquentes dans notre série avec une fréquence respective de 16,66 % chacune. Cependant, des difficultés de classement ont concerné 23,80 % des cas. L'étude cytogénétique a été réussie chez 91,66 % des patients dont 55,84 % avaient des anomalies cytogénétiques tandis que 44,15 % des cas avaient un caryotype normal. Les translocations réciproques étaient les plus retrouvées dans notre étude (24,67%). La t(8;21) est la plus décelée dans notre série (15,58 %

des cas), tandis que la translocation (15;17) et la translocation (9;22) avaient respectivement une fréquence de 2,6 % chacune. Cependant, les translocations (16;21), (11;19) et (2;4) avaient chacune une fréquence de 1,29 %. La FISH avait mis en évidence un cas de réarrangement *MLL* et une fusion *PML-RARA α* . Les caryotypes complexes se retrouvaient dans 7,79 % des cas de notre étude. Les patients qui avaient un pronostic intermédiaire étaient les plus représentés dans notre série (48,80 % des cas).

Nos résultats sont en général en accord avec ceux de la littérature.

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous group of diseases characterized by a clonal expansion and an arrest of differentiation and maturation of bone marrow granular precursors at the stage of "blasts". As a result, there is an accumulation of these blasts in the marrow, blood, and possibly in other organs.

Currently, cytogenetic abnormalities are described in most leukemia where it is important to look for them. Their diagnostic, prognostic and therapeutic involvements make it an essential element, both in the initial balance sheet and during the follow-up. *Cytogenetic analyse* is an important tool for understanding the pathophysiology and development of targeted therapies.

The objective of this work is to determine the frequency of cytogenetic abnormalities, to correlate the results of the myelogram with those of the onco-haematological karyotype and to evaluate the prognosis of patients with AML.

We conducted a retrospective and descriptive study of a series of AML cases involving 84 patients referred to the genetics department of the Mohammed VI university medical center in Marrakech for cytogenetic study. The study period is spread over 3 years from March 2014 to April 2017.

Data analysis showed a mean age of 34.14 years with a slight male predominance with a sex ratio of 1.15. The most represented age group was between 0 and 10 years old with a percentage of 22.61 %. LAM 1 and LAM 2 were the most frequent in our series with a frequency of 16.66 % each. However, classification difficulties concerned 23.80 % of cases. The cytogenetic study was successful in 91.66 % of the patients, of whom 55.84 % had cytogenetic abnormalities while 44.15 % of the cases had a normal karyotype. Reciprocal translocations were the most common in our study (24.67 %). The t(8;21) is the most detected in our series (15.58 % of cases), while the translocation (15;17) and translocation (9;22) respectively had a frequency of 2.6 % each. However, the translocation (16;21), t(11;19) and t(2;4) each had a frequency of 1.29 %.

FISH had highlighted a case of *MLL* rearrangement and a *PML-RARA α* fusion. Complex karyotypes were found in 7,79 % of the cases in our study. Patients with an intermediate prognosis were the most represented in our series (48.80 % of cases).

Our results are generally in agreement with those of the literature.

ملخص

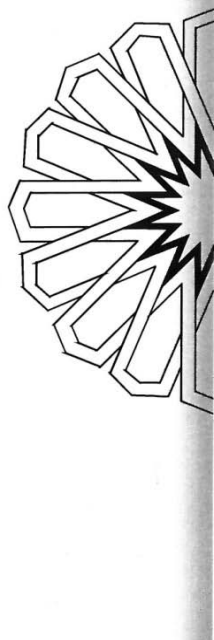
اللوكيميا النخاعية الحادة هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض تتميز بالتكاثر النسيلى والتوقف عن التمايز ونضوج نَظْم نخاع العظم عند مرحلة " الخلايا الأرومية" مما يؤدي إلى تراكم هذه الاخيرة في النخاع ,الدم وربما في أعضاء اخرى.

