



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE Abdelhamid Ibn Badis

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée

Mémoire de fin d'études

Présentée par : **Kherbiche Naima**

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Génétique fondamentale et appliquée

Thème

La leucémie lymphoblastique aigue

Président : **Mr. CHIBANI Abdlewaheb** Professeur Université Mostaganem

Examinatrice : **Mr. BOUZNAD Ahcen** MCB Université Mostaganem

Promoteur : **Mr. GUEDOUAR Youcef** MCA Université Mostaganem

Année universitaire : 2020-2021



REMERCIEMENT

*Tout d'abord, je voudrais remercier **DIEU** de nous avoir donné la
Force, le courage, la patience et la santé pour faire ce
travail.*

J'adresse nos vifs remerciements à notre encadreur

***Mr. GUEDOUAR. Y** pour son aide qu'il je a apportée et ses précieux
conseils.*

*Mes respectueux remerciements vont à tous les membres du jury : **Mr. CHIBANIA,**
Mr. BOUZNAD. L, qui a l'honneur de juger notre travail.*

*Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui ont
contribué à ma formation tout au long de la période académique, en particulier nos
professeurs du département de biologie en particulier : **Mr. CHIBANI, MS***

KADDEM, M^{me}.DALLACHE, M^{me}.ABASSANE.

*Mes derniers remerciements, et en aucun cas des moindres, à remercier tous ceux qui
ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, sans oublier ma sœur
KHERBICHE.K, qui m'a aidée à le faire.*



Dédicace

Je dédie le fruit de mes efforts à

*Mes chers parents, **chère mère et bon père,***

*Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs
encouragements.*

*A mon affectueux mari "**Mohamed**" qui a illuminé mon
chemin*

*Et à la famille de mon mari, que Dieu les protège du mal du
monde*

*A mes frères (**Abdelkader, Marwan, Sofiane, Abd al-
Rahman**)*

*A mes soeurs(**Fatima, Kheira, Hanan, Souad**)*

*Aux poussins de la famille (**Karim, Abir, Youssef Abdel-Jalil,
Abd-illah, Mohamed, Nour el-Huda, Loujain**)*

*A mon amie (**HananKeddar**) et mes collègues de M2 GFA
promos 2020-2021*

La leucémie aiguë lymphoblastique est associée à la propagation incontrôlée de lymphoblastes envahissant la moelle osseuse. Il en résulte une reproduction clonale de progéniteurs hématopoïétiques, qui deviennent incapables de se différencier en cellules matures.

La classification morphologique du groupe FAB distingue trois types de LAL en fonction de la taille des cellules, du cytoplasme, des noyaux, du cytoplasme basal et de la présence de vacuoles. L'expression altérée, par les cellules leucémiques, d'antigènes membranaires ou intracytoplasmiques regroupés dans un « CD » permet de déterminer si les lymphocytes appartiennent à la lignée B ou T et de déterminer le stade de leur différenciation.

L'objectif de ce test est d'étudier d'éventuelles anomalies chromosomiques qui permettent de déterminer le type de leucémie. L'étude des cellules blastiques est réalisée systématiquement car elle est à la base de la classification OMS 2016 pour ALL-B. Le caryotypage est réalisé sur des cellules blastiques myéloïdes, ce qui permet de rechercher des anomalies quantitatives et qualitatives des chromosomes.

Au moins deux cellules pour confirmer le même chromosome supplémentaire ou la même anomalie structurelle. Au moins 3 cellules pour confirmer la perte du même chromosome. Il est également possible d'utiliser les sondes de fusion BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 et TCF3-PBX1. De plus, les sondes RUNX1-RUNX1T1 peuvent détecter des amplifications chromosomiques dans le chromosome 21. La FISH peut également confirmer un caryotype de type hyperploïdie en attachant les sondes au centromère.

Concernant le traitement de cette maladie, le but est de réduire le nombre de cellules leucémiques pouvant persister chez les patients en état de rémission. La greffe de cellules souches n'est utilisée que dans certains cas de LAL à risque de rechute. La greffe implique souvent l'administration d'une chimiothérapie associée à une radiothérapie, suivie d'une greffe de cellules souches provenant d'un donneur.

Mots clés : Le sang, La Leucémie et La Leucémie Lymphoblastique Aigüe.

Acute lymphoblastic leukemia is associated with the uncontrolled spread of lymphoblasts invading the bone marrow. This results in clonal reproduction of hematopoietic progenitors, which become unable to differentiate into mature cells.

The morphological classification of the FAB group distinguishes three types of ALL based on cell size, cytoplasm, nuclei, basal cytoplasm and the presence of vacuoles. The altered expression, by leukemia cells, of membranous or intracytoplasmic antigens grouped together in a “CD” makes it possible to determine whether the lymphocytes belong to the B or T line and to determine the stage of their differentiation.

The purpose of this test is to investigate possible chromosomal abnormalities that can determine the type of leukemia. The study of blast cells is carried out systematically because it is the basis of the WHO 2016 classification for ALL-B. Karyotyping is performed on myeloid blast cells, which makes it possible to search for quantitative and qualitative abnormalities of the chromosomes.

At least two cells to confirm the same extra chromosome or the same structural abnormality. At least 3 cells to confirm the loss of the same chromosome. It is also possible to use the BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 and TCF3-PBX1 fusion probes. In addition, RUNX1-RUNX1T1 probes can detect chromosomal amplifications in chromosome 21. FISH can also confirm a hyperploidy-like karyotype by attaching the probes to the centromere.

Regarding the treatment of this disease, the aim is to reduce the number of leukemia cells that may persist in patients in a state of remission. Stem cell transplantation is only used in certain cases of ALL at risk of relapse. The transplant often involves the administration of chemotherapy combined with radiation therapy, followed by a transplant of stem cells from a donor.

Keywords: Blood, Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia.

يرتبط سرطان الدم الليمفاوي الحاد بالانتشار غير المنضبط للأرومات اللمفاوية التي تغزو نخاع العظم. ينتج عن هذا التكاثر النسيلي للأسلاف المكونة للدم ، والتي تصبح غير قادرة على التمايز إلى خلايا ناضجة

بناءً على حجم الخلية ، السيتوبلازم ، النوى ، السيتوبلازم ALL ثلاثة أنواع من FAB يميز التصنيف المورفولوجي لمجموعة القاعدية ووجود الفجوات. إن التعبير المتغير ، بواسطة خلايا سرطان الدم ، عن مستضدات غشائية أو داخل الهيولى مجمعة معاً في وتحديد مرحلة تمايزها T أو B "قرص مضغوط" يجعل من الممكن تحديد ما إذا كانت الخلايا الليمفاوية تنتمي إلى الخط

الغرض من هذا الاختبار هو فحص التشوهات الصبغية المحتملة التي يمكن أن تحدد نوع سرطان الدم. يتم إجراء دراسة خلايا يتم إجراء التتميط النووي على خلايا الانفجار ALL-B. الانفجار بشكل منهجي لأنها أساس تصنيف منظمة الصحة العالمية 2016 لـ النخاعي ، مما يجعل من الممكن البحث عن التشوهات الكمية والنوعية للكروموسومات

خليتان على الأقل لتأكيد نفس الكروموسوم الإضافي أو نفس الشذوذ البنيوي. 3 خلايا على الأقل لتأكيد فقدان نفس الكروموسوم. من بالإضافة إلى ذلك ، يمكن TCF3-PBX1 و ETV6-RUNX1 و BCR-ABL1 الممكن أيضاً استخدام مجسات الاندماج أيضاً تأكيد النمط FISH الكشف عن تضخمات الكروموسومات في الكروموسوم 21. يمكن لـ RUNX1-RUNX1T1 لمجسات النووي الشبيه بفرط الصبغيات عن طريق ربط المجسات بالسنترومير

فيما يتعلق بعلاج هذا المرض ، فإن الهدف هو تقليل عدد خلايا سرطان الدم التي قد تستمر في المرضى في حالة مغفرة. يتم استخدام المعرضين لخطر الانتكاس. غالباً ما تتضمن عملية الزرع إدارة العلاج ALL زرع الخلايا الجذعية فقط في حالات معينة من الكيميائي جنباً إلى جنب مع العلاج الإشعاعي ، متبوعاً بزرع الخلايا الجذعية من متبرع

الكلمات المفتاحية: الدم ، اللوكيميا وسرطان الدم الليمفاوي الحاد

Sommaire

❖ Dédicace	
❖ Remerciement	
❖ Résumé	
❖ Liste des abréviations	
❖ Liste des figures	
❖ Liste des tableaux	
❖ Introduction	1

Chapitre 1

1	Le sang normal :	2
1.1	Composition biologique du sang humain :	2
1.1.1	Le plasma :	2
1.1.2	Éléments figurés	4
1.1.3	Les globules rouges (érythrocytes ou hématies) :	4
1.1.4	Les globules blancs (leucocytes) :	5
1.1.5	Plaquettes :	12
2	Le sang pathologique :	13
3	La leucémie :	15
4	Les différents types de leucémie :	16
5	La leucémie lymphoblastique aiguë :	17
6	Physiopathologie de la maladie :	18
6.1	Les signes cliniques :	18
6.2	Signes de l'insuffisance médullaire :	18
6.2.1	Anémie :	18
6.2.2	Neutropénie :	19
6.2.3	Thrombopénie :	19
6.3	Signes de l'infiltration tumorale :	19
7	Diagnostic biologiques et examens complémentaires :	19

7.1	Les étapes du diagnostic :.....	19
7.1.1	La présentation clinique :	19
7.2	Le diagnostic biologique :.....	20
7.2.1	Le prélèvement sanguin :	20
7.2.2	Le myélogramme :	21
7.2.3	Biopsie ostéo-médullaire :.....	22
7.2.4	Ponction lombaire :.....	22
7.2.5	Bilan métabolique :.....	23
7.2.6	L'immunophénotypage des blastes :.....	23
7.3	Diagnostic cytologique :.....	24
7.3.1	Aspect cytologique :.....	25
7.3.2	Cytochimie :	25
7.3.3	Cytogénétique :.....	26

Chapitre 2

8	Classification :.....	27
8.1	Classification morphologique :.....	27
8.2	Classification immunologique :.....	28
8.3	Classification cytogénétique :.....	31
8.3.1	Les analyses de cytogénétique :.....	31
9	Anomalies génétiques retrouvées dans les LAL :.....	33
9.1	Biomarqueurs de classification dans les LAL-B :.....	34
9.1.1	Biomarqueurs génétiques de bon pronostic.....	35
9.1.2	Biomarqueurs génétiques de mauvais pronostic :.....	35
9.1.3	Biomarqueurs génétiques de pronostic intermédiaire.....	38
9.1.4	Autres biomarqueurs génétiques émergents des LAL-B :	38
	Biomarqueurs de classification dans les LAL-T :.....	41
9.2	Délétions récurrentes dans les LAL :.....	42
10	Facteurs Pronostiques :	47
10.1	Facteurs pronostiques liés au malade chez l'enfant :.....	48
10.2	Facteurs pronostiques liés au malade chez l'adulte :.....	48
10.3	Facteurs pronostiques liés à la maladie :.....	48
10.3.1	Facteurs biologiques :	48
10.3.2	Facteurs cliniques :	49

10.3.3	Facteurs immunphénotypiques :	49
10.3.4	Facteurs cytogénétiques :	49
11	Les techniques a leucémie lymphoblastique aigue	50
11.1	Matériaux utilisés:.....	50
11.2	Méthodes :.....	50
11.2.1	Le caryotype :	50
11.2.2	La FISH :	53

❖ Conclusion

❖ Référence bibliographique

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AEG	Allgemeine Elektrizitäts-Gesellschaft
AFF1	AF4/FMR2 Family Member 1
Ag	Antigène
Anti-CD	Anti- Cluster de differentiation
ATP	Adénosine-Triphosphate
BCR-ABL	Breakpoint cluster regions- Abelson proto oncogene 1
CD	Cluster de differentiation
CHU	Centre Hospitalo-universitaire
CMF	Cytométrie en flux
CNA	Anomalie du nombre de copies
EBV	Epstein bar virus
EGIL	European Group for the Immunological characterization of Leukemias
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
ETP	Early T precursor
ETV	ets variant 6
FAB	French-American- British
FISH	hybridation in situ en fluorescence
FITC	fluorescein isothiocyanate
GR	Lesglobulesrouges
GTG	Giemsa Trypsin Giemsa
GTL	Giemsa TrypsinLeishman
GY	Grays
Hb	Hemoglobin
HDAC 3	histonedéacétylase 3
HHV6	Human Herpesvirus – 6
HTLV1	human T cellleukemia / lymphoma virus type 1

HLA	Human leukocyteantigen
IAMP21	Amplification intrachromosomique du chromosome 21
Ig	Immunoglobulines
IGH	Immunoglobulinheavy
IKZF1	IKAROS Family Zinc Finger 1
IKZF2	IKAROS Family Zinc Finger 2
IL	Interleukine
IT	Intrathécale
LA	Leucémie aiguë
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myélobastique
LCR	liquide céphalo-rachidien
LEF1	Lymphoid enhancer-binding factor-1
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LMC	leucémie myéloïde chronique
KMT2A	Lysine Methyltransferase 2A
Mb	Mégabase
MLL	Mixed-lineageleukemia
MO	Moelle osseuse
N-CoR	nuclearreceptorcorepressor
ORL	Otorhinolaryngologie
OMS	Organisation mondiale de la santé
Ph	Chromosome Philadelphie
PI3K	phosphoinositide 3 – kinase
PL	Ponction lombaire
PLQ	Plaquettes
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
P53	Tumorprotein 53
RC	Rémission complète
RHG	Reverse Heat Giemsa

RT-PCR	Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction
RUNX1- RUNX1T1	Runt-related transcription factor 1 translocated to 1
SAHA	Suberoylanilid Hydroxamic Acid
sIg	immunoglobulines de surface
SNC	signes méningé
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TCF3-HLF	Transcription Factor 3-Hepatic Leukemia Factor
TdT	désoxynucléotidyl transférase terminale
TK	Tyrosine Kinase
TSLP	lymphopoïétine stromale thymique
VCR	Vincristine
WNT	Wingless-typ
6MP	6-Mercaptopurine (Purinethol)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 :	Composition du sang	03
Figure 2:	Schéma des éléments figurés dans le sang	04
Figure 3 :	Image des globules rouges	04
Figure 4 :	Les neutrophiles	06
Figure 5 :	L'éosinophile	06
Figure 6 :	Basophile	09
Figure 7 :	Lymphocyte	09
Figure 8 :	Monocytes	11
Figure 9 :	Schéma de la différenciation myéloïde et lymphoïde	11
Figure 10:	Développement des cellules sanguines.....	15
Figure 11 :	Les différents types de leucémie	17
Figure 12 :	Différent aspects de lymphoblastes dans le sang	21
Figure 13 :	Lymphoblaste médullaires	22
Figure 14 :	Composition d'un myélogramme normal.....	22
Figure 15 :	Schéma de la réalisation d'une PL.....	23
Figure 16 :	Blaste lymphoïde (droite) et blaste myéloïde (gauche).....	25
Figure 17 :	Blaste myéloïdes mis en évidence par la coloration marron de la myéloperoxydase	26
Figure 18 :	Fréquence des anomalies chromosomiques primaires chez les enfants et les adultes atteints de LAL-B	34
Figure 19 :	Gènes impliqués dans des anomalies chromosomiques récurrentes au sein des LAL (particulièrement LAL-B).....	43
Figure 20 :	Etapas du caryotype	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Formule sanguine.....	12
Tableau 2 :	Classification de l'EGIL.....	24
Tableau 3 :	Classification FAB (French-American-British) des LAL.....	27
Tableau 4 :	Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastique (LAL) chez l'adulte	29
Tableau 5 :	Classification immunologique des LAL-B chez l'enfant.....	30
Tableau 6 :	Classification immunologique des LAL-T chez l'enfant.....	30
Tableau 7 :	Les outils et les solutions utilisées dans les analyses de cytogénétique.....	51
Tableau 8 :	Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des LAL-B au diagnostic.....	54



Introduction

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont caractérisées par la présence au niveau de la moelle et du sang, de cellules immatures appelées blastes lymphoïdes. Les blastes lymphoïdes normaux existent en petites quantités dans la moelle osseuse et ont pour but de " mûrir " et de donner des cellules matures retrouvées dans le sang périphérique.

La moelle osseuse produit les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes. Les cellules qui sont dans cette moelle "mûrissent" pour donner des globules blancs matures. Parmi ceux-ci se trouvent les lymphoblastes qui vont mûrir et donner les lymphocytes que l'on retrouve dans la moelle et dans le sang. Ils ont un rôle immunitaire.

Certaines modifications des gènes et des chromosomes des cellules de la moelle peuvent provoquer un dérèglement des cellules entraînant une multiplication exagérée des lymphoblastes. Le tout aboutit à la formation d'un clone de lymphoblastes tous identiques et ne pouvant se transformer en lymphocytes.

Dans une LAL les blastes bloqués dans leur maturation peuvent suivre deux voies :

Les blastes prolifèrent de façon exagérée ; Les blastes ne meurent plus et s'accumulent dans la moelle puis dans le sang. Il s'en suit une anémie, une diminution du nombre de plaquettes et des globules blancs normaux.

Les LAL sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte : 75 % environ des cas rapportés surviennent chez des patients de moins de 18 ans avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans. LaLAL peut être constituée de lymphoblastes de type T ou de type B, la classification des types de cellules est importante puisqu'elle aide à déterminer le meilleur traitement à appliquer dans chaque type de leucémie. D'autres marqueurs sur les lymphoblastes peuvent être détectés avec l'immunophénotypage.

La plupart des patients peuvent se sentir fatigués et avoir un teint pâle à cause de l'anémie. Il peut y avoir des signes de saignements (des petits points rouges sur la peau appelés pétéchies ou encore des hématomes) à cause du manque de plaquettes et de la fièvre. Les lymphoblastes peuvent s'accumuler dans le système lymphatique, et des ganglions peuvent apparaître.

L'examen de la formule numération sanguine au microscope peut montrer la présence des lymphoblastes dans le sang. L'examen microscopique de la moelle (myélogramme) est essentiel et permet de poser le diagnostic, en confirmant la présence des cellules leucémiques (blastes). Les cellules de la moelle sont étudiées pour déterminer la forme des chromosomes (examen cytogénétique), l'immunophénotypage, ainsi que d'autres études spécialisées, si besoin. Les anomalies du phénotype et des chromosomes sont des éléments très importants dans l'approche du traitement et pour déterminer l'intensité des chimiothérapies à employer.

Chapitre 1



Etude

Bibliographique

1 Le sang normal :

Le sang est un tissu vivant [paubel.Pet al, 1999], qui distribue aux cellules du corps humain tout ce dont elles ont besoin pour y maintenir la vie: oxygène, nutriments, électrolytes, hormones, vitamines et substances nécessaires à la protection contre les maladies. Il débarrasse aussi le corps de la chaleur et de ses différents déchets comme il sert également à amener aux tissus les cellules et les molécules du système immunitaire, et à diffuser les hormones dans tout l'organisme. Il représente environ 8% du poids corporel. Le volume sanguin chez un homme adulte est de 5 à 6 litres et de 4 à 5 litres chez la femme, [paubel.P et al, 1999].

Généralement, on imagine que le sang est rouge parce qu'il contient des globules rouges. Mais au contraire cela revient à se demander pourquoi les globules rouges sont rouges ?

Les globules rouges sont constitués d'hémoglobine qui est un pigment rouge lorsqu'il est soumis à la lumière blanche renvoie seulement des photons dont la longueur d'onde est le rouge. L'hémoglobine est constituée de fer et d'oxygène : le fer associé à l'oxygène crée de l'oxyhémoglobine, qui donne la couleur rouge au sang, [paubel.P et al, 1999].

Le sang régularise le PH au moyen du système tampons ; il règle aussi la température corporelle grâce aux propriétés d'absorption de chaleur et de refroidissement de son contenu aqueux de plus, le surplus de chaleur corporelle est transporté par le sang jusqu'à la peau d'où il est éliminé dans l'environnement, [paubel.Pet al, 1999].

1.1 Composition biologique du sang humain :

Le sang humain est constitué d'un liquide, appelé plasma, dans lequel se trouvent des : globules rouges (érythrocytes ou hématies), globules blancs (ou leucocytes) et plaquettes ces dernières se déposent au fond de l'éprouvette en formant un dense culot rouge, [Tanner.Get al, 1995].

1.1.1 Le plasma :

C'est un liquide plutôt transparent et de couleur jaune clair, Composé à 90% d'eau, il contient une grande variété de solutés : (**fig1**)

- ❖ Des sels inorganiques ou électrolytes.
- ❖ De nombreuses protéines aux fonctions multiples, anti infectieuses (telles les immunoglobuline sou anticorps), antihémorragiques (comme le fibrinogène, qui est un facteur de coagulation).
- ❖ Glucose.
- ❖ Lipides.