حاليا يتم وصف الخلل الصبغي في معظم اللوكيميات حيث من المهم البحث عنه. آثاره على المستوى التشخيصي، العلاجي و مستقبل الحالة تجعله عنصرا أساسيا ، سواء في التقييم الأولي او أثناء المتابعة. الخريطة الصبغية هي أداة مهمة لفهم الفيزيولوجيا المرضية وتطوير العلاجات المستهدفة. الهدف من هذا العمل هو تحديد تردد الخلل الصبغي، ربط علاقة بين نتائج تصوير النخاع و نتائج الخريطة الصبغية وتقييم مستقبل حالة المرضى الذين يعانون من اللوكيميا النخاعية الحادة.

أجرينا دراسة استعادية ووصفية لسلسلة من حالات اللوكيميا النخاعية الحادة شملت 84 مريضا أحيلوا إلى قسم الوراثة التابع للمركز الطبي الجامعي محمد السادس بمراكش لدراسة الخريطة الصبغية ، امتدت فترة الدراسة 3 سنوات من مارس 2014 إلى أبريل 2017 .

أظهر تحليل البيانات ان متوسط عمر الافراد كان 34.14 سنة مع هيمنة طفيفة للذكور حيث ان نسبة الجنس كانت 1.15. الفئة العمرية الأكثر تمثيلاً كانت التي بين 0 و 10 سنوات بنسبة 22.61%. كانت اللوكيميا النخاعية الحادة دون نضوج و اللوكيميا النخاعية الحادة ذات نضوج الأكثر ترددا في سلسلتنا بنسبة % 16.66 لكل منهما. مع ذلك ،واجهنا صعوبات في التصنيف في % 23.80 من الحالات. كانت دراسة الخريطة الصبغية ناجحة في %91.66 من الحالات ، من بينهم %55.84 يعانون من خلل صبغي في حين أن %44.15 من الحالات كانت ذات خريطة صبغية عادية. كان الانتقال الصبغي الأكثر شيوعاً في دراستنا (% 24.67). حيث كان الانتقال t(8;21) الأكثر تمثيلاً في سلسلتنا (%15.58 من الحالات)، في حين أن الانتقال t(15;17)

و(9;22) t كان لهما على التوالي تردد 2.6% . ومع ذلك ، فإن كل من الانتقال الصبغي (16;21) t ،
(19;11) t و (4;2) t كان لكل منها تردد 1.29% . أظهر التهجين الموضعي المتألق حالة من إعادة ترتيب
MLL و اندماج PML-RARA α . 7.79 % من الحالات في دراستنا اظهرت خريطة صبغية معقدة.
كان المرضى الذين صنفوا في خطر متوسط الأكثر تمثيلا في سلسلتنا (48.80% من الحالات).
كانت نتائجنا إجمالا قريبة من نتائج الدراسات الأخرى.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Francoise Huguet, Christian Récher.**
Leucémie aigue de l'adulte
Hématologie 2011 ; 17 (3) : 203-24
2. **Gevorg Tamamyan, Tapan Kadia, Farhad Ravandi, Gautam Borthakur, Jorge Cortes, Elias Jabbour et al.**
Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults
Crit Rev Oncol Hematol. 2017 Feb; 110: 20-34
3. **Rina Kansal.**
Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine: recent advances in diagnostic classification and risk stratification
Cancer Biol Med. 2016 Mar; 13(1): 41-54
4. **Luquet I, Bidet A, Cucchini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Terré C.**
Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH).
Ann Biol Clin (Paris). 2016 Oct 1;74(5):535-546
5. **BJ Bain.**
Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information.
J Clin Pathol. 1998 Jun; 51(6): 420-423
6. **Debru, C ; Triadou.**
Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications
médecine/sciences 1996 ; 12 : 491-5
7. **I De Kouchkovsky and M Abdul-Hay.**
Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update
Blood Cancer J. 2016 Jul; 6(7): e441
8. **Gabriele Nagel, D. Weber, E. Fromm, S. Erhardt, M. Lübbert, W. Fiedler, et al.**
Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO)
Ann Hematol. 2017; 96(12): 1993-2003.