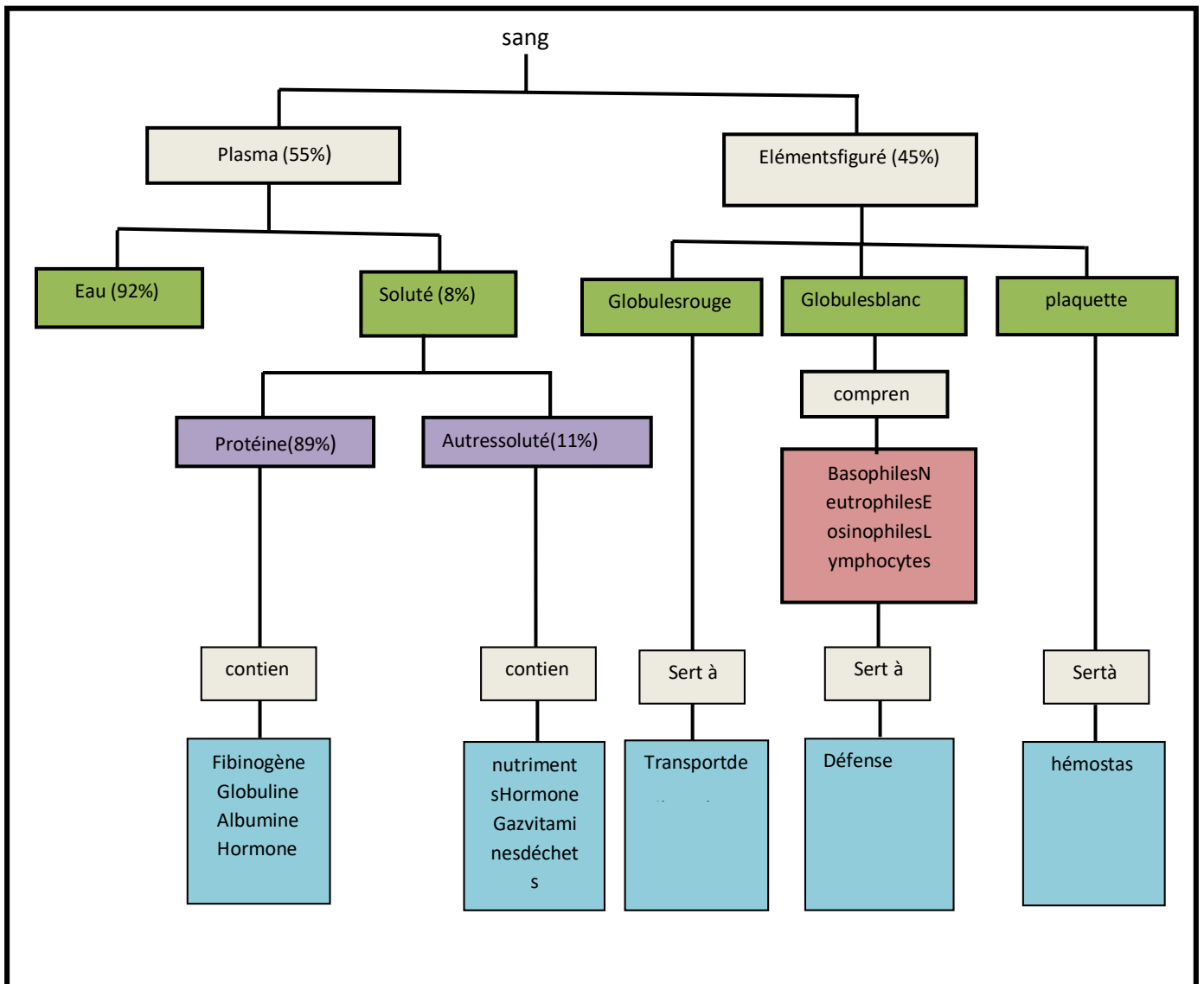


Figure 01 : Composition du Sang [Bongiovanni.M ,2006]

1.1.2 Eléments figurés

Trois types de cellules sont en suspension dans le plasma sanguin (fig1,2).

- ❖ Les globules rouges : dont la fonction consiste à transporter l'oxygène des poumons vers les tissus, ainsi que le dioxyde de carbone des tissus aux poumons.
- ❖ Les globules blancs : constituent un des moyens de défense de l'organisme contre les agents infectieux.
- ❖ Les plaquettes : jouent un rôle dans la coagulation du sang.

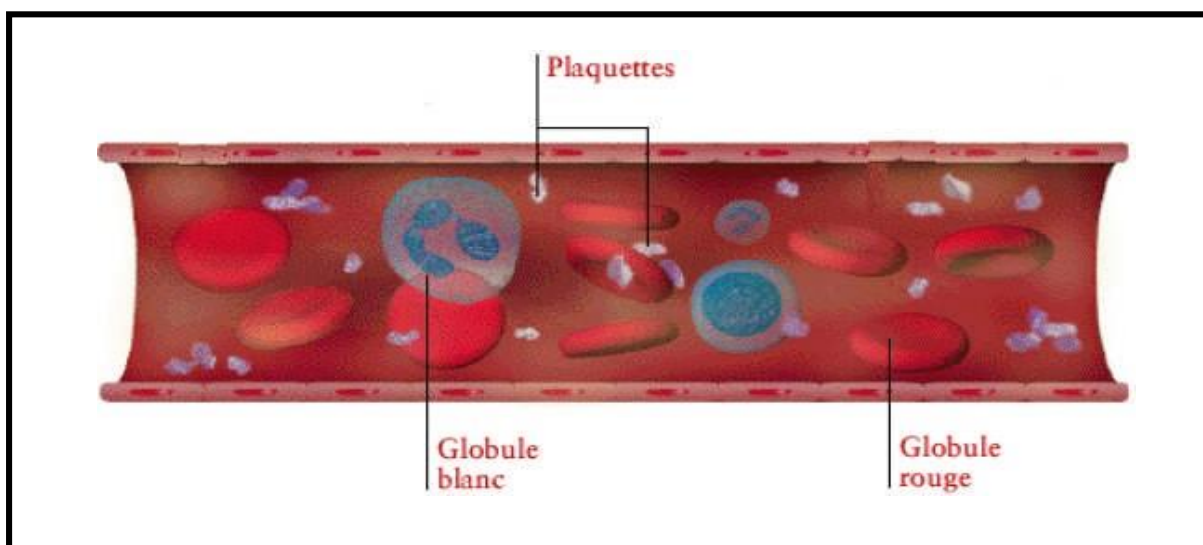


Figure 02 : schéma des éléments figurés dans le sang [Bongiovanni.M ,2006]

1.1.3 Les globules rouges (érythrocytes ou hématies) :

A raison de $(4\text{ à }6) \cdot 10^6$ unités par mm^3 de sang et constituent le principal facteur de la viscosité du sang.

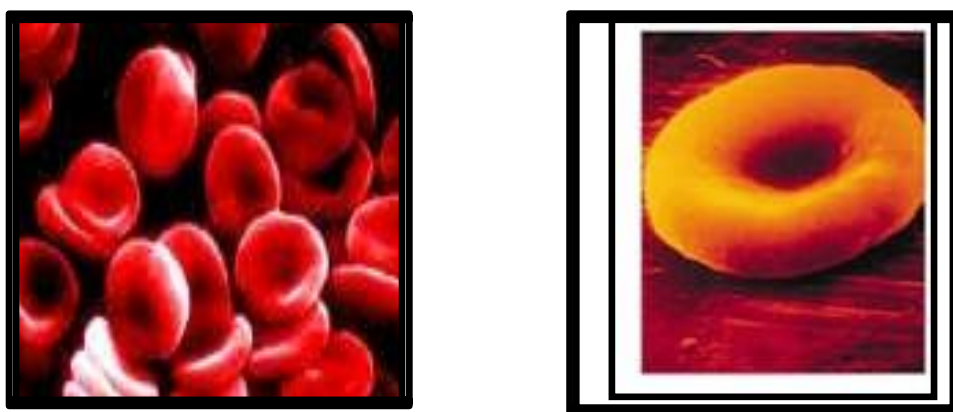


Figure3 : Image des globules rouges. [Brostoff.R ,1997]

Les érythrocytes ont la forme de petits disques biconcaves de 6 à 8 μm de diamètre plus mince en leurs centres qu'à leurs extrémités, et sont anucléés. Leur durée de vie est de 100 à 120 jours. À leur mort, ils se fragmentent et sont éliminés de la circulation sanguine par les macrophages. (fig. 03)

Les érythrocytes sont fabriqués dans la moelle osseuse rouge, principalement dans les côtes, les vertèbres, le corps du sternum et le bassin, où se trouvent les hémocytoblastes, c'est à dire les cellules souches qui peuvent donner naissance à n'importe quel type de cellule sanguine. Si les tissus ne reçoivent pas assez d'oxygène, le rein sécrète une hormone appelée érythropoïétine qui stimule la production d'érythrocytes dans la moelle osseuse. Inversement, un apport d'oxygène excessif réduira la sécrétion d'érythropoïétine et ralentira la production d'érythrocytes

1.1.4 Les globules blancs (leucocytes) :

Au nombre de $(4 \text{ à } 11) \cdot 10^3$ par mm^3 de sang. Ils ont des noyaux, des organites et jouent un rôle crucial dans la lutte de l'organisme contre les maladies causées par des virus, bactéries, parasites et cellules tumorales.

À chaque fois que les leucocytes sont mobilisés, l'organisme accélère leur production et peut en doubler le nombre en quelques heures.

On distingue 2 types principaux de leucocytes, qui se différencient par des critères structuraux : [Brostoff.R ,1997]

- ❖ Les "*polynucléaires*" qui paraissent avoir plusieurs noyaux. Il s'agit en fait de noyaux multilobés.
- ❖ Les "*mononucléaires*" qui comprennent deux types de cellules totalement différentes : les lymphocytes, support de l'immunité et de la mémoire immunitaire, et les monocytes sont des cellules macrophagiques circulantes.

1.1.5 Les polynucléaires :

1.1.5.1.1 Les neutrophiles :

Sont les leucocytes sanguins les plus abondants ils ont une taille moyenne (de 10 à 14 μm), leur noyau est de 2 à 5 lobes avec une chromatine assez dense, et leur cytoplasme abondant contient de fines granulations qui prennent une couleur marron. (fig 04)

Ils représentent 60 à 65% des leucocytes sanguins, soit un taux moyen chez l'adulte de 2400 à 7000 polynucléaires neutrophiles par mm^3 de sang.

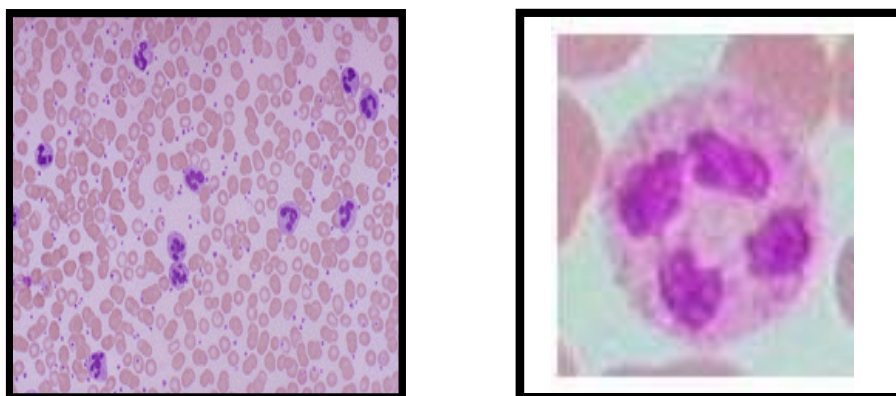


Figure4: Les neutrophiles [Brostoff.R ,1997]

1.1.5.1.2 Eosinophiles :

Le polynucléaire éosinophile est aisément reconnaissable sur frottis sanguin. C'est une cellule de taille moyenne (10 à 14 μm), comportant un noyau à 2 lobes réunis par un pont chromatinien. Ils représentent 1 à 3% des leucocytes sanguins soit en valeur absolue de 40 à 300 par mm^3 leur durée de vie moyenne est de 3 à 8 jours. (**fig. 5**)

Ils interviennent dans les défenses immunitaires par leur pouvoir phagocytaire et certaines substances contenues dans leurs granules.

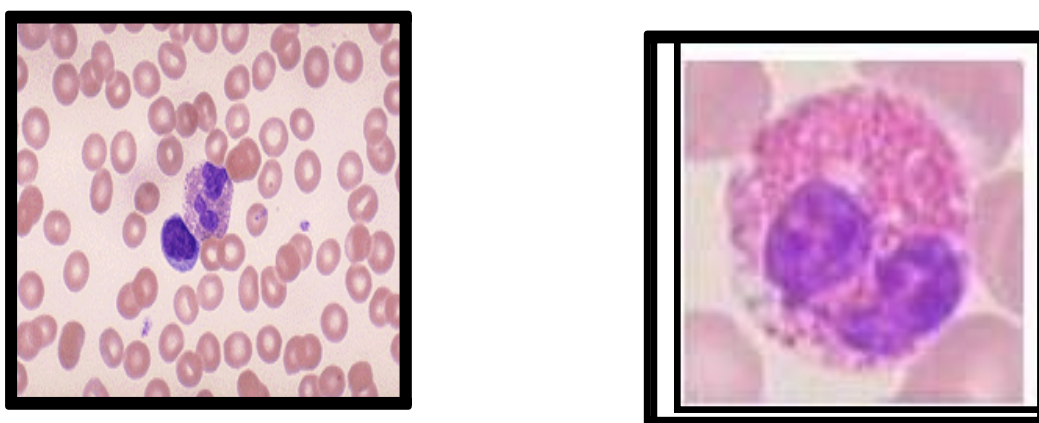


Figure 5 : l'éosinophile. [Brostoff.R ,1997]

1.1.5.1.3 Basophiles

Les polynucléaires basophiles ont un noyau assez volumineux. Ils ont un diamètre de 10 à 14 μm . Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux.

Ils représentent moins de 1% des leucocytes sanguins. Il y a donc moins de 40 polynucléaires basophiles par mm^3 de sang, (**fig6**).

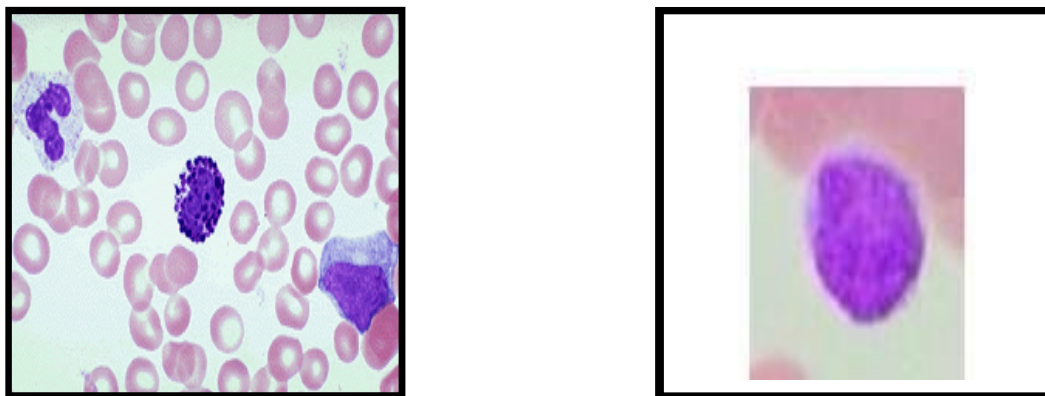


Figure6: Basophile. [Brostoff.R ,1997]

1.1.5.2 Mononucléaires :

Dépouvus de granulation visible, ils diffèrent d'un point de vue fonctionnel des polynucléaires. Il en existe deux types :

1.1.5.2.1 Lymphocytes :

Les deuxièmes plus nombreux des leucocytes, ils ont une taille variable de 10 à 15 μm de diamètre. On distingue parfois les petits lymphocytes qui ont le diamètre d'un globule rouge. Les lymphocytes représentent 20 à 40% des leucocytes sanguins chez l'adulte. Il y a donc entre 800 et 4000 lymphocytes par mm^3 chez l'adulte. (**fig 7**)

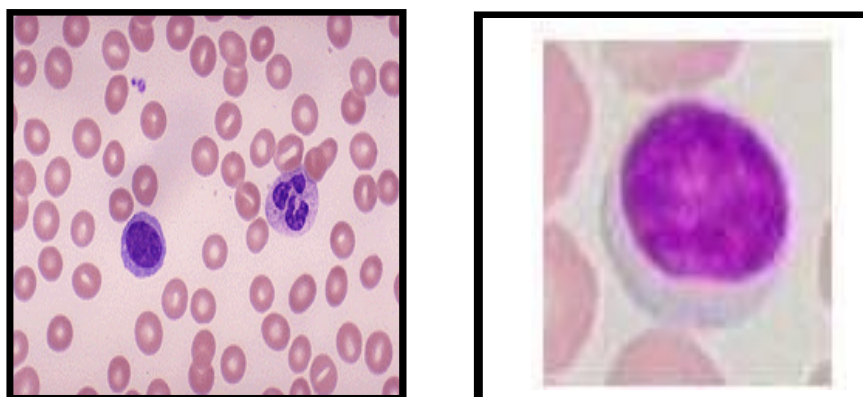


Figure7:lymphocyte [Bongiovanni.M ,2006]

Dans les antigène circulant, la majorité des lymphocytes sont de type T (70 à 80%). Bien qu'ils soient de morphologie identique, les lymphocytes B et T ont des spécificités qui leur sont propres :

- ❖ **Les lymphocytes B** : Chacune de ces cellules reconnaît un antigène particulier grâce à un récepteur spécifique situé à sa surface. Une fois l'étape de reconnaissance achevée, les cellules B se divisent et se différencient en plasmocytes, qui sécrètent le récepteur spécifique sous forme soluble appelée anticorps (glycoprotéines). Ils se lient à l'antigène qui a déclenché l'activation initiale des cellules B, étant quasiment identiques aux récepteurs membranaires des lymphocytes.
- ❖ **Les lymphocytes T** : L'activation des lymphocytes T par les antigènes induit une série de bouleversements qui aboutissent à leur différenciation finale. On distingue par ailleurs plusieurs classes de lymphocytes T matures. Certains assistent le lymphocyte B pour la reconnaissance de l'antigène ou interagissent avec les monocytes et les aident à détruire les pathogènes; ce sont les lymphocytes T auxiliaires (TH pour *helper*). D'autres sont spécialisés dans la destruction des cellules infectées par des virus, ou des parasites. Cette activité est appelée cytotoxicité, et ces cellules appelées cellules T cytotoxiques (TC). Ces groupes de cellules T ne reconnaissent les antigènes que lorsqu'ils sont associés à des marqueurs spécifiques des cellules hôtes, via des récepteurs spécifiques d'antigène. Les lymphocytes T exercent leurs fonctions soit par la libération de protéines solubles, les cytokines, soit par contact cellulaire direct.

1.1.4.2.2. Monocytes :

Les monocytes sont de grandes cellules de 15 à 24 μm de diamètre. Leur noyau est irrégulier, Le cytoplasme est de forme très irrégulière et contient de nombreuses et fines granulations, (**fig 8**).

Les monocytes représentent 2 à 10% des leucocytes sanguins soit une moyenne de 80 à 1000 monocytes par mm^3 .

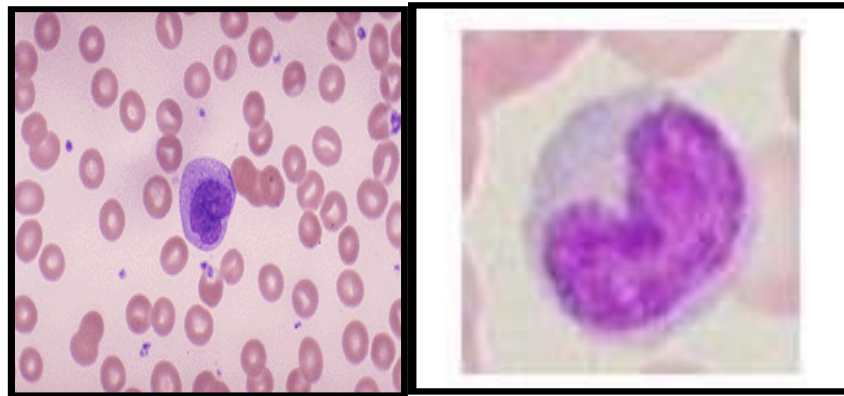


Figure8:Monocytes [Bongiovanni.M ,2006]

Leur composition se déroule dans la moelle osseuse via la multiplication et la différenciation des cellules souches (fig 9)

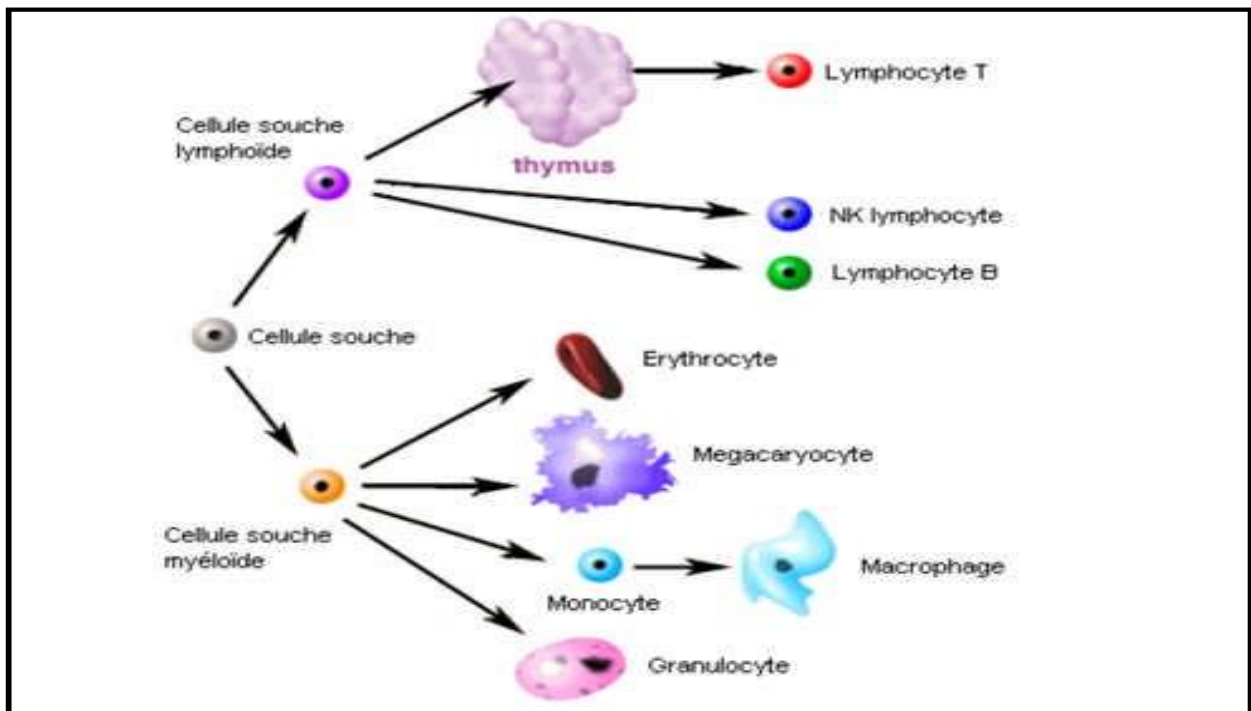


Figure9:Schéma de la différenciation myéloïde et lymphoïde [Bongiovanni.M ,2006]

« La formule sanguine » ou pourcentage relatif différents types de leucocytes est très important car il sert à dépister nombre anormal de leucocytes, ou de formes anormales. (Tableau 1).