9. **Maynadié M, Troussard X.**
Epidémiologie des leucémies aiguës.
Rev Francoph des Lab. 2015;2015(471):29-33
10. **Sabrina Tosi, Yasser Mostafa Kamel, Temitayo Owoka, Concetta Federico, Tony H. Truong, Salvatore Saccone.**
Paediatric acute myeloid leukaemia with the t(7;12)(q36;p13) rearrangement: a review of the biological and clinical management aspects
Biomark Res. 2015; 3: 21.
11. **Quessar A, Hda N, Rachid M, Zafad S, Madani A, et Benchekroun S.**
Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil cytogénétique à propos de 532 cas.
Revue francophone des laboratoires – Vol. 2009 – N° 416S1 – p. 31
12. **Mariluce Riegel .**
Human molecular cytogenetics: From cells to nucleotides
: Genet Mol Biol. 2014 Mar; 37(1 Suppl): 194-209
13. **J-P.Siffroi S.Chantot-Bastaraud.**
L'avenir de la cytogénétique après le séquençage du génome humain
Morphologie 88.280 (2004) :19-24
14. **Gijsbers AC, Ruivenkamp CA.**
Molecular karyotyping: from microscope to SNP arrays.
Horm Res Paediatr. 2011;76(3):208-13.
15. **Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard.**
Thompson & Thompson genetics in medicine. CANADA, Elsevier Seventh Edition, 2007. Pages : 6-28.
16. **CNEPGM, Marc Jeanpierre, Philippe Jonveaux, Didier Lacombe, Collectif.**
Génétique médicale – Formelle, chromosomique, moléculaire, clinique. PARIS, MASSON ,2004 pages : 133-140
17. **Bradley Howe, Ayesha Umrigar, Fern Tsien.**
Chromosome Preparation From Cultured Cells
J Vis Exp. 2014; (83): 50203

- 18. Thirumulu Ponnuraj Kannan, Bin Alwi Zilfalil.**
Cytogenetics: Past, Present And Future
Malays J Med Sci. 2009 Apr–Jun; 16(2): 4–9
- 19. G P Holmquist.**
Chromosome bands, their chromatin flavors, and their functional features
Am J Hum Genet. 1992 Jul; 51(1): 17–37
- 20. Shangfeng Fu, Jianwu Ding, Dewu Liu, Heping Huang, Min Li, Yang Liu, et al.** Generation of human–induced pluripotent stem cells from burn patient–derived skin fibroblasts using a non–integrative method
Int J Mol Med. 2018 Jan; 41(1): 87–94.
- 21. R S Verma, H A Lubs.**
A simple R banding technic.
Am J Hum Genet. 1975 Jan; 27(1): 110–117
- 22. Manfred D. Laubichler, Eric H. Davidson.**
Boveri’s long experiment: Sea urchin merogones and the establishment of the role of nuclear chromosomes in development
Dev Biol. 2008 Feb 1; 314(1): 1–11.
- 23. Karsten Held.**
Karyotyping and Data Interpretation
Diagnostic Cytogenetics pp 75–95
- 24. Elsebeth Lynge, Antonio Ponti, Ted James, Ondřej Májek, My von Euler Chelpin, Ahti Anttila, et al.**
Variation in detection of ductal carcinoma in situ (DCIS) during screening mammography A survey within the International Cancer Screening Network (ICSN)
The American Journal of Human Genetics 94, 695–709, May 1, 2014
- 25. M.Lafage–Pochitaloff.**
Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire : application au diagnostic des hémopathies malignes
Pathologie biologie 51(2003) 307–311