Tableau1:Formulesanguine [Barbe.L, 2001]

Nom de cellule	Pourcentage normale	Maladies causées en cas d'augmentation du nombre
Neutrophiles	60à65	Leur élévation importante signe une infection mais ils augmentent aussi chez le fumeur, sous traitement corticoïde ou dans certaines leucémies.
Eosinophiles	1à3	Leur élévation signe des terrains : allergiques, colitiques et parasitoses.
Basophiles	0.5	Leur augmentation se rencontre dans certaines leucémies, dans les cirrhoses et les problèmes thyroïdiens.
Lymphocytes	20à40	Leur augmentation se constate dans beaucoup de maladies virales mais aussi dans les leucémies.
Monocytes	5à10	Leur nombre augmente dans certaines maladies comme la mononucléose, après une anémie et dans certaines leucémies.

1.1.6 Plaquettes :

Au nombre de $(140 \text{ à } 440) \cdot 10^3$ par mm^3 de sang, les plaquettes ne sont pas des cellules à proprement parler. Ce sont des fragments de cellules multi-nucléés appelées mégacaryocytes.

Les plaquettes se présentent comme des corpuscules de forme irrégulière, de teinte sombre et disséminés parmi les autres éléments figurés du sang. Leur diamètre est de 2 à 4 μm . Elles sont nécessaires au processus de coagulation du sang en limitant les pertes sanguines lorsque des vaisseaux sanguins sont brisés: adhérant à l'endroit endommagé, elles forment un bouchon temporaire. Les plaquettes sont anucléées; elles vieillissent rapidement et dégènèrent en dix jours.

2 Le sang pathologique :

Le sang pathologique plus particulièrement les cellules sanguines dont l'origine est hématopoïétique (synthèse de ces cellules dans la moelle osseuse) et qui ont un rôle pour l'oxygénation, l'immunité et la coagulation, et certaines molécules plasmatiques que sont les facteurs de coagulation.[OMS,1997]

L'hématologie est généralement divisée en deux sous-domaines :

- ❖ Un versant clinique avec l'hématologie clinique, consistant à la prise en charge directe des malades, du diagnostic clinique à la prise en charge thérapeutique.
- ❖ Un versant biologique/pathologique avec l'hématologie biologique (ou hémato pathologie) qui s'occupe du diagnostic des pathologies sur des échantillons de sang/moelle osseuse.

Les maladies du sang sont nommées « Hémopathies ».

L'hématologie est communément divisée en trois sous catégories, en fonction du groupe de cellules étudiée (érythrocytes, globules blanc ou leucocytes, plaquettes). Cette subdivision reste incomplète, puisque de nombreuses maladies affectent certains ou tous les composants du sang et de la moelle osseuse.

Une grande partie des hémopathies est due soit au manque ou soit à l'excès de synthèse de ces composants du sang, pour les cellules sanguines il s'agit d'un problème lors d'une étape de l'hématopoïèse (synthèse des cellules sanguines dans les os) ou dans la différenciation au niveau des organes lymphoïdes secondaires, et pour les facteurs de coagulation d'un problème au foie.

Il peut également s'agir d'une perte excessive en périphérie ou de la synthèse de cellules non fonctionnelles.

On retrouve donc en excès ou en défaut certaines cellules dans un ou plusieurs de ces compartiments : la moelle osseuse, le sang et les organes lymphatiques secondaires.

On classe les hémopathies ainsi :

- ❖ D'une part les hémopathies bénignes (par exemple par carences vitaminiques, anomalies de l'hémoglobine ou hémoglobinopathie...) dont la classification proposée reprend en grande partie ce plan.
- ❖ Et d'autre part les hémopathies malignes :
 - Leucémies : tumeur du sang (les cellules sanguines prolifèrent dans le sang),
 - Lymphomes : tumeur dans les organes lymphoïdes secondaires (comme les ganglions ou la rate),

- Ainsi qu'avec d'autres maladies qui ont ces syndromes :
- syndrome myélodysplasique : défaut (en qualité et/ou en quantité) de synthèse d'un ou plusieurs des types de cellules sanguines suivantes : globules rouges, globules blancs ou plaquettes,
- et syndrome myéloprolifératif : excès de synthèse d'un ou plusieurs des types de cellules sanguines suivantes : globules rouges, globules blancs ou plaquettes.

On distingue quatre types de leucémies :

- ❖ La leucémie chronique est caractérisée par la présence de cellules cancéreuses matures :
 - Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : les cellules concernées viennent de la lignée lymphoïde.
 - Leucémie myéloïde chronique (LMC) : les cellules concernées viennent de la lignée myéloïde.
- ❖ La leucémie aiguë est caractérisée par l'apparition de nombreuses cellules immatures du sang :
 - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : les cellules concernées viennent de la lignée lymphoïde.
 - Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) : les cellules concernées viennent de la lignée myéloïde.

Il faut savoir qu'il y a toujours une phase de leucémie chronique avant qu'il y ait l'évolution vers une leucémie aiguë.

3 La leucémie :

La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les cellules souches de la moelle osseuse. La moelle osseuse est la matière molle et spongieuse qui se trouve au centre de la plupart des os (c'est là que sont fabriquées les cellules sanguines). Les cellules souches du sang (qui sont des cellules sanguines pas encore parvenues à maturité) peuvent devenir soit des cellules souches myéloïdes, soit des cellules souches lymphoïdes, [Dutartre.Yet al, 2010].

Les cellules souches myéloïdes se développeront en trois différents types de cellules sanguines matures :

- ❖ Les globules rouges transportent l'oxygène vers tous les tissus de l'organisme.
- ❖ Les plaquettes forment des caillots dans les vaisseaux sanguins endommagés afin de prévenir les hémorragies.
- ❖ Les globules blancs appelés granulocytes et monocytes détruisent les bactéries et luttent contre les infections.

Les cellules souches lymphoïdes se transforment en lymphocytes. Il s'agit d'un autre type de globules blancs qui se trouvent habituellement dans les ganglions lymphatiques et le système lymphatique, notamment dans la rate et le sang. Les lymphocytes fabriquent les anticorps qui aident à combattre les infections, [Dutartre.Y, 2010]

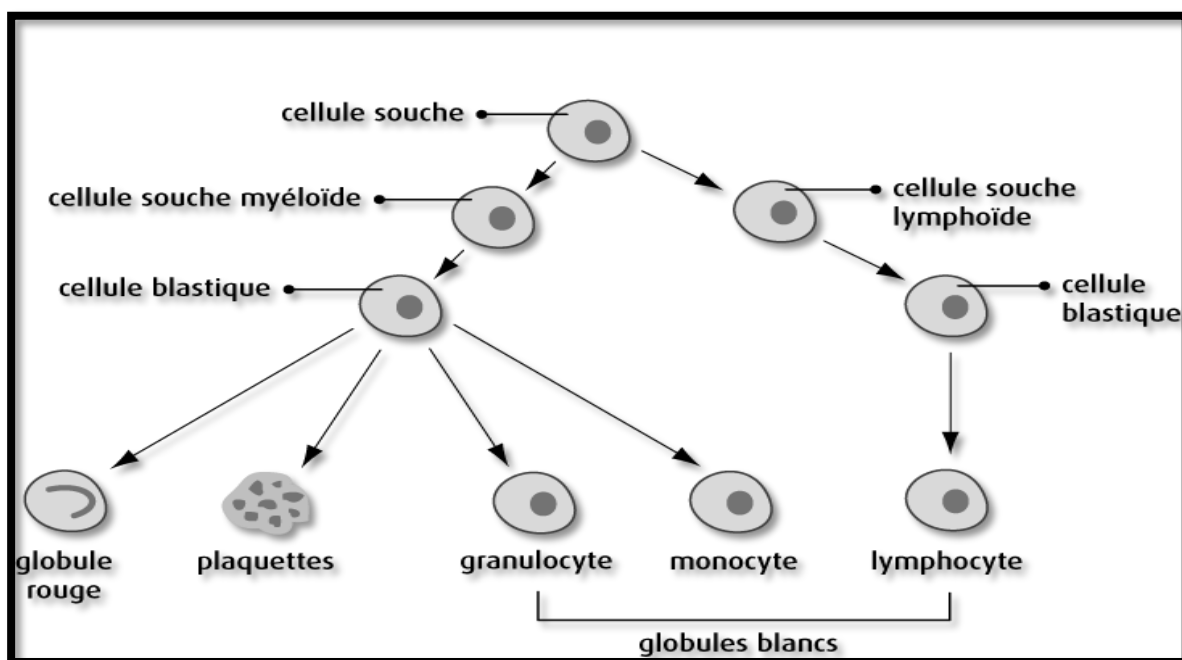


Figure10 : développement des cellules sanguines [Dutartre.Yet al, 2010]

La leucémie se développe dans la moelle osseuse lorsque des cellules souches sanguines fabriquent des cellules anormales. Ces dernières, appelées cellules leucémiques, se multiplient peu à peu et finissent par dépasser en nombre les cellules normales. Il devient alors difficile pour les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes d'accomplir adéquatement leurs tâches respectives, [Dutartre.Y et al, 2010].

4 Les différents types de leucémie :

Il existe différents types de leucémie. On les distingue d'abord selon le type de cellules souches dont elles proviennent :

- ❖ Les leucémies myéloïdes proviennent de cellules souches myéloïdes anormales.
- ❖ Les leucémies lymphoïdes (aussi appelées lymphoblastique) se développent à partir de cellules souches lymphoïdes anormales.

Chaque type de leucémie se subdivise ensuite en sous-catégories, en fonction de la rapidité avec laquelle la maladie se développe et évolue :

- ❖ Les leucémies aiguës débutent de manière soudaine et se développent souvent en quelques jours ou quelques semaines.
- ❖ La quantité de cellules leucémiques peut grimper en flèche et le sang n'arrive plus à jouer son rôle. Les leucémies aiguës s'aggravent rapidement et doivent être traitées sans délai.
- ❖ Les leucémies chroniques se développent lentement au fil des mois ou même des années, ne causant parfois aucun symptôme au début. Les symptômes commencent
- ❖ à se manifester au fur et à mesure que la quantité de cellules leucémiques du sang ou de la moelle osseuse augmente, [Dr Robert.P ,1997].

Les quatre principaux types de leucémie sont les suivants:

- ❖ leucémie aiguë myéloblastique(LAM)
- ❖ leucémie aiguë lymphoblastique(LAL)
- ❖ leucémie myéloïde chronique(LMC)
- ❖ leucémie lymphoïde chronique(LLC)

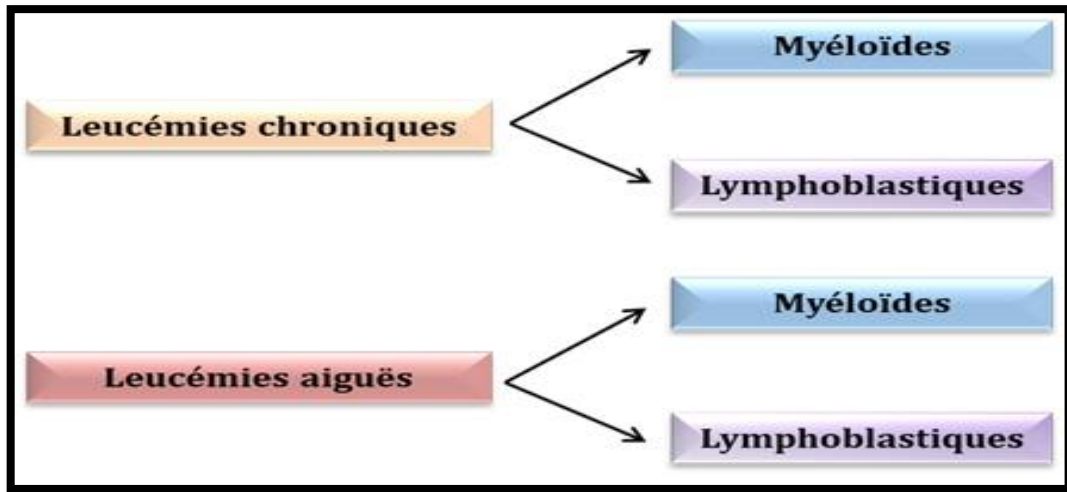


Figure 11 : les différents types de leucémie [Dr Robert.P ,1997]

Chaque type de leucémie se développe et évolue de façon distincte, et doit être traité différemment. Il est important de déterminer de quel type de leucémie vous êtes atteint pour que vous puissiez recevoir le traitement le plus efficace dans ce cas précis,[Sorel.N, 2017].

5 La leucémie lymphoblastique aiguë :

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est de nature cancéreuse. Elle est liée à la multiplication incontrôlée de lymphoblastes qui envahissent la moelle osseuse. Celle-ci ne peut alors plus fonctionner correctement et, notamment, assurer la production des cellules sanguines normales. On parle alors d'insuffisance médullaire. Les conséquences sont la survenue d'une anémie (diminution des globules rouges et de l'hémoglobine) qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflement et palpitations. En raison de la baisse d'autres globules blancs appelés polynucléaires neutrophiles (neutropénie), l'organisme est plus sensible aux infections, notamment pulmonaires, [Botton.S, 2004].

Enfin, le moindre nombre des plaquettes (thrombopénie) peut provoquer des saignements, en particulier au niveau des muqueuses (saignements de nez, des gencives) et de la peau (hématomes ou « bleus » au moindre choc), [Botton.S, 2004].

L'accumulation des lymphoblastes peut provoquer d'autres troubles : douleurs osseuses, augmentation de la taille des ganglions et de la rate. Dans de rares cas, les lymphoblastes passent dans le liquide céphalo-rachidien, qui est situé dans la boîte crânienne et le long de la colonne vertébrale, pouvant entraîner une atteinte des nerfs ou des méninges. Tous ces symptômes et troubles ne sont pas systématiques, [Huguet. F, 2008].

La LAL est une maladie rare puisque l'on compte les causes en sont à l'heure actuelle inconnues ; ni les microbes, ni l'environnement ou les événements de la vie ne sont généralement en cause. Elle n'est ni contagieuse, ni transmissible et n'est pas héréditaire. Cette forme de leucémie peut survenir à tout âge, chez le nourrisson comme chez la personne âgée, [Rigal-Huguet.F, 2006]

6 Physiopathologie de la maladie :

Les LAL sont dues à une prolifération clonale provenant d'une transformation néoplasique d'une cellule lymphoïde primitive.

La transformation maligne entraîne un trouble de l'acquisition des propriétés de différenciation normale de la cellule. Il y a une accumulation de cellules bloquées à un stade de maturation qui peut se situer au niveau d'un progéniteur très primitif commun aux lignées T et B, ce sont les LAL nulles, très rares, ou à un niveau plus avancé dans la différenciation lymphoïde T ou B. La monoclonalité est démontrée par la présence de marqueurs chromosomiques des lymphoblastes et par la mise en évidence du réarrangement des gènes codant pour les chaînes d'immunoglobulines (Ig) et des gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur pour l'antigène (Ag) des cellules T, [Sainty.D, 2006].

6.1 Les signes cliniques :

L'expression clinique de la maladie peut comporter plusieurs signes notamment des signes d'insuffisance médullaire secondaire aux cytopénies mais également d'infiltration tumorale. Le début de la maladie est souvent insidieux. Cliniquement le patient pourra présenter une AEG, une anorexie, une asthénie, des sueurs nocturnes ainsi que de la fièvre, [Pr Camoin-Jau.L, 2013].

6.2 Signes de l'insuffisance médullaire :

L'insuffisance médullaire correspond à une insuffisance de production par la moelle osseuse des éléments sanguins suite à l'envahissement de la moelle osseuse par les blastes. Elle se caractérise par un syndrome anémique, un syndrome hémorragique (liée à la thrombopénie) et un syndrome infectieux lié à la neutropénie, [Varet.B, 1997].

6.2.1 Anémie :

L'anémie se caractérise par une diminution de l'hémoglobine circulante en dessous de 110g/L chez l'enfant. L'anémie se traduit cliniquement par une dyspnée, une asthénie et une pâleur qui forme le syndrome anémique.

6.2.2 Neutropénie :

La neutropénie est caractérisée par une diminution des polynucléaires neutrophiles en dessous de 1,2 G/l ($G = 10^9$) chez l'enfant. Cette neutropénie est responsable du syndrome infectieux et se traduit cliniquement par des infections souvent accompagnées de fièvre comme par exemple une angine ulcéronécrotique.

6.2.3 Thrombopénie :

La thrombopénie est définie par une diminution des plaquettes en dessous de 150 G/L. Le principal risque associé à la thrombopénie est l'apparition d'une hémorragie mais il est également possible d'observer un purpura, une épistaxis, des ecchymoses ou des gingivorragies formant le syndrome hémorragique.

6.3 Signes de l'infiltration tumorale :

Les infiltrations blastiques sont responsables du syndrome tumoral. Il peut se manifester par des poly adénopathies superficielles ou profondes, une hépatomégalie, une splénomégalie. Il est possible de retrouver une atteinte des testicules (lors des rechutes le plus souvent), du SNC (signes méningé, déficit moteurs), une atteinte médiastinale ou méningée. Il est également possible de retrouver des infiltrations dermiques comme des nodules cutanés violacés.

Les douleurs osseuses sont également fréquentes, elles sont prédominantes aux membres inférieurs surtout para articulaire ce qui peut à tort évoquer un rhumatisme. Des infiltrations tumorales au niveau ophtalmiques ont également été rapportées, [Pr Camoin-Jau.L, 2013].

7 Diagnostic biologiques et examens complémentaires :

7.1 Les étapes du diagnostic :

7.1.1 La présentation clinique :

La LAL est une pathologie aiguë et le diagnostic est rarement fortuit. Les patients présentent des symptômes secondaires à la prolifération des cellules malignes.

L'envahissement de la moelle osseuse par les lymphoblastes réduit l'hématopoïèse et est responsable des trois versants du syndrome d'insuffisance médullaire :

- ❖ Le syndrome anémique avec une diminution rapide du taux d'hémoglobine qui est fréquemment mal tolérée.
- ❖ Le syndrome hémorragique, sous forme d'hémorragies cutanées ou muqueuses en rapport avec la thrombopénie, et qui peut être aggravé par un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.
- ❖ Le syndrome infectieux, pouvant prendre toute forme, la plus classique étant une infection

ORL résistante aux antibiotiques. Il est en rapport avec la neutropénie, allant souvent jusqu'à l'agranulocytose c'est-à-dire un taux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L.

Un syndrome tumoral est également fréquent par envahissement des organes hématopoïétiques et se traduisant par une splénomégalie et la présence d'adénopathies.

Un syndrome de leucostase peut survenir en cas de très forte hyperleucocytose, à des taux dépassant 100 G/L. Les patients présentent alors au niveau pulmonaire une hypoxie voire une détresse respiratoire, et au niveau cérébral des troubles de la conscience allant jusqu'au coma. [Coster.L, 2018]

L'envahissement de l'espace méningé par les cellules malignes à un impact pronostic péjoratif majeur et la symptomatologie est à type de céphalées et de paralysie des nerfs crâniens. Chez les hommes et les garçons, un envahissement testiculaire est également possible. Enfin, des localisations osseuses, prédominant aux diaphyses proximales sont principalement retrouvées chez les enfants et sont responsables de douleurs, [Coster.L, 2018].

7.2 Le diagnostic biologique :

7.2.1 Le prélèvement sanguin :

Les cytopénies liées à l'envahissement médullaire sont objectivables sur un prélèvement sanguin. Anémie, thrombopénie et neutropénie sont fréquemment toutes trois présentes, réalisant une pancytopenie. L'anémie est normochrome, normocytaire et arégénérative. La neutropénie peut être profonde, jusqu'à l'agranulocytose. La leucocytose est très variable, de la leucopénie à l'hyperleucocytose majeure, dépassant parfois 500 G/L. Ceci dépend de la présence des lymphoblastes dans le sang, fréquente mais inconstante, et de leur abondance. [Coster.L, 2018]

La blastose sanguine est détectable par les automates de cytologie. Ils signalent la présence de cellules anormales par des alarmes, et le graphique croisant la taille de la cellule et sa granularité permet de visualiser la population anormale. [Coster.L, 2018]

La présence de lymphoblastes circulants est recherchée sur un frottis sanguin en cas d'alarmes de l'automate, de cytopénies ou sur demande du clinicien devant un tableau évocateur. Ce sont le plus souvent des cellules de taille moyenne, à rapport nucléo-cytoplasmique très élevé (le cytoplasme est presque invisible), le noyau a un contour irrégulier et une chromatine intermédiaire. [Coster.L, 2018]

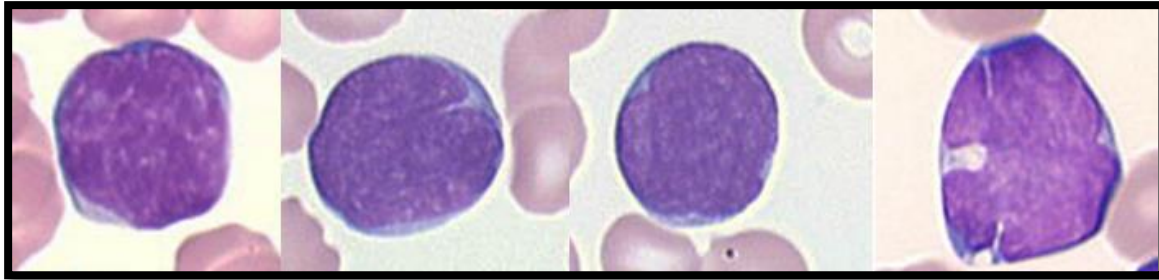


Figure12. Différents aspects de lymphoblastes dans le sang. [Coster.L, 2018]

5 à 10% des LAL présentent des granulations grises ou orangées, différentes des granulations myéloïdes. Les granulations myéloïdes et des corps d'Auer (agrégats en forme de bâtonnet de ces granulations, retrouvés uniquement dans les leucémies aiguës myéloïdes) sont recherchés pour le diagnostic différentiel.

La distinction entre blastes myéloïdes et lymphoblastes peut être malaisée sur le frottis sanguin, (**fig 12**) et elle est parfois plus facile sur le frotti médullaire. La cytochimie sur moelle osseuse et l'immunophénotypage des blastes sur sang ou sur moelle sont indispensables dans certains cas pour distinguer une leucémie aiguë lymphoblastique d'une leucémie aiguë myéloïde avec différenciation minimale ou sans maturation (selon la classification FAB des LAM), [Coster.L, 2018].

7.2.2 Le myélogramme :

Une ponction médullaire au trocart de Mallarmé est essentielle au diagnostic. Elle se réalise au niveau du sternum ou de la crête iliaque (la moelle des os plats étant le siège essentiel de l'hématopoïèse chez les individus de plus de 4 ans), et au niveau du tibia chez les nourrissons. Elle nécessite une anesthésie générale chez les enfants en bas âge, [Vardiman.JWet al ,2009].