26. **Mohamed M, Dun K, Grabek J.**
Atypical features in a patient with acute promyelocytic leukaemia: a potential diagnostic pitfall.
BMJ Case Rep. 2013 Sep 6;2013.
27. **Madhumita Jagannathan–Bogdan, Leonard I. Zon.**
Hematopoiesis
Development. 2013 Jun 15; 140(12): 2463–2467
28. **Patrick Cahan, George Q. Daley.**
Origins and implications of pluripotent stem cell variability and heterogeneity
Nat Rev Mol Cell Biol. 2013 Jun; 14(6): 357–368.
29. **Helmut Greim, Debra A. Kaden, Richard A. Larson, Christine M. Palermo, Jerry M. Rice, David Ross, et al.**
The bone marrow niche, stem cells, and leukemia: impact of drugs, chemicals, and the environment
Ann N Y Acad Sci. 2014 Mar; 1310(1): 7–31.
30. **Chandra Kumar.**
Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia
Genes Cancer. 2011 Feb; 2(2): 95–107
31. **Francisco Alejandro Lagunas–Rangel, Venice Chávez–Valencia, Miguel Ángel Gómez–Guijosa, Carlos Cortes–Penagos.**
Acute Myeloid Leukemia—Genetic Alterations and Their Clinical Prognosis
Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017 Oct 1; 11(4): 328–339.
32. **Huret, JL ; Chomienne, C.**
t(15;17)(q22;q21).
Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 1998;2(3):101–103.
33. **Anne Marinier, Jean–Valère, Malfuson Johanna, Konopacki Vincent, Foissaud Thierry Samson.**
Acute myeloid leukemia with t(8;21): unusual cytological presentation and immunophenotype
Ann Biol Clin 2014 ; 72 (1) : 120–3

- 34. Gadhia Pankaj K., Patel Monika V., Vaniawala Salil N.**
Role of Cytogenetic Evaluation in Diagnosis of Acute Myeloid Leukemia.
American Journal of Biomedical and Life Sciences. Vol. 4, No. 6, 2016, pp. 98–102
- 35. Sebastian Schwind, Colin G. Edwards, Deedra Nicolet, Krzysztof Mrózek, Kati Maharry, Yue–Zhong Wu, et al.**
inv(16)/t(16;16) acute myeloid leukemia with non-type A *CBFB–MYH11* fusions associate with distinct clinical and genetic features and lack *KIT* mutations
Blood. 2013 Jan 10; 121(2): 385–391
- 36. Van Der Kolk DM, Vellenga E, van Der Veen AY, Noordhoek L, Timmer–Bosscha H, Ossenkoppele GJ, et al.**
Deletion of the multidrug resistance protein MRP1 gene in acute myeloid leukemia: the impact on MRP activity.
Blood. 2000 Jun 1;95(11):3514–9.
- 37. Marschalek R.**
Systematic Classification of Mixed–Lineage Leukemia Fusion Partners Predicts Additional Cancer Pathways
Ann Lab Med. 2016 Mar;36(2):85–100.
- 38. Emma Conway O'Brien, Steven Prideaux, Timothy Chevassut.**
The Epigenetic Landscape of Acute Myeloid Leukemia
Adv Hematol. 2014; 2014: 103175
- 39. Francianne Gomes Andrade, Elda Pereira Noronha, Rosania Maria Baseggio, Teresa Cristina Cardoso Fonseca, Bruno Marcelo Rocha Freire, Isis M. Quezado Magalhaes, et al.**
Identification of the *MYST3–CREBBP* fusion gene in infants with acute myeloid leukemia and hemophagocytosis
Rev Bras Hematol Hemoter. 2016 Oct–Dec; 38(4): 291–297
- 40. Manoj Madashira Gopal, Jyoti Kotwal, and Rajan Kapoor.**
Acute Myeloid Leukemia with *BCR/ABL* Fusion Chimera
Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Sep; 30(Suppl 1): 280–282
- 41. Sergej Konoplev, C. Cameron Yin, Steven M. Kornblau, Hagop M. Kantarjian, Marina Konopleva, Michael Andreeff, et al.**
Leuk Lymphoma. 2013 Jan; 54(1): 138–144.
Molecular characterization of *de novo* Ph⁺ Acute Myeloid Leukemia