Elle permet d'affirmer le diagnostic lorsque le décompte des blastes dépasse 20% des cellules nucléées hématopoïétiques. La richesse médullaire est généralement augmentée à cause de l'envahissement par les cellules malignes, alors que les lignées médullaires normales (lignées granuleuse, érythroblastique et mégacaryocytaire) sont diminuées. (**fig 13**) L'envahissement est variable, jusqu'à la quasi-absence des cellules normales de la moelle osseuse. L'aspect des lymphoblastes de la moelle osseuse est généralement proche de celui des lymphoblastes circulants, [Vardiman.JWet al ,2009].

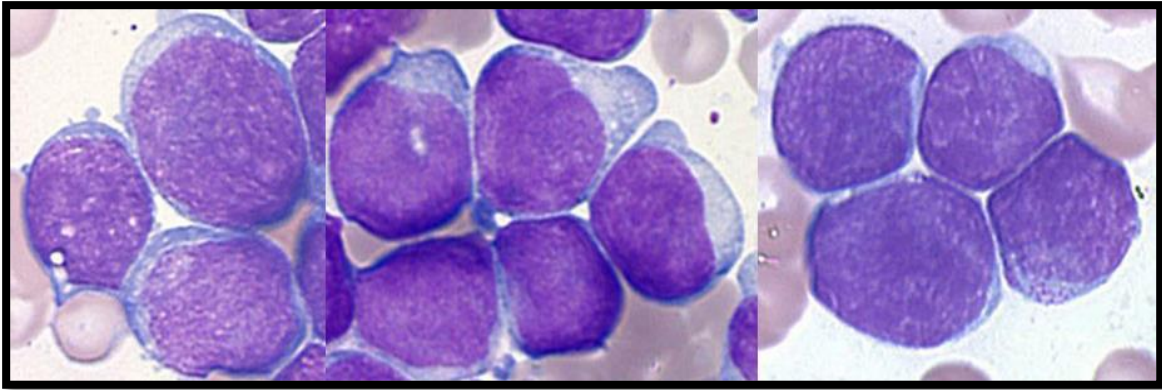


Figure 13 : Lymphoblastes médullaires, [Vardiman.JWetal ,2009].

En cas de difficulté à réaliser l'aspiration médullaire, une biopsie ostéo-médullaire, permettant de prélever une carotte de moelle osseuse, peut s'avérer nécessaire.

Moelle normale	
Richesse 2 à 3	
Lignée granuleuse : 67 %	Lignée érythroblastes : 22 %
Série neutrophile	Proérythro : 1
Myéloblaste : 1	Erythro. Baso : 3
Promyélo : 2	Erythro. Polychr : 8
Myélocyte : 18	Erythro. Acido : 10
Métamyélo : 21	Lignées non myélo. : 11 %
Poly. neutro : 23	Lymphocyte : 9
Série éosinophile	Monocyte : 1
Myélocyte : 1	Plasmocyte : 1
Métamyélo : 1	Lignée mégacaryo.
Poly. éosino : 1	> 70 sur lame
Série basophile :	

Figure14 : Composition d'un myélogramme normal

Le myélogramme normal doit présenter un équilibre entre les 3 types de lignées cellulaires érythroblastiques (25%), granuleuse (60%) et non granuleuse (15%). (**Fig14**)

7.2.3 Biopsie ostéo-médullaire :

Il s'agit du prélèvement d'une carotte osseuse d'environ 1 à 2 cm afin de réaliser une analyse histochimique. Il s'agit d'une geste invasive réalisée sous anesthésie locale. Cela permet d'étudier la richesse et l'architecture du tissu osseux, [Thomasa.Xet al, 2002].

7.2.4 Ponction lombaire :

La PL est systématiquement réalisée afin de rechercher une éventuelle localisation méningée.

La PL va également permettre l'administration intrathécale de chimiothérapie.

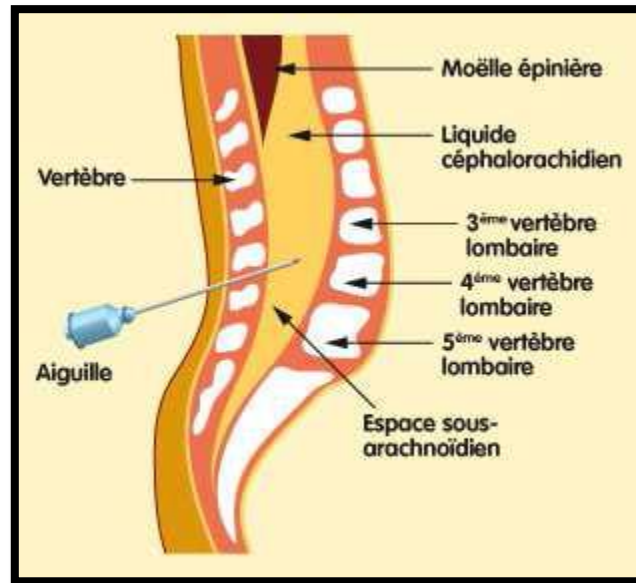


Figure 15 : Schéma de la réalisation d'une PL

La PL est un acte médical réalisé sous anesthésie locale entre la 3ème et 4ème vertèbre lombaire. (Fig 18) Le LCR recueilli est ensuite analysé.

7.2.5 Bilan métabolique :

Une prolifération tumorale peut entraîner des complications métaboliques à cause de la lyse cellulaire occasionnée par la croissance de la tumeur. Les complications métaboliques observées peuvent être une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une hyperphosphorémie. Une perturbation du bilan hépatique et métabolique est souvent le signe d'une prolifération tumorale.

7.2.6 L'immunophénotypage des blastes :

Il est réalisé sur un prélèvement de moelle osseuse ou à défaut sur du sang si la blastose sanguine est suffisante.

Il permet la distinction entre lymphoblastes et blastes myéloïdes via l'utilisation d'anticorps marqués ciblant des antigènes de surface ou intracytoplasmiques des cellules.

Ces antigènes varient suivant le type de cellule, myéloïde ou lymphoïde, et en fonction de la différenciation de la cellule. [Robison.L, 2008]

Le marquage est détecté cellule par cellule par la mesure de la fluorescence émise.

Les marqueurs CD45, antigène panleucocytaire, et CD34, marqueur d'immaturation des cellules hématopoïétiques permettent de centrer l'analyse sur les blastes.

Au sein des blastes, les marqueurs myéloïdes (CD13, CD33 et CD117) sont généralement négatifs bien qu'il existe une expression aberrante de marqueurs myéloïdes dans certaines LAL (notamment les LAL avec un réarrangement BCR-ABL1). L'immunophénotypage est une analyse

majeure pour différencier les LAL et les LAM lorsque l'analyse morphologique ne permet pas de trancher. Il permet également de différencier les LAL B et les LAL T. Toutes les LAL B ont au moins deux des trois antigènes suivants : CD19, CD22 (de surface ou cytoplasmique) et CD79a cytoplasmique.

Les autres marqueurs lymphoïdes, CD10, chaîne μ intracytoplasmique et immunoglobulines de surface, permettent de classer la LAL selon la classification de l'EGIL (European Group for the Immunological characterization of Leukemias) (Tab 3). Elle reprend les stades normaux de maturation des cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse et le thymus, de B-I le plus immature, à B-IV le plus mature. La LAL B-II, également appelée LAL B commune est la plus fréquente. [Elsevier.M, 2007]

Tableau 2 : Classification de l'EGIL. [Elsevier.M, 2007]

	cCD79a, CD22, CD19	CD10	μ	Ig de surface
B-I (Pro-B)	+	-	-	-
B-II (B commune)	+	+	-	-
B-III (Pré-B)	+	+	+	-
B-IV (B mature)	+	+/-	+/-	+

La cytométrie en flux est un outil qui permet également le calcul de l'index ADN. Cet index reflète le nombre de chromosomes présent par cellule et permet l'identification d'hyperdiploïdies lorsque le ratio dépasse 1,16 et d'hypodiploïdies lorsque le ratio est inférieur à 0,85. Il est particulièrement utile lors des échecs de culture ou lorsqu'un clone hypodiploïde dupliqué mime une hyperdiploïde (voir plus loin) mais il n'est pas réalisé dans tous les centres.

Enfin, la cytométrie en flux permet de réaliser le suivi des patients car elle est l'un des moyens de mesure de la maladie résiduelle (l'autre méthode étant la biologie moléculaire).

7.3 Diagnostic cytologique :

Les biologistes vont étudier les lames des myélogrammes afin d'observer l'aspect cytologique des blastes. Des réactions cytochimiques ainsi que des techniques de cytogénétiques seront également utilisées pour déterminer et typer la LAL dont le patient est atteint. Nous allons détailler ces techniques dans le paragraphe ci-dessous.

7.3.1 Aspect cytologique :

Le diagnostic des LAL se base sur les critères cytologiques des blastes qui sont présents dans la moelle osseuse. La lecture des lames de moelle osseuse est réalisée par un biologiste grâce à un microscope optique. Les lames sont colorées au Mat Grunwald Giemsa. Le diagnostic de LAL est retenu s'il y a au moins 20% de blastes. Selon les caractéristiques présentes sur les blastes, les cytologistes déterminent le caractère lymphoïde ou myéloïde des blastes. [Haferlach.Tet al, 2005].

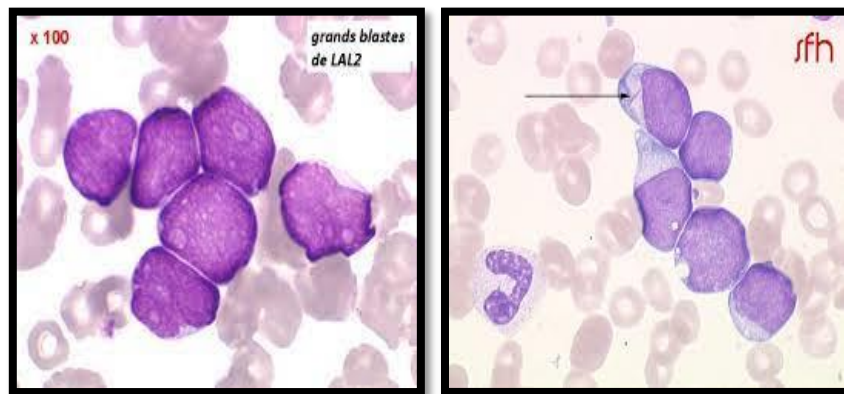


Figure 16 : Blaste lymphoïde (droite) et blaste myéloïde (Gauche).

La flèche sur la figure de Gauchereprésente un corps d'Auer, [Schiffer. C, 2002].

Les blastes lymphoïdes sont de taille petite ou moyenne et leur cytoplasme est peu abondant. Inversement les blastes myéloïdes contiennent souvent des granulations ou bâtonnets appelées corps d'Auer. (Fig16)[Schiffer. C, 2002]

7.3.2 Cytochimie :

La cytochimie permet de mettre en évidence les activités enzymatiques des blastes. La myéloperoxydase, une oxydoréductase, est caractéristique des LAM. Sa négativité permet de confirmer la lignée lymphoïde de laLA. Une réaction chimique permet de mettre en évidence cette myéloperoxydase qui se manifeste par des grains marrons dans les blastes. (Fig 17)

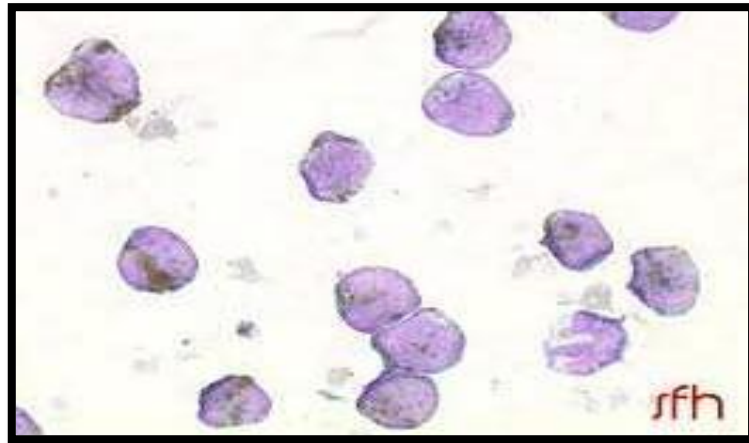


Figure 17 : Blaste myéloïdes mis en évidence par la coloration marronne de la myélopéroxydase, [Schiffer. C, 2002].

7.3.3 Cytogénétique :

Des anomalies caryotypiques sont retrouvées dans plus de 50% des cas. Il s'agit le plus souvent de délétion ou translocation. Le type de LAL sera classé en fonction de ces anomalies. [Schiffer. C, 2002].

Chapitre 2



Etude

Bibliographique

8 Classification :

La classification des LAL intègre les données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.

8.1 Classification morphologique :

La classification morphologique du groupe FAB (French-American- British) distingue trois types de LAL (L1, L2 et L3) en fonction de la taille des cellules, du cytoplasme, des nucléoles, de la basophilie du cytoplasme et de la présence de vacuoles (**Tableau 4**)[**Thomas.X, 2007**].

La classification récente proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) fixe à 20% (au lieu de 30%) le seuil d'infiltration lymphoblastique médullaire nécessaire au diagnostic de LAL et abandonne la distinction morphologique en sous-types L1, L2 et L3; les sous-types L1 et L2 ne montrant pas de corrélation avec la clinique, l'immunologie et la génétique [**Poole.Cet al, 2006**].

Le sous-type L1 est observé plus fréquemment chez les enfants (76 à 89%) que chez les adultes (31 à 43%), tandis que le sous-type L2 est observé plus souvent chez les adultes (49 à 60%) par rapport aux enfants (14 à 22%). Le sous-type L3, qui est associé à LAL-B matures, est rarement vu, mais peut être observé chez les adultes un peu plus souvent que chez les enfants [**Plasschaert.Set al ,2004**]. Le nouveau système de classification de l'OMS ne considère plus les subdivisions des groupes L1 et L2 mais plutôt une distinction entre les précurseurs B ou T de LAL [**Brunning.RDet al ,2001**].

Tableau 3: Classification FAB (French-American-British) des LAL [**Thomas.X, 2007**].

Type FAB	Caractéristiques
LAL 1 (30 %)	Prolifération cellulaire homogène - Blastes de 15 à 25 µm de diamètre - Rapport nucléo cytoplasmique augmenté (> 80 %) - Noyau arrondi avec 1 ou 2 petites encoches - Chromatine fine - Petit nucléole - Cytoplasme basophile réduit à une fine couronne périnucléaire - Pas de corrélation entre morphologie et immunologie
	Prolifération cellulaire hétérogène - Blastes de 20 à 30 µm de diamètre

LAL 2 (60 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Rapport nucléo cytoplasmique variable (< 80 %) - Noyau à contour régulier - Chromatine fine parfois réticulée 1 à 2 nucléoles bien visibles - Cytoplasme basophile avec parfois de fines granulations peroxydase négative - Pas de corrélation entre morphologie et immunologie
LAL 3 (10 %)	<ul style="list-style-type: none"> Prolifération cellulaire hétérogène - Blastes de 20 à 30 µm de diamètre - Noyau arrondi - Chromatine fine parfois perlée 1 à 2 nucléoles bien visibles - Cytoplasme abondant très basophile souvent criblé de vacuoles - Marqueurs immunologiques des proliférations B

8.2 Classification immunologique :

L'expression variable, par les cellules leucémiques, d'antigènes membranaires ou intra cytoplasmiques regroupés en « CD » permet de déterminer si les lymphoblastes appartiennent à la lignée B ou T et préciser leur stade de différenciation. Cette caractérisation se fait en Cytométrie en flux à l'aide d'anticorps monoclonaux, chaque anticorps utilisé étant spécifique d'un antigène donné.

L'immunophénotype est défini par l'ensemble des CD exprimés par les cellules leucémiques [Bene.MC *et al*, 1995].

Chez l'adulte :

Un phénotype immunologique des cellules leucémiques peut être déterminé dans plus de 98% des LAL. Les LAL peuvent être divisées en différents sous-types (Tableau 2)

Les LAL de la lignée B, qui inclut les :

- ❖ LAL pré-pré-B (pro-B) qui expriment CD19, CD79a ou CD22, mais pas les autres marqueurs de différenciation de la lignée B.
- ❖ LAL communes qui est positives pour CD10
- ❖ LAL pré-B qui expriment des Igs cytoplasmiques.
- ❖ LAL B matures qui se distinguent par l'expression d'immunoglobulines de surface (habituellement des IgM) et par l'absence de marquage pour l'enzyme TdT (désoxynucléotidyl transférase terminale).

Les LAL de la lignée T se distinguent en fonction de leur stade de développement. L'expression intra cytoplasmique de CD3 est le marqueur le plus spécifique de la lignée T.

Environ 75% des cas de LAL de l'adulte sont de la lignée B (B-LAL) et 25% sont de la lignée T (T-LAL). [Huh.YO et al, 2000] Jusqu'à 50% des patients avec LAL-B ou T peuvent exprimer à la fois des marqueurs lymphoïdes et myéloïdes. Les marqueurs myéloïdes les plus souvent exprimés sont CD13 et CD33. Leur présence n'exclut pas la LAL, [Frankfurt O et al, 2011].

Tableau 4: Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) chez l'adulte, [Thomas.X, 2007].

LAL de la lignée BDR	CD19	CD24	CD10	CD20	CD21	CD22	CD23	cIgsIg		
Pré-pré-B	+	+	+	+	±	-	cyt	-	-	-
Pré-B	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Transitionnelle B	+	+	+	±	+	+	+	-	+	+
Mature B	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+

LAL de la lignée T	CD7	CD2	CD5	CD1	CD4	CD8	cCD3	sCD3
Précoce	+	+	+	-	-	-	+	-
Intermédiaire	+	+	+	+	±	±	+	-
Mature	+	+		-	+	+	+	+

Chez l'enfant :

Les LAL de la lignée B représentent 80 à 85% des cas de LAL chez l'enfant. Elles sont caractérisées par la présence du CD19 qui est spécifique de la lignée B.

La distinction des 4 stades de maturation des LAL-B s'effectue en fonction de marqueurs antigéniques (Tab 5).

Les formes les plus fréquentes correspondent au stade II de maturation, dites pré-pré-B ou B communes (55 à 60%) ; les cellules blastiques expriment le CD10 (antigène commun des LAL CALLA).

Les formes dites pré-B représentent 15 à 20% des cas et sont caractérisées par la présence d'une chaîne lourde d'immunoglobuline intra cytoplasmique (c μ). Les LAL-B matures, ou leucémies de Burkitt, sont rares (1 à 2%) ; les cellules blastiques expriment des immunoglobulines de surface (sIg). Les formes les plus immatures (CALLA négatif) sont également rares.

Tableau 5. Classification immunologique des LAL-B chez l'enfant

LAL de type B	CD19, CD22 (s/c), cCD79a	CD10	c μ	sIg
B-I (Pro-B)	+	-	-	-
B-II (B commune ou Pré Pré-B)	+	+	-	-
B-III (Pré-B)	+	\pm	+	-

Les LAL de la lignée T représentent 15 à 20% des LAL de l'enfant. L'appartenance à la lignée T est établie par la positivité du CD3. De même que pour la lignée B, la distinction des 4 stades de maturation des LAL-T s'opère en fonction de marqueurs antigéniques (**Tab6**).

Tableau 6. Classification immunologique des LAL-T chez l'enfant

LAL de type T	cCD3, CD7	CD2, CD5, CD4 et/ou CD8	CD1a	sCD3
T-I (Pro-T)	+	-	-	-
T-II (Pre-T)	+	+	-	-
T-III (Corticale)	+	+	+	\pm
T-IV (Mature T)	+	+	-	+

8.3 Classification cytogénétique :

Les techniques cytogénétiques conventionnelles et moléculaires (FISH) sont maintenant intégrées dans le panel d'analyses indispensables au diagnostic de leucémie aiguë [Thomas.Xet al, 2000].

Cet examen a pour but de rechercher d'éventuelles anomalies chromosomiques qui contribuent à définir le type de leucémie et présentent aussi l'intérêt d'être des facteurs pronostiques indépendants, essentiels pour les choix thérapeutiques, [Ludwig.WDet al, 1998].

8.3.1 Les analyses de cytogénétique :

8.3.1.1 Caryotype médullaire (Cytogénétique conventionnelle) :

Les examens de cytogénétique conventionnelle correspondent à une étude des chromosomes par division cellulaire. L'étude des cellules blastiques est systématiquement réalisée car elle est à la base de la classification OMS 2016 pour les LAL-B. [Arber.DAetal, 2016] La valeur pronostique de certaines anomalies caryotypiques est reconnue et prise en compte dans les indications thérapeutiques.

Un caryotype est réalisé sur les cellules blastiques médullaires, permettant de rechercher des anomalies quantitatives et qualitatives des chromosomes.

Le caryotype est établi par culture cellulaire d'une durée de 24h, blocage des mitoses en métaphases par la colchicine, choc hypotonique, fixation, étalement sur lames, dénaturation et marquage en bande. Enfin, le caryotype est analysé par lecture microscopique.

Au diagnostic, il est nécessaire :

- ❖ En l'absence d'anomalie détectée, d'analyser (comptage et identification des chromosomes) au moins 20 mitoses.
- ❖ En cas d'anomalies, d'avoir des critères de clonalité sur :
 - 2 cellules au moins pour affirmer un même chromosome surnuméraire ou une même anomalie de structure.
 - 3 cellules au moins pour affirmer la perte d'un même chromosome.

8.3.1.2 Hybridation de sondes fluorescentes (FISH) (Cytogénétique moléculaire) :

Cette technique d'hybridation ciblée est possible sur tous les gènes cibles impliqués dans des translocations récurrentes.

Elle permet la recherche d'un réarrangement de KMT2A (MLL) sur noyaux interphasiques avec des sondes break-apart car ce gène peut subir des réarrangements avec de nombreux partenaires.

Il est également possible d'utiliser des sondes de fusion de type BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) et TCF3-PBX1 (Transcription Factor 3 - Pre-B-CellLeukemiaHomeobox 1, aussi connu sous le nom E2A-PBX1).

Par ailleurs, des sondes de type RUNX1-RUNX1T1 (Runt-related transcription factor 1 translocated to 1) peuvent permettre de détecter des amplifications intra chromosomiques du chromosome 21 (iAMP21).