- 42. Jingke Yang, Xiaodong Lyu, Xinghu Zhu, Xiangguang Meng, Wenli Zuo, Hao Ai, et al.**
Chromosome t(7;11)(p15;p15) translocation in acute myeloid leukemia coexisting with multilineage dyspoiesis and mutations in *NRAS* and *WT1*: A case report and literature review
Oncol Lett. 2017 May; 13(5): 3066–3070.
- 43. Honda H, Nagamachi A, Inaba T.**
-7/7q- syndrome in myeloid-lineage hematopoietic malignancies: attempts to understand this complex disease entity.
Oncogene. 2015 May 7;34(19):2413–25
- 44. Galván AB, Mallo M, Arenillas L, Salido M, Espinet B, Pedro C, et al.**
Does monosomy 5 really exist in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia?
Leuk Res. 2010 Sep;34(9):1242–5
- 45. Sonal R. Bakshi, Manisha M. Brahmbhatt, Pina J. Trivedi, Esha N. Dalal, Dharmesh M. Patel, Sejal S. Purani, et al.**
Trisomy 8 in leukemia: A GCRI experience
Indian J Hum Genet. 2012 Jan–Apr; 18(1): 106–108
- 46. Krzysztof Mrózek, M.D., Ph. D.**
Acute Myeloid Leukemia with a Complex Karyotype
Semin Oncol. 2008 Aug; 35(4): 365–377.
- 47. F Stölzel, B Mohr, M Kramer, U Oelschlägel, T Bochtler, W E Berdel, M Kaufmann, et al.**
Karyotype complexity and prognosis in acute myeloid leukemia
Blood Cancer J. 2016 Jan; 6(1): e386
- 48. Alison Walker and Guido Marcucci.**
Molecular prognostic factors in cytogenetically normal acute myeloid leukemia
Expert Rev Hematol. 2012 Oct; 5(5): 547–558.
- 49. Cagnetta A, Adamia S, Acharya C, Patrone F, Miglino M, Nencioni A, et al.**
Role of genotype-based approach in the clinical management of adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics.
Leuk Res. 2014 Jun;38(6):649–59.

50. **Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, Sanders MA, Erpelinck CA, Wouters BJ, et al.**
Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity.
Blood. 2011 Feb 24;117(8):2469–75. doi: 10.1182/blood-2010-09-307280. Epub 2010 Dec 21.
51. **Barbara Deschler, MD Michael Lübbert, MD, PhD.**
Epidemiology and Etiology of AML
American Cancer Society. 2006;107:2099–107
52. **Marion K. Mateos, Draga Barbaric, Sally–Anne Byatt, Rosemary Sutton, Glenn M.**
Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets
Marshall Transl Pediatr. 2015 Apr; 4(2): 76–92.
53. **Sachin Patil, Ronald S. Chamberlain.**
Neoplasms Associated with Germline and Somatic *NF1* Gene Mutations
Oncologist. 2012 Jan; 17(1): 101–11
54. **Madeleine Adams, Meriel Jenney, Laz Lazarou, Rhian White, Sanda Birdsall, Timo Staab, et al.**
Acute myeloid leukaemia after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in girl with Bloom syndrome
J Genet Syndr Gene Ther. 2013 Sep 18; 4(8)
55. **Lindsey E. Romick–Rosendale, Vivian W. Y. Lui, Jennifer R. Grandis, Susanne I. Wells.**
The Fanconi Anemia Pathway: Repairing the Link Between DNA Damage and Squamous Cell Carcinoma
Mutat Res. 2013 Mar–Apr; 0: 78–88
56. **David Buchbinder, Diane J Nugent, Alexandra H Phillipovich.**
Wiskott–Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments
Appl Clin Genet. 2014; 7: 55–66
57. **Lauri Burroughs, Ann Woolfrey, and Akiko Shimamura.**
Shwachman Diamond Syndrome – a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment
Hematol Oncol Clin North Am. 2009 Apr; 23(2): 233–248.