La FISH peut également confirmer un caryotype de type hyperdiploïde par fixation de sondes au niveau des centromères.

8.3.1.3 Étude moléculaire et cytogénétique :

L'examen cytogénétique reste la base de la nouvelle classification OMS 2016. [Arber, **DA et al, 2016**] Il constitue un élément fondamental de la prise en charge des LAL, contribuant à en démontrer l'hétérogénéité.

8.3.1.3.1 Leucémie aiguë lymphoblastique de type B :

Selon la classification de l'OMS (21,29), les LAL-B sont divisées en 2 groupes :

- ❖ Les LAL-B associées à des anomalies génétiques récurrentes.
- ❖ Les LAL-B non associées à des anomalies génétiques récurrentes.

Dans le premier groupe, on retrouve les anomalies suivantes :

- t (9;22)(q34;q11.2) conduisant à la formation du gène de fusion BCR-ABL1
- les translocations impliquant un réarrangement de KMT2A (11q23) : t(v;11q23) principalement les t(4;11)(q21;q23) et t(11;19)(q23;p13.3)
- t (12;21)(p13;q22) conduisant à la fusion ETV6-RUNX1
- l'hyperploïdie, soit un nombre de chromosomes compris entre 51 et 65
- l'hypoploïdie, soit un nombre de chromosomes inférieur à 45
- t (5;14)(q31;q32) IL3-IGH conduisant à la surexpression d'IL3
- t(1;19)(q23;p13.3) entraînant la fusion TCF3-PBX1

Depuis 2016, la classification OMS intègre 2 nouvelles entités provisoires :

- l'amplification intra chromosomique sur le chromosome 21
- les translocations BCR-ABL1-like

Le deuxième groupe rassemble les LAL-B non associées à des anomalies génétiques récurrentes : LAL-B « others ».

8.3.1.3.2 Leucémie aiguë lymphoblastique de type T :

Selon la classification de l'OMS de 2016, les LAL-T ne sont pas divisées selon les facteurs génétiques car ceux-ci ne sont pas clairement associés à des caractéristiques biologiques uniques des LAL-T.

L'absence de différence clinico-biologique a amené l'OMS à ne pas les subdiviser. Seules les LAL Early T precursor (ETP ALL), qui possèdent une biologie unique sont reconnus comme une entité à part entière, [Arber.DAetal, 2016].

9 Anomalies génétiques retrouvées dans les LAL :

Des anomalies primaires sont responsables de l'initiation d'un clone pré-leucémique qui, lors de l'acquisition de modifications génétiques secondaires complémentaires, progresse en une véritable LAL.

Les anomalies primaires sont présentes dans toutes les cellules y compris le clone leucémique. Elles correspondent souvent à des translocations entraînant des gènes de fusion chimériques, ou des aneuploïdies (gain ou perte de plusieurs chromosomes entiers), [Pui.C-Het al, 2011].

Les anomalies secondaires ne sont présentes quant à elle que dans un sous-ensemble des cellules leucémiques. Elles donnent lieu à des ramifications sous-clonales complexes, dont l'architecture correspond généralement à des anomalies du nombre de copies (CNA) (souvent des micros délétions) et des mutations ponctuelles. [Ibogy.Aet al, 2013] Le profil génétique complet des patients présentant une LAL permet d'identifier des biomarqueurs pronostiques et prédictifs importants qui peuvent être utilisés pour adapter la thérapie (Figure 21) [Moorman.AVet al, 2016]. Nous détaillerons ici les biomarqueurs pouvant être retrouvés au sein des LAL de l'enfant et de l'adulte jeune.

9.1 Biomarqueurs de classification dans les LAL-B :

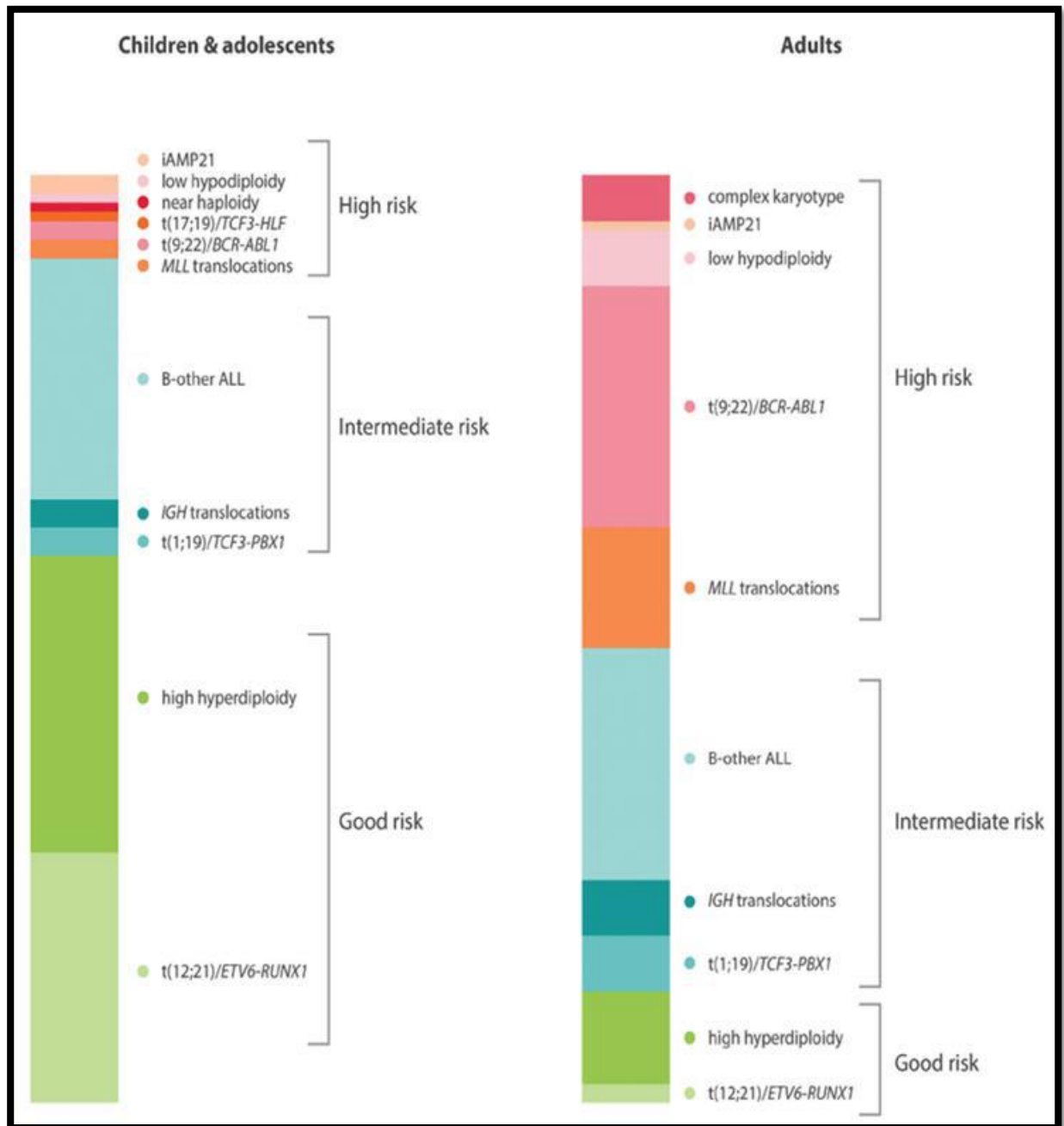


Figure 17: Fréquence des anomalies chromosomiques primaires chez les enfants et les adultes atteints de LAL-B, [Moorman.A *et al*, 2016]

9.1.1 Biomarqueurs génétiques de bon pronostic

Chez les enfants et adolescents, les marqueurs génétiques de bon pronostic représentent 50% des cas de LAL (Fig. 17).

Ces patients présentent soit une translocation *ETV6-RUNX1*, soit une hyperdiploïde. De nombreuses études ont examiné la pertinence pronostique des anomalies secondaires mais aucuns biomarqueurs supplémentaires fiable n'ont vu le jour jusqu'à présent. Compte tenu de l'excellente survie des patients présentant ces anomalies cytogénétiques, il est difficile d'envisager des biomarqueurs émergents réalisables cliniquement à partir de ce groupe de risque.

❖ **t(12;21)(p13;q22) / ETV6-RUNX1 :**

Les translocations ETV6-RUNX1 représentent 25 % des LAL-B de l'enfant. Elles sont associées à une survie à 5 ans très favorable de 96%, [Moorman.AVet al, 2010].

Il s'agit typiquement de LAL-B communes (BII selon l'EGIL) avec des marqueurs myéloïdes CD13 et/ou CD33 fréquemment associés.

Le résultat de la translocation chromosomique t(12;21)(p13;q22) est cytogénétiquement cryptique : la FISH ou la RT-PCR sont donc indispensables pour détecter cette anomalie.

❖ **Hyperdiploïde (51 à 65 chromosomes) :**

La fréquence des LAL-B hyperdiploïde chez l'enfant est de 25%. Le pronostic est très favorable avec une survie globale (OS) à 6 ans de 96%, [Dastugue N et al, 2013].

Les hyperdiploïdies sont caractérisées par des trisomies non aléatoires touchant essentiellement les chromosomes X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 et 21 qui représentent plus de 75 % des gains, [Duployez.Net al, 2016].

Elles sont détectées communément par le caryotype, mais un index d'ADN supérieur à 1,16 en CMF est un argument orientant vers ce type d'anomalie.

9.1.2 Biomarqueurs génétiques de mauvais pronostic :

Certaines anomalies chromosomiques sont reconnues comme biomarqueurs pronostiques de haut risque de rechute à tout âge, [Moorman.AVet al, 2012].

La fréquence de ces aberrations génétiques de haut risque est 4 fois plus élevée chez les adultes que chez les enfants et les adolescents ce qui explique, en partie, la forte corrélation entre l'âge et le pronostic, [Moorman.AVet al, 2016].

Les patients atteints d'une de ces anomalies sont classés à risque élevé dans les protocoles et traités avec des thérapies plus intensives. S'ils sont traités comme un risque standard, les patients atteints d'une de ces aberrations ont un risque de rechute et/ou de décès environ 3 fois supérieur par rapport aux patients à risque intermédiaire.

Les translocations impliquant *KMT2A*, *BCR-ABL1* ou *TCF3-HLF* (Hepatic Leukemia Factor) sont aisément détectables par cytogénétique, FISH et RT-PCR.

❖ *KMT2A (MLL)* :• **Lysine Methyltransferase 2A 11q23.3 :**

Les translocations *KMT2A* ont une prévalence forte aux âges extrêmes de la vie : chez les adultes > 70 ans mais surtout dans les LAL du nourrisson < 1 an où elles représentent près de 80% des cas, [Moorman.AV, 2016].

Le gène *KMT2A*, situé au niveau 11q23, subit des réarrangements avec de très nombreux gènes partenaires. Notamment, *AFF1* (AF4), *MLLT1* (ENL), *MLLT4* (AF6), *MLLT3* (AF9) et *MLLT10* (AF10) représentent plus de 85% des cas dans les LAL.

La FISH du locus 11q23 avec une sonde break-apart est la méthode de détection la plus appropriée [Meyer.Cet al, 2013].

Le plus fréquemment, les LAL présentant cette anomalie sont hyperleucocytaires et de type pro-B (BI selon l'EGIL).

Chez le nourrisson, elles sont de mauvais pronostic avec une fréquence importante d'invasion neuroméningée et une survie à 5 ans < 30%.

• **t (9;22)(q34;q11) / *BCR-ABL1***

La translocation *BCR-ABL1* est rare chez l'enfant avec une prévalence inférieure à 3% (mais il s'agit de l'anomalie la plus fréquente chez les adultes où elle représente 30% des cas). Généralement ce sont des LAL-B communes (BII selon l'EGIL) avec expression d'un ou plusieurs marqueurs myéloïdes en CMF.

Cette translocation constitue un biomarqueur prédictif primordial car elle peut permettre la mise en place d'une thérapie ciblée avec un inhibiteur de tyrosine kinase, tel que l'imatinib ou le dasatinib, [Druker.BJ, 2008]. En effet, les inhibiteurs de tyrosine kinases inhibent directement l'effet leucémogène de l'oncoprotéine *BCR-ABL1* en combinaison avec la chimiothérapie standard. Cette stratégie produit des résultats significativement supérieurs à la chimiothérapie seule chez les patients de tout âge, [Fielding.AKet al, 2014].

• **t (17;19) (q22;p13.3) / *TCF3-HLF***

La translocation *TCF3-HLF* est exceptionnellement retrouvée, avec une estimation à 0,1% des cas.

Cette translocation est associée à une hypercalcémie et à des coagulopathies. Elle est de très mauvais pronostic avec des rechutes et décès presque constants, [Barber.KE et al, 2007].

• **Hypodiploïdie**

L'entité des Hypodiploïdie contient deux sous-groupes qui montrent une propension à subir une duplication chromosomique, créant ainsi un dilemme diagnostique lorsque le sous clone hyperdiploïde est dupliqué, ce qui peut amener à le confondre avec une LAL hyperdiploïde.

Les LAL « nearhaploïdy » tout comme les « lowhypodiploïdy » montrent une activation des voies de signalisation Ras et de la phosphoinositide 3 - kinase (PI3K). Sensibles aux inhibiteurs de la PI3K, ces médicaments devraient être explorés comme une nouvelle stratégie thérapeutique pour cette forme agressive de leucémie.

Toutefois, ces deux sous-groupes sont généralement distingués les uns des autres. Le motif chromosomique perte/gain y est distinct.

« Near haploïdy » : moins de 30 chromosomes

L'haploïdie proche est présente dans environ 1% des LAL de l'enfant <15 ans mais jamais retrouvée chez le nourrisson ou l'adulte.

Elle est définie par une perte chromosomique massive résultant en un nombre modal de moins de 30 chromosomes, [Harrison.CJet *al*, 2014]. Les chromosomes sexuel X/Y et les chromosomes 10, 14, 18, et 21 sont le plus souvent conservés.

Fréquemment des mutations activatrices de *Ras* sont retrouvées ainsi que des altérations d'*IKZF1*.

« Low hypodiploïdy » : 30-39 chromosomes

Les faibles hypodiploïdies sont définies par une perte chromosomique résultant en un nombre modal compris entre 30-39 chromosomes, [Harrison.CJet *al*, 2014]. Les clones sont typiquement monosomiques pour les chromosomes 3, 7, 15, 16 et 17 tandis que les chromosomes 1, 6, 11 et 18 sont volontiers diploïdes, [Moorman.AVet *al*, 2012].

On y retrouve des altérations de *TP53* (*TumorProtein P53*), *CDKN2A/B* et *RBI*, et des mutations/délétions de *IKZF2* (*IKAROS Family Zinc Finger 2*).

- **t (5;14) (q31;q32) / IL3-IGH**

Parmi les translocations d'IGH (*Immunoglobulinheavy*), les translocations IL3-IGH sont majoritaires.

Leur fréquence est faible parmi les enfants de moins de 10 ans (<3%) alors qu'elle est beaucoup plus élevée (10%) parmi les adolescents et les adultes jeunes (15-24 ans).

Ces LAL sont associées à une hyperéosinophilie du fait de l'hyperexpression de l'IL3.

La translocation IgH est de mauvais pronostic avec une survie faible, [Russell.LJet *al*, 2014].

9.1.3 Biomarqueurs génétiques de pronostic intermédiaire

- **t (1;19) (q23;p13) / TCF3-PBX1**

La fréquence des t (1;19) (q23;p13) est proche de 5% des LAL-B de l'enfant et 3% chez l'adulte.

Le plus souvent ce sont des LAL pré-B (BIII selon l'EGIL).

L'anomalie correspond à une fusion de gènes codant pour des facteurs de transcription, facilement identifiée par FISH, RT-PCR et cytogénétique car elle apparaît souvent déséquilibrée au caryotype.

Le pronostic associé à cette anomalie est encore mal défini, mais des études récentes à partir de protocoles de chimiothérapie intensive ont rapporté une issue favorable dans plus de 80% des cas, [Kager.Let al, 2007].

9.1.4 Autres biomarqueurs génétiques émergents des LAL-B :

- **LAL-B « others »**

Environ un quart des LAL-B regroupées sous le terme de « B others » ne sont concernées par aucune des anomalies mentionnées ci-dessus.

Néanmoins, une multitude de microdélétions touchant des gènes clés dans la pathogénèse ont été découvertes par SNP-array (Single Nucleotide Polymorphism), puces pour polymorphisme des nucléotides) dans les LAL, alors qu'elles ne l'étaient pas par cytogénétique conventionnelle. Ces microdélétions résultant de l'activité aberrante du système de la recombinaison, correspondent aux altérations génétiques les plus fréquentes au sein des LAL, [Papaemmanuil.Eet al, 2014].

Le profil des anomalies du nombre de copies (CNA) est un biomarqueur pronostique. La quasi-totalité de ces CNA sont des aberrations secondaires, sous-clonales, et pouvant être acquises, perdues ou enrichies entre le diagnostic et la rechute, [Chow.Ret al, 2016].

Le profil d'expression génique est utilisé pour définir des sous-groupes cytogénétiques et en même temps identifier de nouveaux sous-groupes de patients, tels que les fusions *BCR-ABL1 like* [Chow.Ret al, 2016]. Plusieurs réarrangements de ce type ont ainsi été identifiés, constituant de nouvelles cibles thérapeutiques, [Roberts.KG et al, 2014].

- **Amplification intra chromosomique du chromosome 21 (iAMP21)**

La caractéristique constante de tous les cas d'iAMP21 est l'amplification du locus situé en *RUNX1* 21q22.12, qui fournit la base pour une détection appropriée par FISH en utilisant des sondes spécifiques de locus.

La définition acceptée internationalement de l'iAMP21 est la présence de trois copies supplémentaires du gène *RUNX1* sur un seul chromosome 21 anormal, ce qui correspond à au moins 5 signaux par cellule.

Les patients avec une iAMP21 présentent le plus fréquemment un immunophénotype de type LAL-B commune (BII selon l'EGIL) ou pré-B (BIII), sont plus âgés (âge médian de 9 ans) mais l'iAMP21 est rare chez l'adulte. La fréquence rapportée de présentation de cette anomalie est de 2% chez les enfants. Ces patients ont une leucocytose médiane au diagnostic de 3,9 G/L, inférieure à celle des autres enfants atteints de LAL, [Moorman.AV *et al*, 2007]. Les patients traités comme ceux présentant une LAL de risque standard ont un taux très élevé de rechute (supérieur à 80%), mais qui est significativement réduit (inférieur à 20%) lorsque les patients sont traités intensivement, [Heerema.NA *et al*, 2013].

- **Délétion d'*IKZF1***
 - **IKAROS Family Zinc Finger 1 7p12.2**

Les délétions d'*IKZF1* se produisent dans 15% des cas pédiatriques et 30% des cas adultes, mais elles sont plus fréquentes chez les patients avec transcrit BCR-ABL1 (supérieur à 60%), [Den Boer.ML *et al*, 2009].

Le motif de suppression varie entre les patients, mais les deux types de délétions les plus courants sont d'une part la perte des exons 4 à 7 chez 37 % des patients, associée à une activité oncogénique, et d'autre part la perte des exons 2 à 7 chez 20 % des patients qui résulte en une transcription aberrante empêchant la traduction de débiter, [Iacobucci.Iet *al*, 2009].

Elles sont associées, le plus souvent, à un âge plus élevé, une hyperleucocytose, une MRD positive, [Schwab. CJ *et al*, 2013].

Les études initiales suggéraient que les patients porteurs d'une délétion *IKZF1* avaient de manière significative un pronostic plus péjoratif, ce qui impliquait qu'il était un marqueur pronostique fiable, [Mullighan.CG *et al*, 2009].

Plus récemment, des études ont montré que la présence d'une délétion d'*IKZF1* ne supprime pas le pronostic associé à d'autres anomalies génétiques de risque favorable tel que ETV6 - *RUNX1* et les délétions de *ERG*, [Van der Veer.Aet *al*, 2014].

De même, plusieurs études ont rapporté que les délétions d'*IKZF1* ne sont pas pronostiques chez les patients qui répondent rapidement à leur traitement. L'effet pronostique est ainsi limité aux patients avec des niveaux de maladie résiduelle plus élevés après chimiothérapie initiale, [Palmi.Cet *al*, 2013].

En outre, les délétions d'*IKZF1* sont plus fréquentes après rechute indiquant ainsi un rôle possible dans les récurrences. Les cellules correspondant au clone de rechute sont souvent présentes comme sous-populations minoritaires au moment du diagnostic ce qui suggère que les cellules responsables de la rechute sont ancestrales aux cellules leucémiques primaires. Les anomalies génomiques qui contribuent aux rechutes des LAL seraient ainsi sélectionnées pendant le traitement, [Yang. JJ *et al*, 2008].

- **Délétion d'*ERG***
 - **Ets related gène 21q22.2**

Certaines LAL-B exposent une délétion focale d'*ERG*, qui code pour un facteur de transcription contenant un domaine ETS.

Plusieurs études ont maintenant identifié un sous-groupe distinct de patients atteints de LAL-B pédiatriques caractérisé par une délétion monoallélique du gène *ERG*, [Harvey. RC *et al*, 2010].

La fréquence est de 10% à 15% des LAL-B « others », ce qui équivaut à 3% à 5% des LAL pédiatriques globales. Fait intéressant, ces patients présentent un excellent pronostic avec plus de 90% de survie à 5 ans en dépit d'une incidence très élevée des délétions d'*IKZF1* (environ 40 %), [Clappier.E *et al*, 2014].

Même si la présence d'une délétion de *ERG* semble définir un sous-groupe distinct parmi les LAL-B « others », cette anomalie semble être un événement sous-clonal qui peut être perdu ou acquis entre le diagnostic et la rechute, [Moorman.AV, 2016].

- ***BCR-ABL1*-like (Ph-like)**

L'entité des translocations *BCR-ABL1*-like a été identifiée en utilisant différentes approches permettant de déterminer l'expression génique globale, [Moorman.AV, 2009].

Les LAL Ph-like sont *BCR-ABL1* négative mais ont un profil d'expression génique similaire aux LAL *BCR-ABL1*. Elles possèdent une altération des gènes codant pour des facteurs de transcription de la lignée lymphoïdes B, le plus communément *IKZF1*.

Bien que ces patients n'expriment pas le gène de fusion *BCR-ABL1*, ils partagent le même mauvais pronostic.

Ce sous-groupe, appelé *BCR-ABL1*-like ou Ph-like représente environ 50% des cas de LAL-B « others ». Des différences significatives existent dans la génétique de ces sous-groupes ; notamment en ce qui concerne la prévalence des délétions *IKZF1*, des réarrangements *CRLF2* et des mutations *JAK2*, [Mullighan.CG *et al*, 2009].

Les LAL *Ph-like* représentent 10 à 15% des LAL-B standard et de haut risque, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, [Mullighan.CG, 2014].

Le séquençage transcriptomique (RNA-seq) de 15 cas de réarrangements identifiés de kinase et de gènes de récepteur de cytokines, incluant ABL1, EPOR (Erythropoietin Receptor), JAK2 (Janus kinase 2) et PDGFRB (Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta), [Roberts.KG *et al*, 2012]. Suggère que les réarrangements activant des kinases sont la marque des LAL *Ph-like* et que ces altérations peuvent être soumises à une inhibition par des inhibiteurs de Tyrosines Kinases (ITK).

La première catégorie est la classe des réarrangements ABL1.

La seconde est celle des réarrangements *JAK2/EPOR*.

La troisième est celle des réarrangements *CRLF2* (Cytokine Receptor-Like Factor 2), souvent associés à des mutations de *JAK1*, ou *JAK2* (exon 16 R683G), [Roll. JD *et al*, 2010].

Biomarqueurs de classification dans les LAL-T :

Les anomalies les plus récurrentes dans ce groupe sont les translocations impliquant les loci α et δ des récepteurs des cellules T (TCR) en 14q11.2, le locus β en 7q35 et le locus γ en 7p14-15 avec une liste étendue de partenaires, [Vardiman.JW *et al*, 2009]. Ces translocations entraînent la surexpression des gènes partenaires, majoritairement des facteurs de transcription ; celle de *TLX1* (*HOX11*) est de bon pronostic tandis que celle de *TLX3* (*HOX11L2*) est corrélée à un mauvais pronostic.

Des translocations peuvent amener à des dérégulations de TAL1 ou LMO2 avec un pronostic favorable, [Hunger.SP, 2015].

Sont également retrouvées des mutations de séquence et des délétions qui impliquent des gènes régulant le développement des cellules T, des gènes suppresseurs de tumeurs tels que NOTCH1, PTEN, RB1, et des gènes dont la fonction est encore mal connue tels que PHF6 (Plant homeodomain finger protein 6) et WT1 (Wilms Tumor 1), [Mullighan.CG, 2014].

Les mutations de NOTCH1, FBXW7 (F-Box And WD Repeat Domain Containing 7), semblent être de bon pronostic, tandis que leur absence ou des mutations de *NRAS* et *KRAS*, et/ou une mutation ou une délétion de *PTEN* semblent associées à un risque de rechute plus élevé, [Trinquand.A *et al*, 2013] Leur impact pronostique chez les enfants est en cours de démonstration.

Les délétions 5q interstitielles et terminales, qui représentent respectivement 2,5% et 9% des cas, sont des délétions génomiques récurrentes permettant d'identifier des sous-types distincts au sein des LAL-T. Les délétions interstitielles I-5q définissent un sous-groupe de LAL-T immatures et semblent de mauvais pronostic avec une expression proche des ETP-LAL. Les délétions terminales T-5q forment, quant à elles, un sous-groupe génétique *HOXA* positif, [La Starza.Ret *et al*, 2016].

o **Early Thymic Cell Precursor (ETP)**

L'entité des ETP est la seule véritablement caractérisée au sein de la classification OMS 2016 pour les LAL-T, [Arber.DA *et al*, 2016].

Par définition, les blastes des ETP-LAL expriment le CD7, au moins un marqueur myéloïde ou de cellule souche mais ni le CD1a ni le CD8, [Coustan-Smith.Eet *al*, 2009].

Elles représentent 12 à 15% des LAL-T de l'enfant, [Patrick.Ket *al*, 2015].

Une association avec les mutations de gènes myéloïdes tels que FLT3 (FmsRelated Tyrosine Kinase 3) (35%), [Neumann M *et al*, 2013], NRAS/KRAS, DNMT3A (DNA Cytosine-5-Methyltransferase 3 Alpha) (16%), [Neumann.Met *al*, 2013] IDH1 et IDH2 a été rapportée avec une fréquence élevée, tandis que les mutations les plus typiquement rencontrées dans les LAL-T telles que celles concernant le gène *NOTCH1* sont peu retrouvées, [Arber.DA *et al*, 2016].

Alors que de petites séries initiales d'ETP-LAL suggéraient un très mauvais pronostic [Coustan-Smith.Eet *al*, 2009], une grande étude plus récente avec un traitement plus efficace a montré une petite différence pronostique mais statistiquement non significative dans les résultats, [Patrick.Ket *al*, 2014], tandis que dans la plus grande série à ce jour, aucune signification pronostique n'a été retrouvée, [Wood.BLet *al*, 2014].

9.2 Délétions récurrentes dans les LAL :

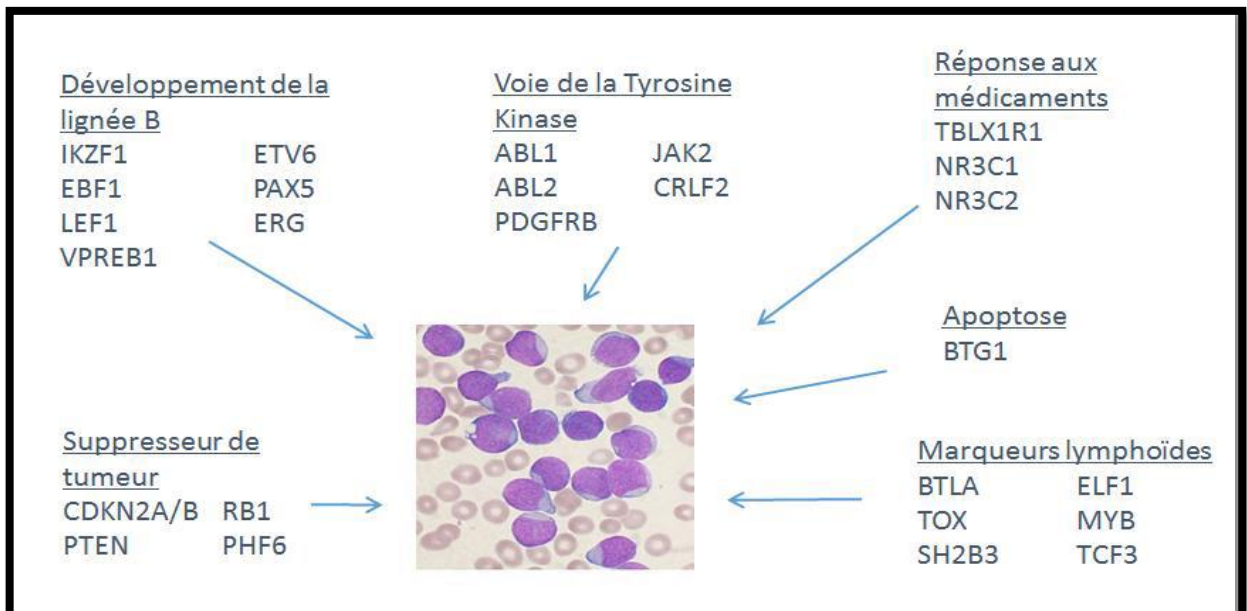


Figure 18. Gènes impliqués dans des anomalies récurrentes au sein des LAL (Particulièrement LAL-B).

Les différentes études de cytogénétique moléculaire sur de larges cohortes de LAL ont ainsi permis d'identifier plus d'une cinquantaine d'altérations récurrentes, principalement des microdélétions, [Hunger.SP*et al*, 2011]. Elles sont généralement focales et touchent peu de gènes.

Ces altérations génétiques récurrentes ciblent généralement les gènes et les voies jouant un rôle clé dans la croissance cellulaire et la tumorigenèse, tels que les gènes régulateurs de transcription de développement lymphoïde ou les gènes suppresseurs de tumeurs (Fig. 18).

Ci-dessous voici la liste des principaux gènes retrouvés au sein des LAL-B :

- ***BTG1, B-Cell Translocation Gene 1 12q21.33***

BTG1 a une fonction antiproliférative avec une action régulatrice sur la croissance et la différenciation cellulaire.

Ces délétions sont retrouvées avec une fréquence de 9%, [Safavi.Set *et al*, 2015].il n'existe pas de corrélation clinique rapportée.

- ***BTLA, B And T Lymphocyte Associated 3q13.2***

BTLA code pour une molécule de signalisation lymphoïde.

La protéine codée contient une immunoglobuline (Ig) dont le domaine est un récepteur qui relaie des signaux inhibiteurs pour supprimer la réponse immunitaire.

La fréquence de sa délétion est proche de 5% et associée à une survie sans évènement à 8 ans diminuée (70% *versus* 83%)

Génétiquement, les délétions *BTLA* sont fortement associées à des leucémies *ETV6-RUNX1* positif mais sont également identifiées chez les patients B « others », [Ghazavi.Fet *et al*, 2015].

- ***CDKN2A/B, Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A/B 9p21.3***

CDKN2A/B agit comme un suppresseur de tumeur car il est capable d'induire l'arrêt du cycle cellulaire.

Sa fréquence de délétion est élevée, autour de 34% des cas dans les LAL, [Gupta.SK *et al*, 2016].

Les délétions de *CDKN2A/B* sont associées à un risque de rechute plus élevé et une survie globale plus faible, [Ribera.Jet *et al*, 2015].

- ***CRLF2, Cytokine Receptor-Like Factor 2 Xp22.33***

CRLF2 code pour un membre de la famille des récepteurs de cytokines de type I, récepteur de la lymphopoiétine stromale thymique (TSLP).

Les réarrangements de *CRLF2* avec surexpression apparaissent dans près de 5% des LAL-B, mais avec une fréquence plus élevée dans les B « others » (30%) et les patients avec un syndrome de Down (50%), [Buitenkamp.TD *et al*, 2012].

La délétion interstitielle dans la région pseudoautosomale *PARI* des chromosomes X et Y entraîne une dérégulation de *CRLF2*, via une juxtaposition de ce gène avec le promoteur de *P2RY8*. La surexpression de *CRLF2* peut également survenir par une translocation d'IGH et plus rarement par mutation activatrice, [**Chapiro.Eet al, 2010**].

Les réarrangements impliquant *CRLF2* sont associés à une activation des voies JAK, STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription), ERK (Extracellular signal-regulated kinases) et mTor/PI3K. Ces réarrangements présentent une mutation de *JAK2* dans environ 50% des cas, [**Mullighan.CG et al, 2009**].

L'inhibition des voies JAK et PI3K représente une stratégie thérapeutique potentielle par thérapie ciblée, [**Roberts.KG et al, 2012**].

Le pronostic de cette anomalie est discuté, certains estimant que c'est un biomarqueur de mauvais pronostic, [**Harvey. RC et al, 2010**] tandis que d'autres estiment que cette anomalie n'est pas significative par rapport aux autres facteurs de risque, [**Van der Veer.Aet al, 2013**].

- ***EBF1, Early B-Cell Factor 1 5q33.3***

EBF1 code pour un facteur de transcription et possède un rôle dans l'engagement dans la lymphopoïèse B. Sa fréquence de délétion est de l'ordre de 3%.

Les délétions d'*EBF1* sont de mauvais pronostic, avec des niveaux élevés de maladie résiduelle à J29 (Odds Ratio à 9), [**Mullighan.CG et al, 2009**].

Elles sont présentes à fréquence plus élevée suite à une rechute indiquant leur rôle dans les récurrences de maladie, [**Yang. JJ et al, 2008**].

- ***ELF1, E74 Like ETS Transcription Factor 1 13q13***

ELF1 code pour un facteur de transcription exprimé dans les cellules lymphoïdes.

Il est le principal activateur transcriptionnel du gène TdT (Terminal-deoxynucleotidyl Transférase), codant pour une ADN polymérase qui insère des nucléotides aux jonctions D-J, V-D ou V-J et augmente ainsi la diversité des répertoires des Ig), [**Ernst.Pet al, 1996**].

- ***ETV6, ETS Variant 6 12p13.2***

ETV6 code pour un facteur de transcription habituellement impliqué dans les translocations des LAL-B et autres leucémies.

Des délétions sont également documentées, avec une fréquence de l'ordre de 13% des cas, [**Mullighan.CG et al, 2009**] sans relation retrouvée avec la survie, [**Gupta.SK et al, 2016**].

Ces délétions sont fortement associées aux transcrits *ETV6-RUNX1*, où elles sont présentes dans 60% des cas, [**Kawamata.Net al, 2008**].

- ***LEF1, Lymphoid enhancer-binding factor-1 4q25***

LEF1 code pour un médiateur central de la voie de signalisation WNT (Wingless-ty).

Cette protéine peut se lier à un site fonctionnel important dans la cellule T.

L'expression faible de LEF1 est associée à des taux de rémission complète (RC) et de survie globale (OS) à 5 ans diminuée à 73% contre 92% dans le cas d'une expression de LEF1 élevée, [Jia.Met *al*, 2015]

- **MYB, MYB Proto-Oncogene, Transcription Factor 6q23.3**

MYB un activateur transcriptionnel.

Son amplification est cause de malignité au sein des cellules T par transformation accélérée et prolifération cellulaire, [Nakano.Ket *al*, 2016].

- **NR3C1, Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1 5q31.3**

NR3C1 code pour un récepteur aux glucocorticoïdes. Il agit à la fois comme facteur de transcription qui se lie à des éléments de réponse aux glucocorticoïdes, et comme régulateur des autres facteurs de transcription. Sa fréquence de délétion est de 2%, [Safavi.Set *al*, 2012]. Elle est plus fréquente

- **NR3C2, Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 2 4q31.23**

NR3C2 code pour un récepteur aux minéralocorticoïdes. Les fonctions de la protéine en tant que facteur de transcription dépendent du ligand qui se lie aux éléments de réponse aux minéralocorticoïdes afin de transactiver les gènes cibles.

- **PAX5, Paired Box domain 5 9p13.2**

PAX5 est un déterminant important de l'engagement vers la lignée B par activation des gènes spécifiques de la lignée B et répression des gènes d'autres programmes de différenciation. La délétion de PAX5 conduit au développement de cellules B peu différenciées.

Sa fréquence de délétion est de 31%. Sa délétion isolée semble être de bon pronostic, [Moorman.AVet *al*, 2014] mais elle est fréquemment associée à d'autres anomalies, [Mullighan.CG *et al*, 2009].

- **PDGFRB, Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta 5q32**

PDGFRB code pour un récepteur aux tyrosines kinases à la surface cellulaire qui peut être impliqué dans les transcrits des LAL Ph-like, [Schwab.Cet *al*, 2016].

- **PHF6, Plant homeodomain finger protein 6 Xq26.2**

PHF6 possède un rôle potentiel dans la régulation transcriptionnelle.

C'est un gène suppresseur de tumeur spécifique de lignée qui s'oppose au développement des cellules hématopoïétiques malignes, [Meacham.CE *et al*, 2015].

- **PTEN, Phosphatase AndTensin Homolog 10q23.31**

PTEN est un gène suppresseur de tumeur, muté dans un grand nombre de cancers à haute fréquence. Les délétions de PTEN sont rares dans les LAL-B mais sont présentes dans 5% des cas de LAL-T, [Trinquand.A *et al*, 2013].

Elles sont significativement associées à un échec thérapeutique précoce, [Gutierrez.A *et al*, 2009].

- **RB1, Retinoblastoma 1 13q14.2**

RB1 est un gène suppresseur de tumeur et régulateur négatif du cycle cellulaire. Il est délété dans 9% des cas de LAL-B.

Sa délétion isolée est de mauvais pronostic, [Gupta.SK *et al*, 2016]. À la rechute, particulièrement dans les t (12 ; 21).

- **SH2B3, SH2B AdaptorProtein 3 12q24.12**

SH2B3 est un régulateur négatif de la signalisation des cytokines et joue un rôle essentiel dans l'hématopoïèse.

Une délétion de SH2B3 associée à une surexpression du récepteur à l'IL7 distingue un sous-ensemble de risque élevé au sein des LAL-B. Cette anomalie est associée à une anomalie d'IKZF1, [Ge.Z *et al*, 2016].

Par ailleurs, les mutations de SH2B3 semblent plus fréquentes au sein des LAL Ph-like, [Roberts.KG *et al*, 2014].

- **TBL1XR1, Transducin (Beta)-Like 1 X-Linked Receptor 1 3q26.31**

TBL1XR1 code pour une F-box, protéine responsable de la régulation de l'hormone nucléaire répresseur 1.

La fréquence de la délétion de TBL1XR1 est de 3% dans les LAL-B, [Olsson.L *et al*, 2011], augmentée lors des rechutes à 11% des cas. Le plus fréquemment ces délétions de TBL1XR1 sont observées en cas de t(12 ; 21) (15% des cas), [Parker.H *et al*, 2008].

Cette délétion aboutit à une diminution du recrutement du N-CoR (nuclearreceptorcorepressor) et de la sensibilité des gènes des glucocorticoïdes, ce qui résulte finalement à une diminution de la signalisation des glucocorticoïdes provoquée par l'augmentation des niveaux de l'hormone nucléaire répresseur 1 et de l'histone déacétylase 3 (HDAC 3).

La réduction de la signalisation des glucocorticoïdes dans les lignées *TBLIXR1* appauvries donne lieu à une résistance à des agonistes des glucocorticoïdes, mais pas à d'autres agents chimiothérapeutiques.

Un traitement par SAHA (SuberoylanilideHydroxamic Acid), inhibiteur d'HDAC, restaure la sensibilité à la prednisolone dans les cellules déplétées *TBLIXR1*, [Jones.CL *et al*, 2014].

- ***TCF3, Transcription Factor 3 19p13.3***

Le gène *TCF3* code pour une protéine E jouant un rôle crucial dans la lymphopoïèse. Cette protéine est requise pour le développement des lymphocytes B et T.

Sa délétion est le plus fréquemment retrouvée dans le cadre des t(1;19)(q23;p13)/*TCF3-PBX1* ou des exceptionnelles t(17;19)/*TCF3-HLF*.

- ***TOX, Thymocyte Selection Associated High Mobility Group Box 8q12.1***

TOX régule le développement des lymphocytes T, [Wilkinson.Bet *al*, 2002].

Ce gène est délété plus fréquemment suite à une rechute, [Safavi.Set *al*, 2015].

- ***VPREB1, Pre-B Lymphocyte 1 22q11.22***

VPREB1 est un gène impliqué dans le développement de la cellule B au stade précoce.

Ce gène code pour une chaîne polypeptidique associée à la chaîne Ig μ pour former un complexe moléculaire exprimé sur la surface des cellules pré-B.

Les délétions de *VPREB1* sont retrouvées dans environ 26% des LAL-B et sont associées à un groupe de haut risque BCR-ABL1 (40%), [Mangum.DS *et al*, 2014] et BCR-ABL1-like (34%), [Van Delft. FW *et al*, 2011], mais aussi au sous-groupe ETV6-RUNX1 (43–68%).

10 Facteurs Pronostiques :

Les principaux facteurs pronostiques concernent l'âge, la leucocytose, les anomalies cytogénétiques des cellules blastiques, la réponse précoce au traitement. La persistance d'une maladie résiduelle à un stade précoce du traitement détectée par des techniques de biologie moléculaire (PCR) ou immunologique (CMF) permet d'intensifier le traitement.

L'identification de facteurs pronostiques est essentielle pour adapter le traitement, qui peut être diminué chez les patients dont le pronostic est favorable et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter lorsque des facteurs péjoratifs sont retrouvés.

Ces facteurs pronostics sont différents d'une étude à l'autre, et le principal élément pronostic reste la réponse au traitement reçu (corticothérapie et chimiothérapie).

Plusieurs facteurs persistent dans les différents essais thérapeutiques publiés, liés au patient, à la maladie ou au traitement, [Parkin.Met *al*, 1989].

10.1 Facteurs pronostiques liés au malade chez l'enfant :

Âge : L'âge au diagnostic est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 1 à 9 ans. Les enfants de moins d'un an ont un pronostic très péjoratif, surtout en cas d'anomalies chromosomiques de la région 11 q23 (gène MLL), très fréquentes durant la première année de vie et de mauvaise réponse à la corticothérapie initiale, [D Srdelmann. *Met al*, 1999].

Du fait du faible nombre de nourrissons atteints de LAL dans chaque pays, un protocole international a été initié en 1999 de manière à mieux préciser les facteurs pronostics dans cette tranche d'âge. Seuls les nourrissons présentant une corticorésistance et dont le pronostic est particulièrement péjoratif sont éligibles pour une transplantation de MO en première rémission complète (RC1). Les adolescents ont classiquement un pronostic plus défavorable que les jeunes enfants, mais les résultats se sont améliorés avec l'utilisation de traitements plus intensifs. L'usage de protocoles thérapeutiques pédiatriques de LAL chez les adolescents semble plus efficace que celui des protocoles de l'adulte, [D Srdelmann. *Met al*, 1999].

Sexe : Le sexe masculin a longtemps été considéré comme de plus mauvais pronostic par rapport au sexe féminin, mais ceci n'est plus retrouvé dans toutes les études [Pui C.H *et al*, 1999].

10.2 Facteurs pronostiques liés au malade chez l'adulte :

Âge : L'âge est le facteur pronostique le plus important dans les LAL de l'adulte en termes d'obtention de RC. La durée de rémission, de même que la survie globale, diminuent avec l'augmentation de l'âge des patients, [Thomas. *Xet al*, 2003]. Chez l'adolescent, les taux de RC sont autour de 95% et les survies longues sans maladie de l'ordre de 65%. Des résultats identiques ont été retrouvés chez l'adulte de moins de 30 ans en absence d'autres facteurs de risque. La survie diminue progressivement avec l'âge pour atteindre des taux de survie de moins de 10 % chez les patients de plus de 60 ans, [Rowe. *JM et al*, 2005].

Sexe : L'incidence de LAL est plus élevée chez les mâles que chez les femelles, quel que soit l'âge. Cependant, non seulement il ya une différence d'incidence entre les hommes et les femmes, mais le pronostic de la LAL peut aussi dépendre du sexe. La différence entre le sexe devient encore plus évidente après les deux premières années de traitement. En revanche, dans la plupart des études sur la LAL chez l'adulte, le sexe n'a pas d'influence sur les résultats cliniques. Une seule étude a signalé une augmentation des taux de survie chez les femmes par rapport aux hommes, [Plasschaert. *Set al*, 2004].