- 58. Laurence A Boxer.**
Severe Congenital Neutropenia: Genetics and Pathogenesis
Trans Am Clin Climatol Assoc. 2006; 117: 13–32.
- 59. Malkin D.**
Li–fraumeni syndrome.
Genes Cancer. 2011 Apr;2(4):475–84.
- 60. Cliona M. McHale, Luoping Zhang, Martyn T. Smith.**
Current understanding of the mechanism of benzene–induced leukemia in humans: implications for risk assessment
Carcinogenesis. 2012 Feb; 33(2): 240–252
- 61. Fircanis S, Merriam P, Khan N, Castillo JJ.**
The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: an updated meta–analysis of epidemiological studies
Am J Hematol. 2014 Aug;89(8)
- 62. Maryjean Pendleton, R. Hunter Lindsey, Jr., Carolyn A. Felix, David Grimwade, Neil Osheroff.**
Topoisomerase II and leukemia
Ann N Y Acad Sci. 2014 Mar; 1310(1): 98–110
- 63. Evan B. Duple, Kiyohiko Mabuchi, Harry M. Cullings, Dale L. Preston, Kazunori Kodama, Yukiko Shimizu, et al.**
Long–term Radiation–Related Health Effects in a Unique Human Population: Lessons Learned from the Atomic Bomb Survivors of Hiroshima and Nagasaki
Disaster Med Public Health Prep. 2011 Mar; 5(0 1): S122–S133.
- 64. Maes A, Verschaeve L.**
Genetic damage in humans exposed to extremely low frequency electromagnetic fields.
Arch Toxicol. 2016 Oct;90(10):2337–48
- 65. Talbott EO, Xu X, Youk AO, Rager JR, Stragand JA, Malek AM.**
Risk of leukemia as a result of community exposure to gasoline vapors: a follow–up study
Environ Res. 2011 May;111(4):597–602

- 66. Cheng H, Sathiakumar N, Graff J, Matthews R, Delzell E.**
1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships.
Chem Biol Interact. 2007 Mar 20;166(1-3):15-24
- 67. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, et al.**
Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium.
Int J Cancer. 2014 Nov 1;135(9):2157-72
- 68. Jenny N. Poynter, Michaela Richardson, Michelle Roesler, Cindy K. Blair, Betsy Hirsch, Phuong Nguyen, et al.**
Chemical Exposures and Risk of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in a Population-Based Study
Int J Cancer. 2017 Jan 1; 140(1): 23-33.
- 69. Babushok DV, Bessler M, Olson TS.**
Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults.
Leuk Lymphoma. 2016;57(3):520-36
- 70. SK Magu, AK Malviya.**
Fatal Cerebral Leucostasis in Acute Leukaemia with Hyperleucocytosis
Med J Armed Forces India. 2006 Apr; 62(2): 192-193.
- 71. Francisconi CF, Caldas RJ, Oliveira Martins LJ, Fischer Rubira CM, da Silva Santos PS.**
Leukemic Oral Manifestations and their Management.
Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(3):911-5
- 72. Crespo-Solís E.**
Thrombosis and acute leukemia.
Hematology. 2012 Apr;17 Suppl 1:S169-73.
- 73. Sylvie Castaigne.**
Service d'hématologie et oncologie, centre hospitalier de Versailles. Page(s): 80-96
Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques Volume 10, numéro 1, Janvier-Février 2004