10.3 Facteurs pronostiques liés à la maladie :

10.3.1 Facteurs biologiques :

L'élévation du nombre des GB au moment du diagnostic ($> 30.000-50.000/\mu\text{L}$) représente un facteur de mauvais pronostic et, est associé à l'augmentation du risque de rechutes surtout au niveau du SNC, [Gökbuget.Net *al*, 2006]. La numération leucocytaire élevée était même considérée comme le facteur pronostique le plus délétère dans LAL-B, avec une survie globale de 19% à 29%, [Fader.Set *al*, 2010]. Dans les LAL de la lignée T, la valeur pronostique des globules blancs a cependant été reconnue pour des valeurs très élevées de l'ordre de $100 \times 10^9/\text{l}$.

Un pourcentage élevé de blastes circulants dans le sang confère également un mauvais pronostic, [Thomas.Xet *al*, 2003].

10.3.2 Facteurs cliniques :

L'envahissement d'organes extra médullaires s'accompagne d'une baisse des taux de rémission ainsi que d'une diminution de la durée de rémission, [Thomas.Xet *al*, 2000]. La présence d'une organomégalie (hépatomégalie et/ou splénomégalie et/ou adénopathies) a parfois été décrite comme ayant une valeur pronostique péjorative pour l'obtention de la RC, [Thomas.Xet *al*, 2003].

10.3.3 Facteurs immunphénotypiques :

Les LAL de la lignée T avaient un pronostic très péjoratif car elles sont souvent associées au sexe masculin, à une hyperleucocytose, à un envahissement du SNC et à la présence d'une masse médiastinale. Les résultats se sont récemment améliorés avec des taux de rémission supérieurs à 80% et des taux de survie à long terme de l'ordre de 46%, ce qui est lié aux modifications thérapeutiques au cours des dernières années, [Thomas.Xet *al*, 2003].

Pour les LAL communes de la lignée B, les taux de rémission sont de plus de 80%, mais seulement un tiers des patients présente une survie longue. Cela peut en partie s'expliquer par le fait qu'environ 45% de ces LAL communes présentent un chromosome Philadelphie. Les résultats du sous-type LAL pré-B sont comparables à ceux des LAL communes, [Thomas.Xet *al*, 2004]. Les LAL pro-B, comprenant les LAL avec $t(4;11)$, ont classiquement un mauvais pronostic, [Ludwig.WDet *al*, 1998]. Les LAL exprimant des marqueurs myéloïdes CD13 et CD33, initialement considérées comme un sous-groupe de mauvais pronostic, [Thomas.Xet *al*, 2003].

10.3.4 Facteurs cytogénétiques :

Les LAL avec translocation $t(9;22)$, dite encore à chromosome Philadelphie (Ph+), ou avec transcrite BCR/ABL, sont les formes ayant le pronostic le plus péjoratif. Il s'agit généralement de LAL de la lignée B. Elles représentent 9 à 33% des LAL de l'adulte et leur incidence augmente avec l'âge, [Thomas.X, 2007]. L'association à une hyperdiploïde supérieure à 50 chromosomes, de même que l'absence d'anomalies chromosomiques supplémentaires (monosomie 7, anomalies

du bras court du chromosome 9) sont considérées comme de meilleur pronostic. La monosomie 7 et les anomalies du chromosome 9 confèrent généralement un plus mauvais pronostic. La LAL avec translocation $t(4;11)(q21;q23)$ et $t(1;19)$, ont également un très mauvais pronostic, [Thomas.Xet al, 2000]

11 Les techniques d'analysesmoléculaires

11.1 Matériaux utilisés :

Tableau 7 : Les outils et les solutions utilisées dans les analyses de cytogénétique

Les outils	Les solutions
❖ Microscope	❖ Nacl
❖ Les lames	❖ H ₂ o
❖ Centrifugation	❖ Chlorure de Potassium
❖ Bain marié	❖ Méthanol Pur
❖ Fluorescence	❖ Solution de Phosphate
❖ Micropipette	❖ Ethanol
❖ Etuve	❖ Goutte DAPI
❖ Thermotron	❖ Giemsa
❖ Réveil	❖ Leishman
	❖ Carnoy

11.2 Méthodes :

11.2.1 Le caryotype :

11.2.1.1 Principe général :

Le caryotype permet l'observation des chromosomes des cellules leucémiques et la recherche d'anomalies du nombre de chromosomes (monosomies, trisomies, tétrasomies...) et/ou

de leur structure (translocation réciproque, délétion, addition, inversion péri- ou paracentrique...). C'est une analyse peu résolutive (environ 10 Mb) mais permettant l'observation du génome complet des lymphoblastes et la détection d'éventuels sous-clones ayant génétiquement évolué à partir du clone primaire. Il est optimalement réalisé sur un prélèvement de moelle osseuse, mais peut également être fait sur un prélèvement de sang si la blastose sanguine est suffisante. Les étapes techniques de l'analyse sont résumées dans la (fig. 23).

11.2.1.2 Description de la technique

Nous décrivons ici la technique utilisée au laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse. Des variations existent d'un centre de diagnostic à un autre.

Pour pouvoir observer les chromosomes, il est nécessaire d'obtenir des cellules en mitose. Pour cela, une culture cellulaire est réalisée. Les étapes de mise en culture se déroulent sous hotte à flux laminaire, avec du matériel stérile. Le prélèvement est reçu dans un tube avec de l'héparinate de lithium. Il est centrifugé pour faire apparaître la couche des leucocytes. Celle-ci est recueillie et mise dans un tube Falcon avec du milieu de culture. Le milieu de culture est composé de RPMI, de glutamine, de sérum de veau foetal et d'antibiotiques (pénicilline et streptomycine). La concentration cellulaire est mesurée sur automate. Deux flasques sont ensemencées avec 10 millions de cellules dans 5 ml. Les flasques sont mises à l'étuve pour une durée de 18h à 24h. A la sortie de culture, 30 µL de Colcémide (colchicine) concentré à 10 µg/ml sont rajoutés. La colchicine est un poison du fuseau permettant le blocage des cellules en mitose. Le milieu contenant les cellules est transféré dans un tube après 15 minutes d'incubation avec la colchicine.

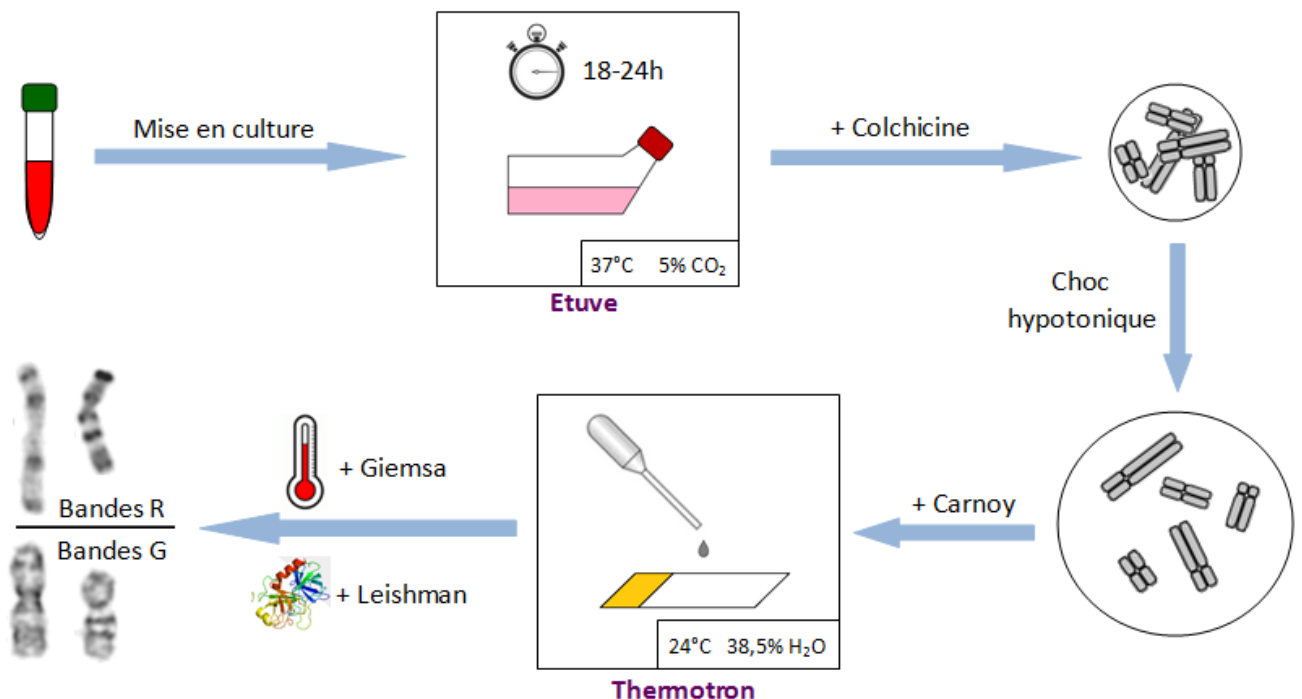


Figure 19. Etapes du caryotype. Giemsa, Leishman : colorants. Carnoy : solution de fixation. Thermotron : enceinte thermostatée.

A cette étape, les chromosomes sont très compactés au sein du noyau. Un choc hypotonique contrôlé est réalisé pour faire gonfler les cellules par différence de pression osmotique, et ainsi étaler les chromosomes. La membrane nucléaire est fragilisée mais ne doit pas rompre afin de ne pas répandre les chromosomes dans le milieu. Cette étape est automatisée. Après centrifugation, l'automate Cellsprint rajoute une solution hypotonique de chlorure de potassium à 0,075M au milieu. Puis il réalise plusieurs cycles de fixation : ajout de réactif de Carnoy (mélange d'un tiers d'acide acétique glacial et de deux tiers de méthanol absolu) – centrifugation – rejet du surnageant. Le culot cytogénétique est ainsi obtenu.

Le lendemain, il est manuellement remis en suspension dans du fixateur de Carnoy fraîchement reconstitué, et étalé sur lames sous une enceinte à température et hygrométrie constantes (24°C +/- 1°C ; 38,5% H₂O +/- 2%). Le contrôle de ces conditions est nécessaire à la bonne qualité de l'étalement. Les lames sont laissées sous l'enceinte le temps du séchage.

Les étapes suivantes de dénaturation et de coloration permettent de faire apparaître les bandes claires et sombres sur les chromosomes. Deux types de « dénaturation » ou banding sont utilisés. Le banding enzymatique utilise l'action de la trypsine (bandes G pour GTG, Giemsa Trypsin Giemsa ou GTL, Giemsa TrypsinLeishman). Le banding thermique aboutit à un caryotype en bandes R ou RHG (Reverse Heat Giemsa) et fait apparaître des bandes inversées par rapport au banding enzymatique.

Les deux techniques sont complémentaires car certaines anomalies sont plus visibles en bandes G, et d'autres en bandes R.

Pour le caryotype en bandes R, les lames sont immergées 5 minutes dans du méthanol pur, puis rincées dans deux bains d'eau distillées. Elles sont immergées dans une solution de phosphate dans un bain marie à 88°C. La durée d'immersion dépend du prélèvement et des conditions climatiques, une gamme de temps est donc réalisée pour obtenir au moins deux lames avec une bonne dénaturation (dans le cas contraire, des lames seront ré-étalées et le temps de dénaturation sera adapté).

Les lames sont ensuite refroidies dans deux bains d'eau distillée à 20°C (+/- 2°C). Après séchage, elles sont colorées par immersion dans une solution de Giemsa à 4% pendant 2,5 à 3 minutes.

Pour le caryotype en bandes G, les lames étalées sont mises à vieillir 1h sur une plaque chauffante à 100°C. Elles sont ensuite immergées dans une solution de trypsine à 1% au bain marie à 30°C suivant une gamme de temps. La réaction est arrêtée par deux bains successifs dans une

solution de Na Cl à 0,9%. Après séchage, les lames sont colorées par une solution de Leishman pendant 1,5 à 2 minutes.

Les lames colorées et dénaturées (bandes GTL et RHG) sont chargées sur un microscope automatique Metafer (Metasystems) qui recherche les mitoses. Après une seconde sélection manuelle, les mitoses sont capturées et transférées sur le logiciel Ikaros (Metasystems) qui permet le classement et l'analyse des caryotypes. Un minimum de 20 mitoses est analysé, afin de ne pas méconnaître un clone de petite taille.

La culture des LAL est une culture difficile. Les lymphoblastes sont fragiles et nécessitent un acheminement rapide du prélèvement pour une mise en culture sans délai. Malgré ces précautions, le nombre de mitoses obtenues est souvent faible en comparaison d'autres hémopathies malignes. Le prélèvement est dans l'idéal réalisé avant le début de la corticothérapie, les corticoïdes inhibant la pousse des lymphoblastes. Si la corticothérapie a été débutée, le caryotype sera souvent un échec, et une recherche des anomalies récurrentes par FISH sera nécessaire.

11.2.2 La FISH :

11.2.2.1 Cadre d'utilisation :

La FISH est réalisée au cas par cas en fonction des résultats du caryotype ou de façon systématique selon les exigences prévues par les protocoles des essais cliniques (cas du CAALL-F01) (**Tableau 8**).

Tableau 8. Recommandations du GFCH pour la prise en charge cytogénétique des LAL-B au diagnostic. Ces recommandations sont contemporaines de nos cas patients mais ne sont pas celles utilisées pour les patients traités en 2017-2018 suivant le protocole CAALL.

Caryotype informatif Présence d'anomalies récurrentes "spécifiques": t(9;22)(q34;q11) ou Ph t(4;11)(q21;q23) Hyperdiploïdie > 50 Hypodiploïdie < 40	Caryotype non informatif Normal ou échec				Caryotype informatif mais anomalies rares ou non spécifiques Anomalies de type secondaire (6q-, 9p-, 12p-...) Anomalies de nombre autres que hypo/hyperdiploïdie Remaniements de structure non spécifiques Points de cassure évocateurs d'une translocation variante		
Pas d'indication de FISH Sauf si : Discordance avec RT-PCR ou non faite/échec : BCR-ABL1	RT-PCR positive	RT-PCR négative	RT-PCR non faite/échec	Index ADN anormal	RT-PCR positive	RT-PCR négative	RT-PCR non faite/échec
	FISH pour confirmer	FISH pour explorer : BCR-ABL1 KMT2A	FISH pour explorer : BCR-ABL1 KMT2A ETV6-RUNX1 TCF3	FISH pour confirmer : Sondes centromériques	FISH pour confirmer	FISH pour explorer : BCR-ABL1 KMT2A	FISH pour explorer : BCR-ABL1 KMT2A ETV6-RUNX1 TCF3

Elle peut être réalisée pour confirmer une anomalie douteuse au caryotype, pour rechercher une anomalie suspectée par les autres examens de biologie mais non vue au caryotype (par exemple, suspicion de translocation t(9;22) BCR-ABL1 sur la présence de marqueurs myéloïdes aberrants en cytométrie de flux), ou en cas de caryotype non informatif pour rechercher des anomalies cryptiques (translocation t(12;21) ETV6-RUNX1, insertions) ou grevant le pronostic (réarrangements du gène KMT2A et fusion BCR-ABL1).

11.2.2.2 Description de la technique :

La FISH est basée sur le principe de complémentarité des bases de l'ADN. Elle permet d'hybrider des sondes, spécifiques de gènes ou de toute autre séquence d'intérêt, marquées par des fluorochromes (FITC et Texas Red principalement) sur des chromosomes, des noyaux ou des coupes tissulaires.

Le culot cytogénétique est étalé sur lame sous une enceinte à température et hygrométrie constantes (24°C, 38,5%) après dilution au fixateur de Carnoy à la concentration adaptée pour obtenir un bon espacement des mitoses et des noyaux sur la lame.

Elles sont laissées à vieillir pendant une nuit à température ambiante.

Le deuxième jour, les lames et les sondes sont individuellement dénaturées afin d'obtenir de l'ADN simple brin :

- ❖ Pour les lames : elles sont déshydratées dans une série de bains d'éthanol à concentration croissante (3 minutes dans chaque bain, de 70, 80, 90 et 100%). Sous une hotte à toxiques, 125 µL d'une solution de formamide 70%/2xSSC à pH7 sont déposés sur chaque lame, ensuite couverte d'une lamelle avant de la déposer 3 minutes sur une plaque chauffante à 70°C pour dénaturer l'ADN. La formamide doit être manipulée sous une hotte et avec des gants en raison de sa toxicité. La lamelle est ensuite retirée et une nouvelle série de déshydratations à l'éthanol est réalisée (3 minutes dans des bains à 4°C à 70, 80, 90, 100%,

puis dans un bain à température ambiante à 100%). Les lames sont à nouveau laissées à sécher.

- ❖ Dénaturation des sondes : 5 µL de sonde par lame sont distribués dans des microtubes de 0,5 ml qui sont ensuite placés dans un bain-marie à sec. Le programme de dénaturation est adapté à la sonde utilisée (pour les sondes utilisées pour l'étude : 5 minutes à 73°C, puis 15 minutes à 45°C et enfin 3 minutes à 75°C).

Après dénaturation, 5 µL de sonde sont déposés sur la lame, ensuite couverte avec une lamelle. La lamelle est lutée avec du ruber ciment et les lames incubent toute la nuit à 37°C dans une chambre humide. Cette étape permet l'hybridation de la sonde sur l'ADN du patient.

Le troisième jour, la lamelle est retirée. La lame est lavée dans un bain 0,4 SSC/0,3 NP40 à 68°C pendant 3 minutes puis dans un bain de 2 SSC/0,1 NP40 à température ambiante pendant 30 secondes afin d'enlever l'excès de sonde et d'éviter le bruit de fond.

Une goutte de DAPI est déposée sur chaque lame qui est ensuite recouverte d'une lamelle. Le DAPI est un fluorochrome ayant une forte affinité pour l'ADN. Il fait office de contre-colorant en colorant l'ADN des noyaux et des mitoses en bleu.

Après au minimum 5 minutes de repos, la lame est lue au microscope à fluorescence. 200 noyaux, et dans la mesure du possible au moins une mitose sont comptés.

Toutes les étapes de manipulation des sondes doivent être réalisées dans la pénombre afin d'éviter l'exposition des fluorochromes à la lumière.



Conclusion

Conclusion :

La leucémie lymphoblastique aiguë est une maladie cancéreuse où les cellules immatures se développent anarchiquement et vont envahir les différents organes de la personne atteinte. Les causes de cette maladie sont à l'heure actuelle très peu connues, et les recherches à ce sujet sont assez nombreuses.

La leucémie lymphoblastique aiguë présente une multitude de symptômes caractéristiques. Les premiers visibles sont ceux d'ordre clinique. Au moindre doute on étudie la biologie du patient afin de déterminer plus précisément la maladie, ce qui permettra d'appliquer un traitement approprié.

Le traitement de cette maladie est un traitement très lourd composé de plusieurs chimiothérapies. Le médecin peut aussi proposer une greffe de moelle osseuse ; afin d'aider le patient à reconstruire son organisme et ces défenses immunitaires. Les taux de réussite de ce traitement sont encore assez faibles. Mais ces dernières décennies les progrès techniques au niveau des traitements des cancers ont été phénoménaux. Il y a donc encore l'espoir que le taux de guérison des individus atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, augmente d'ici ces vingt prochaines années.



Référence bibliographique

Référence bibliographique :

- [1] **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Et Al**, 11 Avr 2016, Revision To The World Health Organization (WHO) Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia. *Blood*.
- [2] **Arian Van Der Veer, Waanders E, Pieters R, Willemse ME, Van Reijmersdal SV, Russell LJ, Et Al**, 10 Oct 2013, Independent Prognostic Value Of BCR-ABL1-Like Signature And IKZF1 Deletion, But Not High CRLF2 Expression, In Children With B-Cell Precursor ALL, p2622-9.
- [3] **B.Varet**, 1997, *Le Livre De L'interne Hématologie Flammarion Médecine Sciences*
- [4] **Barbe L**, 2001, *Mécanismes D'Adhérence Des Leucocytes Aux Fibres Synthétiques Application ALaFiltration Du Sang., InUFRDe Physique,UniversitéParis VII.*
- [5] **Barber KE, Harrison CJ, Broadfield ZJ, Stewart ARM, Wright SL, Martineau M, Et Al.** Mai 2007 Molecular Cytogenetic Characterization Of TCF3 (E2A)/19p13.3 Rearrangements In B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, p478-86.
- [6] **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A Et Al.** 1995 Proposals For The Classification Of Acute Leukemias. European Group For The Immunological Characterization Of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, p1783-1786.
- [7] **Botton S**, 2004, Leucémies Aiguës Lymphoblastiques. *Hématologie*, 10(1), p26-32.
- [8] **Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M, Et Al**, 2001, Precursor B Lymphoblastic Leukaemia/Lymphoma (Precursors B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia). In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, Éd. *Pathology And Genetics Of Tumours Of The Hematopoietic And Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, P. 111-117
- [9] **Buitenkamp TD, Pieters R, Gallimore NE, Van Der Veer A, Meijerink JPP, Beverloo HB, Et Al**, Oct 2012, Outcome In Children With Down's Syndrome And Acute Lymphoblastic Leukemia: Role Of IKZF1 Deletions And CRLF2 Aberrations. *Leukemia*, 26(10), p2204-11.
- [10] **Chapiro E, Russell L, Lainey E, Kaltenbach S, Ragu C, Della-Valle V, Et Al**, Mars 2010, Activating Mutation In The TSLPR Gene In B-Cell Precursor Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, 24(3): p 642-5.
- [11] **Chow R, Shabsovich D, Schiller G, Kallen M, Tirado CA**, 2016, A T(17;19)(Q22;P13.3) Involving TCF3, A T(1;9)(P13;P13), And A 5' IGH Deletion In A Case Of Adult B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Assoc Genet Technol*, 42(1), p6-14.
- [12] **Clappier E, Auclerc MF, Rapon J, Bakkus M, Caye A, Khemiri A, Et Al**, Janv 2014, An Intragenic ERG Deletion Is A Marker Of An Oncogenic Subtype Of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With A Favorable Outcome Despite Frequent IKZF1 Deletions.

Leukemia. 28(1), p70-7.

- [13] **Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SC, Pei D, Et Al.** Févr 2009, Early T-Cell Precursor Leukaemia: A Subtype Of Very High-Risk Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet Oncol.* 10(2), p147-56.
- [14] **D Srdelmann M., Reiter A., Borkhardt A., Ludwig W-D, Gatz N., Viehmann S., Gadner H., Riehm H., Schrappe M,** 1999, Prednisone Response Is The Strongest Predictor Of Treatment Outcome In Infant Acute Lymphoblastic Leukemia, *Blood* 94, p1209-1217.
- [15] **D. Salik, A. Kolivras, U. Sass, S. Huybrechts, C. Dangoisse,** April 2014, « Hidradénite Eccrine Neutrophilique Palmo-Plantaire Avec Extension Généralisée Chez Un Enfant En Rémission D'une Leucémie Aiguë Lymphoblastique » *Annales De Dermatologie Et De Vénérologie*, Volume 141, Issu 4, P285-289.
- [16] **Dastugue N, Suci S, Plat G, Speleman F, Cavé H, Girard S, Et Al,** 28 Mars 2013, Hyperdiploidy With 58-66 Chromosomes In Childhood B-Acute Lymphoblastic Leukemia Is Highly Curable: 58951 CLG-EORTC Results, *121(13)*, p 2415-23.
- [17] **Den Boer ML, Van Slegtenhorst M, De Menezes RX, Cheok MH, Buijs-Gladdines JGCAM, Peters STCJM, Et Al,** Févr2009, A Subtype of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia with Poor Treatment Outcome: A Genome-Wide Classification Study. *Lancet Oncol*, 10(2), p125-34
- [18] **Dr Robert Patenaude,** 1997, *Survivre A La Leucémie : Une Histoire Vécue Et Un Guide Sur Les Maladies Du Sang*, Québec Amérique, p 277
- [19] **Druker BJ,** 15 Déc 2008 Translation of the Philadelphia Chromosome into Therapy for CML, *112(13)*, p4808-17.
- [20] **Duployez N, Grzych G, Ducourneau B, Fuentes MA, Grardel N, Boyer T, Et Al,** Avr 2016, NUP214-ABL1 Fusion Defines A Rare Subtype Of B-Cell Precursor Acute 101 Lymphoblastic leukemia that could benefit from tyrosine Kinase inhibitors, *Haematologica*, 101(4):E133-134
- [21] **E.N Marieb,** 2001, «*Human Anatomy & Physiology* »5th Edition Ed. Benjamin Cummings Publisher
- [22] **Ernst P, Hahm K, Trinh L, Davis JN, Roussel MF, Turck CW, Et Al.** Nov 1996, A Potential Role for Elf-1 in Terminal Transferase Gene Regulation. *Mol Cell Biol.* 16(11):6121-31.
- [23] **Faderl S, O'Brien S, Pui C-H.** 2010, Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 2010; 116:1165–1176.
- [24] **Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Feroni L, Gerrard G, Litzow MR, Et Al.** 6 Févr 2014 UKALLXII/ECOG2993: Addition Of Imatinib To A Standard Treatment Regimen Enhances

- Long-Term Outcomes In Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, 123(6):843-50.
- [25] **Frankfurt O, Petersen L, Tallman MS**, 2011, Acute Lymphocytic Leukemia – Clinical Features And Making The Diagnosis. Anjali AS, Lazarus H M, Éd. Adult Acute Lymphocytic Leukemia: Biology And Treatment. New York: Springer, P: 9-24.
- [26] **Ge Z, Gu Y, Xiao L, Han Q, Li J, Chen B, Et Al.** 14 Juin 2016, Co-Existence Of IL7R High And SH2B3 Low Expression Distinguishes A Novel High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia With Ikaros Dysfunction. *Oncotarget*.
- [27] **Ghazavi F, Clappier E, Lammens T, Suciú S, Caye A, Zegrari S, Et Al.** Oct 2015, CD200/BTLA Deletions In Pediatric Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According To The EORTC-CLG 58951 Protocol. *Haematologica*, 100(10):1311-9.
- [28] **Gökbuget N, Hoelzer D**, 2006, Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology 2006*: 133-141.
- [29] **Gupta SK, Bakhshi S, Kumar L, Kamal VK, Kumar R.** 24 Juin 2016, Gene Copy Number Alteration Profile And Its Clinical Correlation In B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lymphoma*. P 1-10.
- [30] **Gutierrez A, Sanda T, Grebliunaite R, Carracedo A, Salmena L, Ahn Y, Et Al.** 16 Juill 2009, High Frequency Of PTEN, PI3K, And AKT Abnormalities In T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, 114(3):647-50.
- [31] **Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C**, 2005, Modern Diagnostics in Acute Leukemias. *Critical Reviews In Oncology/Hematology 2005*; 56: 223-234
- [32] **Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, Et Al.** Juin 2004, Three Distinct Subgroups Of Hypodiploidy In Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Br J Haematol*.125 (5):552-9.
- [33] **Harvey RC, Mullighan CG, Chen I-M, Wharton W, Mikhail FM, Carroll AJ, Et Al.** 1 Juill 2010, Rearrangement Of CRLF2 Is Associated With Mutation Of JAK Kinases, Alteration Of IKZF1, Hispanic/Latino Ethnicity, And A Poor Outcome In Pediatric B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia, 115(26):5312-21.
- [34] **Harvey RC, Mullighan CG, Wang X, Dobbin KK, Davidson GS, Bedrick EJ, Et Al.** 2 Déc 2010, Identification of Novel Cluster Groups in Pediatric High-Risk B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia With Gene Expression Profiling: Correlation With Genome-Wide DNA Copy Number Alterations, Clinical Characteristics, And Outcome, 116(23):4874-84.
- [35] **Heerema NA, Carroll AJ, Devidas M, Loh ML, Borowitz MJ, Gastier-Foster JM, Et Al.** 20 Sept 2013, Intrachromosomal Amplification Of Chromosome 21 Is Associated With Inferior Outcomes In Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated In Contemporary Standard-Risk Children's Oncology Group Studies: A Report From The Children's Oncology

- Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 31(27):3397-402.
- [36] **Huguet F**, 2008. Leucémies Aiguës Lymphoblastiques. *Hématologie*, 13(1), 38-44.
- [37] **Huh YO**, Ibrahim S, 2000, Immunophenotypes In Adult Acute Lymphocytic Leukemia: Role Of Flow Cytometry In Diagnosis And Monitoring Of Disease. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 2000; 14(6):1251–1265.
- [38] **Hunger SP, Mullighan CG.** . 25 Juin 2015, Redefining ALL Classification: Toward Detecting High-Risk ALL And Implementing Precision Medicine, 125(26):3977-87.
- [39] **Hunger SP, Raetz EA, Loh ML, Mullighan CG**, Juin 2011, Improving Outcomes for High-Risk ALL: Translating New Discoveries into Clinical Care. *Pediatr Blood Cancer*, 56(6):984-93.
- [40] **Iacobucci I, Storlazzi CT, Cilloni D, Lonetti A, Ottaviani E, Soverini S, Et Al.** 3 Sept 2009, Identification And Molecular Characterization Of Recurrent Genomic Deletions On 7p12 In The IKZF1 Gene In A Large Cohort Of BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients: On Behalf Of Gruppo Italiano MalattieEmatologicheDell’adulto Acute Leukemia Working Party (GIMEMA AL WP), 114(10):2159-67.
- [41] **Ibagy A, Silva DB, Seiben J, Févr 2013, Winneshoffer APFF, Costa TEJB, Dacoregio JS, Et Al.** Acute Lymphoblastic Leukemia In Infants: 20 Years Of Experience. *J Pediatr (Rio J)*, 89(1):64-9.
- [42] **Jacques-L.** Oct 2015, Binet «LeSang EtLesHommes», Editeur : GALLIMARD, Collection.
- [43] **Jia M, Zhao H-Z, Shen H-P, Cheng Y-P, Luo Z-B, Li S-S, Et Al.** Oct 2015 Overexpression Of Lymphoid Enhancer-Binding Factor-1 (LEF1) Is A Novel Favorable Prognostic Factor In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Lab Hematol*, 37(5):631-40.
- [44] **Jones CL, Bhatla T, Blum R, Wang J, Paugh SW, Wen X, Et Al**, 25 Juill 2014 Loss Of TBL1XR1 Disrupts Glucocorticoid Receptor Recruitment To Chromatin And Results In Glucocorticoid Resistance In A B-Lymphoblastic Leukemia Model. *J Biol Chem*. 289(30):20502-15.
- [45] **Kager L, Lion T, Attarbaschi A, Koenig M, Strehl S, Haas OA, Et Al**, Nov 2007, Incidence And Outcome Of TCF3-PBX1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia In Austrian Children. *Haematologica*, 92(11):1561-4.
- [46] **Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Et Al**, 15 Janv 2008 Molecular AllelokaryotypingOf Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemias By High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Oligonucleotide Genomic Microarray, 111(2):776-84.

- [47] **La Starza R, Barba G, Demeyer S, Pierini V, Di Giacomo D, Gianfelici V, Et Al.** 1 Août 2016 Deletions Of The Long Arm Of Chromosome 5 Define Subgroups Of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, 101(8):951-8.
- [48] **Laboratoire Pasteur Cerba.** 1 Août 2016, Guide Des Analyses Spécialisées, 5ème Edition. Elsevier Masson, P 616.
- [49] **Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, Et Al.**1998, Immunophenotypic And Genotypic Features, Clinical Characteristics, And Treatment Outcome Of Adult Pro-B Acute Lymphoblastic Leukemia: Results Of The German Multicenter Trials GMALL 03/87 And 04/89, 92(6): 1898-1909.
- [50] **Mangum DS, Downie J, Mason CC, Jahromi MS, Joshi D, Rodic V, Et Al.** Janv 2014, VPREB1 Deletions Occur Independent Of Lambda Light Chain Rearrangement In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, 28(1):216-20. 109.
- [51] **Marieb E.N,** 2001, *Human Anatomy & Physiology*. 5th Edition, Benjamin Cummings Publisher
- [52] **Maryam Momtaz Bongiovanni,** Janvier2006, « Reconnaissance Cellulaire De Ligands D'intégrités Greffés Sur Matériaux Polymériques Application A La Eleucocytation De Produits Sanguins » These De Doctorat En Sciences. Université catholique de louvain
- [53] **Meacham CE, Lawton LN, Soto-Feliciano YM, Pritchard JR, Joughin BA, Ehrenberger T, Et Al,** 1 Mars 2015, A Genome-Scale In Vivo Loss-Of-Function Screen Identifies Phf6 As A Lineage-Specific Regulator Of Leukemia Cell Growth. *Genes Dev*, 29(5):483-8.
- [54] **Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M, Et Al.** Nov 2013, the mll recombinome of acute leukemias . *Leukemia*, 27(11):2165-76.
- [55] **Moorman AV, Enshaei A, Schwab C, Wade R, Chilton L, Elliott A, Et Al.** 2014, A Novel Integrated Cytogenetic And Genomic Classification Refines Risk Stratification In Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, 124(9):1434–44.
- [56] **Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, Et Al.** Mai 2010, Prognostic Effect Of Chromosomal Abnormalities In Childhood B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: Results From The UK Medical Research Council ALL97/99 Randomised Trial. *lancet oncol*, 11(5):429-38.
- [57] **Moorman AV, Richards SM, Robinson HM, Strefford JC, Gibson BES, Kinsey SE, Et Al,** 15 Mars 2007 Prognosis Of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) And Intrachromosomal Amplification Of Chromosome 21 (Iamp21), 109(6):2327-30.
- [58] **Moorman AV,** Avr 2016 New and Emerging Prognostic and Predictive Genetic Biomarkers

- in B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*. 101(4):407-16.
- [59] **Moorman AV**. Mai 2012, The Clinical Relevance Of Chromosomal And Genomic Abnormalities In B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia, 26(3):123-35.
- [60] **Mullighan CG, Collins-Underwood JR, Phillips LAA, Loudin MG, Liu W, Zhang J, Et Al**. Nov 2009, Rearrangement Of CRLF2 In B-Progenitor- And Down Syndrome-Associated Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat Genet*, 41(11):1243-6.
- [61] **Mullighan CG, Su X, Zhang J, Radtke I, Phillips LAA, Miller CB, Et Al**. 29 Janv 2009 Deletion Of IKZF1 And Prognosis In Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 360(5):470-80.
- [62] **Mullighan CG**. 5 Déc 2014, the Genomic Landscape Of Acute Lymphoblastic Leukemia In Children And Young Adults. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, p174-80.
- [63] **Nakano K, Uchamaru K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T**. Dysregulation Of C-Myb Pathway By Aberrant Expression Of Proto-Oncogene 108
- [64] **Neumann M, Coskun E, Fransecky L, Mochmann LH, Bartram I, Sartangi NF, Et Al**, 2013, FLT3 Mutations In Early T-Cell Precursor ALL Characterize A Stem Cell Like Leukemia And Imply The Clinical Use Of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Plos One*, 8(1):E53190.
- [65] **Neumann M, Heesch S, Schlee C, Schwartz S, Gökbüget N, Hoelzer D, Et Al**, 6 Juin 2013 Whole-Exome Sequencing In Adult ETP-ALL Reveals A High Rate Of DNMT3A Mutations, 121(23):4749-52.
- [66] **Olsson L, Castor A, Behrendtz M, Biloglav A, Forestier E, Paulsson K, Et Al**. Févr 2014, Deletions Of IKZF1 And SPRED1 Are Associated With Poor Prognosis In A Population-Based Series Of Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosed Between 1992 And 2011. *Leukemia*, 28(2):302-10.
- [67] **OMS**, Juillet 1997, « New Cancer Cases In France Projection For 2002
- [68] **P.Paubel, H Sauvageon Et P.Wallet**, 1999, « Médicaments Dérivées Du Sang » Edition Arnette , 0P11,45,46.
- [69] **Palmi C, Valsecchi MG, Longinotti G, Silvestri D, Carrino V, Conter V, Et Al**, Août 2013 What Is The Relevance Of Ikaros Gene Deletions As A Prognostic Marker In Pediatric Philadelphia-Negative B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia? *Haematologica*, 98(8):1226-31.
- [70] **Papaemmanuil E, Rapado I, Li Y, Potter NE, Wedge DC, Tubio J, Et Al**. Févr 2014 RAG-Mediated Recombination Is The Predominant Driver Of Oncogenic Rearrangement In ETV6-RUNX1 Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat Genet*, 46(2):116-25.

- [71] **Parker H, An Q, Barber K, Case M, Davies T, Konn Z, Et Al.** Déc 2008, The Complex Genomic Profile Of ETV6-RUNX1 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Highlights A Recurrent Deletion Of TBL1XR1. *Genes Chromosomes Cancer*. 47(12):1118-25.
- [72] **PARKIN M, NECTOUX J, STILLER C, DRAPER G.**1989 L'incidence Des Cancers De L'enfant Dans Le Monde. *Pediatrie* 44 : 725-736
- [73] **Patrick K, Vora A,** Févr 2015, Update On Biology And Treatment Of T-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Curr Opin Pediatr*, 27(1):44-9.
- [74] **Patrick K, Wade R, Goulden N, Mitchell C, Moorman AV, Rowntree C, Et Al,** Août 2014 Outcome For Children And Young People With Early T-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia Treated On A Contemporary Protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol*, 166(3):421-4.
- [75] **Plasschaert S, Kamps W, Vellenga E Et Al.** Août 2014, Prognosis In Childhood And Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Question Of Maturation?. *Cancer Treatment Reviews* , 30, 37–51.
- [76] **Plasschaert S, Kamps W, Vellenga E Et Al,** 2004, Prognosis In Childhood And Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Question Of Maturation?, *Cancer Treatment Reviews* 2004; 30, 37–51.
- [77] **Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey J, Mezei G,** 2006, Socioeconomic Status and Childhood Leukaemia: A Review. *International Journal of Epidemiology* 2006; 35: 370–384.
- [78] **Pr L,** 2013, Camoin-Jau Pharma-Mémo 2013 Hématologie P133-144
- [79] **Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ.** 10 Févr 2011. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 29(5):551-65.
- [80] **Pui C-H, Robison L,** 2008, Look AT. Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030–1043
- [81] **Rhoades, R.A. And G.A. Tanner,** 1995, *Medical Physiology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- [82] **Ribera J, Morgades M, Zamora L, Montesinos P, Gómez-Seguí I, Pratcorona M, Et Al.** 1 Nov 2015, Prognostic Significance Of Copy Number Alterations In Adolescent And Adult Patients With Precursor B Acute Lymphoblastic Leukemia Enrolled In PETHEMA Protocols. *Cancer*, 121(21):3809-17.
- [83] **Rigal-Huguet F,** 2006, Leucémies Aiguës Lymphoblastiques. *Hématologie*, 12(2), 34-38
- [84] **Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, Et Al.** 11 Sept 2014, Targetable Kinase-Activating Lesions In Ph-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*, 371(11):1005-15.
- [85] **Roberts KG, Morin RD, Zhang J, Hirst M, Zhao Y, Su X, Et Al.** 14 Août 2012 , Genetic

- Alterations Activating Kinase and Cytokine Receptor Signaling In High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Cell*, 22(2):153-66.
- [86] **Roitt, Brostoff, and Male**, 1997, Immunologie. DeBoeck Université.
- [87] **Roll JD, Reuther GW**, 1 Oct 2010, CRLF2 And JAK2 In B-Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Novel Association In Oncogenesis. *Cancer Res*, 70(19):7347-52.
- [88] **Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Et Al.** 2005, Induction Therapy For Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Results Of More Than 1500 Patients From The Internationalall Trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993 106(12): 3760-3767.
- [89] **Russell LJ, Enshaei A, Jones L, Erhorn A, Masic D, Bentley H, Et Al.** 10 Mai 2014, IGH Translocations Are Prevalent In Teenagers And Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia And Are Associated With A Poor Outcome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 32(14):1453-62.
- [90] **Safavi S, Hansson M, Karlsson K, Biloglav A, Johansson B, Paulsson K**, Janv2015, Novel Gene Targets Detected By Genomic Profiling In A Consecutive Series Of 126 107 Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica*, 100(1):55-61.
- [91] **Sainty D.** Janv2015, Lignée Lymphoïde Et Sa Pathologie: Leucémies Aigues Lymphoïdes. In:Sebahoun G, 2ème Ed. *Hématologie Clinique Et Biologique*:Arnette. P: 277-284
- [92] **Schiffer CA**, 2002, Acute Lymphoblastic Leukemia In Adults. *Encyclopedia Of Cancer*, Second Edition (Elsevier Science USA) ; 1:10p
- [93] **Schwab C, Ryan SL, Chilton L, Elliott A, Murray J, Richardson S, Et Al.** 5 Mai 2016, EBF1-PDGFRB Fusion In Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL): Genetic Profile And Clinical Implications, 127(18):2214-8.
- [94] **Schwab CJ, Chilton L, Morrison H, Jones L, Al-Shehhi H, Erhorn A, and Al.** Juill 2013, Genes Commonly Deleted In Childhood B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: Association With Cytogenetics And Clinical Features. *Haematologica*, 98(7):1081-8.
- [95] **Sorel N, Cayssials É, Brizard F, Chomel JC**, 2017, Actualisation Des Traitements Et Du Suivi Moléculaire Dans La Prise En Charge De La Leucémie Myéloïde Chronique. *Ann Biol Clin* 2017 ; 75(2) : 129-45 Doi:10.1684/Abc.2017.1233.
- [96] **Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Et Al**, 2004 Outcome Of Treatment In Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis Of The LALA-94 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(20): 4075-4086.
- [97] **Thomas X, Saad H, Fière D**, 2000, Pronostic Et Traitement Des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques De L'adulte. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris)*, *Hématologie* 2000; 13-018-G-40;10 P.
- [98] **Thomas X**, 2007, Leucémie Aiguë Lymphoblastique A Chromosome Philadelphie :

- Traitement Par Les Inhibiteurs De Kinases. Bulletin Du Cancer 2007; 94(10) : 871-880.
- [99] **Thomas X**, 2007, Leucémies Aiguës Lymphoblastiques De L'adulte. Encyclopédie Médicochirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie 2007; 13-018-G-40; 13p.
- [100] **Thomas X, Lea Q, Danaïla C, Lhéritier V, Ffrench M**. 2002, Bone Marrow Biopsy In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Morphological Characteristics And Contribution To The Study Of Prognostic Factors. Leukemia Research 2002; 26: 909-918
- [101] **Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, Lambert J, Beldjord K, Lengliné E, Et Al**, 1 Déc 2013, Toward A NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-Based Oncogenetic Risk Classification Of Adult T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group For Research In Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 31(34):4333-42.
- [102] **Van Delft FW, Horsley S, Colman S, Anderson K, Bateman C, Kempinski H, Et Al**. 9 Juin 2011, Clonal Origins Of Relapse In ETV6-RUNX1 Acute Lymphoblastic Leukemia, 117(23):6247-54.
- [103] **Van Der Veer A, Zaliouva M, Mottadelli F, De Lorenzo P, Te Kronnie G, Harrison CJ, Et Al**, 13 Mars 2014, IKZF1 Status As A Prognostic Feature In BCR-ABL1-Positive Childhood ALL. 123(11):1691-8.
- [104] **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Et Al**, 30 Juill 2009, The 2008 Revision Of The World Health Organization (WHO) Classification Of Myeloid Neoplasms And Acute Leukemia: Rationale And Important Changes, 114(5):937-51..
- [105] **Wilkinson B, Chen JY-F, Han P, Rufner KM, Goularte OD, Kaye J**, Mars 2002, TOX: An HMG Box Protein Implicated In The Regulation Of Thymocyte Selection. Nat Immunol. 3(3):272-80.
- [106] **Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, Devidas M, Chen S, Asselin B, Et Al**. 6 Déc 2014 T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Shows Excellent Outcome, Lack of Significance of the Early Thymic Precursor (ETP) Immunophenotype, And Validation of the Prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease (MRD) In Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434, 124(21):1-1.
- [107] **Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, Cai X, Stocco G, Crews K, Et Al**. 15 Nov 2008, Genome-Wide Copy Number Profiling Reveals Molecular Evolution From Diagnosis To Relapse In Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, 112(10):4178-83.
- [108] **Yves Bertrand**, Juin 2002 .Nouvelles Approches Dans Le Traitement Des Leucémies Aigües De L'enfant : La Revue Française Des Laboratoire, N° 344
- [109] **Yvette Dutartre Et Joëlle Kerl**, 2010, Tête A Moelle Ou Putain De Leucémie : Carnets : Septembre 2014-Septembre 2015, Aniche, Sipayat, 297 P.