- 74. V Buga Corbu, A Glúck, C Arion.**
Actual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children
J Med Life. 2014 Jun 15; 7(2): 291-295
- 75. Imane Tlamçani, Salma Benjelloun, Ghita Yahyaoui, et Moncef Hassani Amrani.**
Leucémie aigüe érythroblastique: à propos de sept observations
Pan Afr Med J. 2014; 18: 61.
- 76. Yourno J, Burkart P, Mastropaolo W, Lizzi F, Tartaglia A.**
Monocyte nonspecific esterase. Enzymologic characterization of a neutral serine esterase associated with myeloid cells.
J Histochem Cytochem. 1986 Jun;34(6):727-33
- 77. J J M van Dongen, L Lhermitte, S Böttcher, J Almeida, V H J van der Velden, J Flores-Montero, et al.**
EuroFlow antibody panels for standardized *n*-dimensional flow cytometric immunophenotyping of normal, reactive and malignant leukocytes
Leukemia. 2012 Sep; 26(9): 1908-1975.
- 78. Alan Pomerantz, Sergio Rodriguez-Rodriguez, Roberta Demichelis-Gomez, Georgina Barrera-Lumbreras, Olga Barrales-Benitez, Xavier Lopez-Karpovitch, et al.** Mixed-phenotype acute leukemia: suboptimal treatment when the 2008/2016 WHO classification is used
Blood Res. 2016 Dec; 51(4): 233-241
- 79. Lodé L, Avet-Loiseau H.**
Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes
Hématologie, 13-000-K-10, 2007
- 80. Lydvine R.**
Epidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010.
Sciences pharmaceutiques. 2011. <Dumas-00593286>
- 81. PDQ Cancer Information Summaries.**
Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)
Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002

- 82. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD.**
The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms.
Blood. 2002 Oct 1;100(7):2292–302.
- 83. C. Cameron Yin, MD, PhD, L. Jeffrey Medeiros, MD, and Carlos E. Bueso–Ramos, MD, PhD.**
Recent Advances in the Diagnosis and Classification of Myeloid Neoplasms – Comments
on the 2008 WHO Classification
Int J Lab Hematol. 2010 Oct; 32(5): 461–476.
- 84. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.**
The 2016 revision to the World Health Organization classification
of myeloid neoplasms and acute leukemia.
Blood. 2016 May 19;127(20):2391–405
- 85. Liersch R, Müller–Tidow C, Berdel WE, Krug U.**
Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults—biological significance and
clinical use.
Br J Haematol. 2014 Apr;165(1):17–38.
- 86. Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum,
Thomas Büchner, et al.**
Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an
international expert panel
Blood. 2017 Jan 26; 129(4): 424–447
- 87. Naval Daver, MD, Jorge Cortes, MD, Hagop Kantarjian, MD, and Farhad Ravandi, MD.**
Acute myeloid leukemia: advancing clinical trials and promising therapeutics
Expert Rev Hematol. 2016 May; 9(5): 433–445.
- 88. Hervé Dombret and Claude Gardin.**
An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia
Blood. 2016 Jan 7; 127(1): 53–61.
- 89. Takami A.**
Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia.
Int J Hematol. 2018 Jan 27.

- 90. Maurizio Gianni, Maddalena Fratelli, Marco Bolis, Mami Kurosaki, Adriana Zanetti, Gabriela Paroni, et al.**
RAR α 2 and PML–RAR similarities in the control of basal and retinoic acid induced myeloid maturation of acute myeloid leukemia cells
(Oncotarget. 2017 Jun 6; 8(23): 37041–37060.
- 91. Lo–Coco F, Cicconi L, Breccia M.**
Current standard treatment of adult acute promyelocytic leukaemia.
Br J Haematol. 2016 Mar;172(6):841–54.
- 92. Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN.**
Clinical presentation of acute myeloid leukaemia – A decade–long institutional follow–up.
J Pak Med Assoc. 2017 Dec;67(12):1837–1842.
- 93. M.F.N. Rego, G.S. Pinheiro, K. Metze and I. Lorand–Metze.**
Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil
Braz J Med Biol Res, March 2003, Volume 36(3) 331–337
- 94. Schnegg–Kaufmann A, Feller A, Baldomero H, Rovo A, Manz MG, Gregor M, et al.**
Improvement of relative survival in elderly patients with acute myeloid leukaemia emerging from population–based cancer registries in Switzerland between 2001 and 2013.
Cancer Epidemiol. 2018 Feb;52:55–62.
- 95. A Smith, D Howell, R Patmore, A Jack, and E Roman.**
Incidence of haematological malignancy by sub–type: a report from the Haematological Malignancy Research Network
Br J Cancer. 2011 Nov 22; 105(11): 1684–1692
- 96. Andrea Christine Shysh, Leonard Tu Nguyen, Maggie Guo, Marcus Vaska, Christopher Naugler, and Fariborz Rashid–Kolvar.**
The incidence of acute myeloid leukemia in Calgary, Alberta, Canada: a retrospective cohort study
BMC Public Health. 2018; 18: 94

97. **N. Braham-Jmili H, Sendi-Senana, S Labiadh, Ben Abdelali, Ben Abdelaziz, Khelif, et al.**
Caractéristiques hématologiques et classification FAB et OMS de 153 cas de leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie
Ann Biol Clin 2006 ; 64 (5) : 457-65
98. **Asif N, Hassan K.**
Acute Myeloid Leukemia amongst Adults.
JIMDC 2013; 2: 58-63.
99. **Ghosh S, Shinde SC, Kumaran GS, Sapre RS, Dhond SR, Badrinath Y, et al.** Haematologic and immunophenotypic profile of acute myeloid leukemia: an experience of Tata Memorial Hospital.
Indian J Cancer. 2003 Apr-Jun;40(2):71-6
100. **Chin Yuet Meng, Puteri J. Noor, Azli Ismail, Mohd Fadly Md Ahid, and Zubaidah Zakaria.**
Cytogenetic Profile of *de novo* Acute Myeloid Leukemia Patients in Malaysia
Int J Biomed Sci. 2013 Mar; 9(1): 26-32
101. **Cheng Y, Wang Y, Wang H, Chen Z, Lou J, Xu H, et al.**
Cytogenetic profile of *de novo* acute myeloid leukemia: a study based on 1432 patients in a single institution of China.
Leukemia. 2009 Oct;23(10):1801-6. 10.1038/leu.2009.107. Epub 2009 May 28.
102. **Enjeti AK, Tien SL, Sivaswaren CR.**
Cytogenetic abnormalities in *de novo* acute myeloid leukemia in adults: relation to morphology, age, sex and ethnicity – a single center study from Singapore.
Hematol J. 2004;5(5):419-25.
103. **Paulsson K, Johansson B.**
Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes.
Pathol Biol. 2007 Feb;55(1):37-48.
104. **Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Mrózek K, Volinia S, Blachly JS, Nicolet D, et al.**
Mutational Landscape and Gene Expression Patterns in Adult Acute Myeloid Leukemias with Monosomy 7 as a Sole Abnormality
Cancer Res. 2017 Jan 1;77(1):207-218.

- 105. Kuriyama K, Tomonaga M, Kobayashi T, Takeuchi J, Ohshima T, Furusawa S, et al.**
Morphological diagnoses of the Japan adult leukemia study group acute myeloid leukemia protocols: central review
Int J Hematol. 2001 Jan;73(1):93-9.
- 106. Moe Wakui, Kazutaka Kuriyama, Yasushi Miyazaki, Tomoko Hata, Masafumi Taniwaki, Shigeki Ohtake, et al.**
Diagnosis of acute myeloid leukemia according to the WHO classification in the Japan Adult Leukemia Study Group AML-97 protocol
Int J Hematol. 2008; 87(2): 144-151

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال بآذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

الجوانب الخلوية الوراثية للوكيميا النخاعية الحادة: تجربة قسم الوراثة التابع للمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/09/24

من طرف

السيدة **كنزة الحضري**

المزودة في 14 فبراير 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الوكيميا النخاعية الحادة - الخلل الصبغي - الخريطة الصبغية - التهجين الموضعي المتألق -
قسم الوراثة - المستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش.

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

ن. أبوساير

السيدة

أستاذة مبرزة في علم الوراثة

م. آيت عمور

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

خ. هواش

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الدم

الحكام