

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie قسم بيولوجيا الحيوان

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

Intitulé : **Hémopathies malignes : Génétique et nouvelles
voies thérapeutiques.**

Présenté et soutenu par : BOURAS Khaoula

Le :23/09/2021

Encadré par:BOUDOKHANE Ibtissem Mouna

Jury :

Présidente : SATTI Dalila. Université de Constantine (Professeur)

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi. Université de Constantine (MCA)

Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna. Université de Constantine (MAA)

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je tiens à exprimer ma reconnaissance et ma gratitude, à Dieu qui m'a donné la force et le courage de continuer.

Je remercie mon encadreur « **BOUDOKHANE Ibtissem Mouna** » pour ses encouragements, sa gentillesse, patience et sa rigueur dans le travail.

Mes profonds remerciements vont aux membres du Jury : Monsieur Mohamed Larbi REZGOUNE et Madame Dalila SATTA qui m'ont honorée d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Mes remerciements à tous mes enseignants qui m'ont fait découvrir la spécialité Génétique depuis mes années de licence.

A tous ceux qui m'ont aimée, et m'ont permis de découvrir, connaître et savoir le domaine des Sciences de la Nature et de la Vie.

DÉDICACES

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie ce mémoire ...

A mes très chers parents pour leurs sacrifices et leurs réconforts moral et psychologiques.

À mes frères

A mes copines Pour leurs encouragements continus.

À la promotion Génétique moléculaire 2021 de l'université Mentouri Constantine
A tous mes professeurs qui m'ont enseigné Puisse ce modeste travail vous exprimer ma profonde reconnaissance, mon respect et mon Admiration sans limites à votre égard.

Bouras Khaoula

Table des matières

Introduction.....	1
1-Le sang.....	3
2-La moelle osseuse.....	3
3-Les cellules souches hématopoïétiques (CSH).....	4
4- L'hématopoïèse.....	4
5-Régulation de l'hématopoïèse.....	5
6- Hématopoïèse maligne.....	6
2-Classification.....	9
2.1- Leucémies aiguës.....	10
2.1.1 Leucémie lymphoïdes aiguë.....	11
2.1.2 Leucémie Myéloïde Aiguë.....	13
2.2- Leucémies chroniques.....	15
2.2.1 Leucémie lymphoïde chronique.....	15
2.2.2. Leucémie myéloïde chronique.....	17
3.1-Epidémiologie.....	18
3.1.1-Epidémiologie de la leucémie lymphoïde aigue.....	18
3.1.2Epidémiologie de la leucémie myéloïde aigue.....	19
3.1.3-Epidémiologie de la leucémie lymphoïde chronique.....	19
3.1.4-Epidémiologie de la leucémie myéloïde chronique.....	19
5.1-Les facteurs non génétiques.....	20
5.2-Facteurs génétiques.....	21
2.1-Modifications de la chromatine.....	28
2.2-Méthylation de la cytosine.....	28
3.1-Leucémie myéloïde aigue.....	29
3.2-Leucémie lymphoblastique aiguë.....	34
3.3- Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte.....	36
2.1-Inhibiteurs de BTK.....	43
2.2-Inhibiteurs de BCL-2 et PI3Kδ.....	43
2.3-Inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	44
Conclusion et perspective :.....	61
Références bibliographiques.....	64

Liste des figures

Figure 1. Schéma de la moelle osseuse.

Figure 2. Processus schématisé de l'hématopoïèse humaine.

Figure 3. Comparaison entre l'hématopoïèse normale et l'hématopoïèse maligne.

Figure 4. Mécanisme de la leucémie.

Figure 5. Les différents types de leucémies.

Figure 6. Description des lignées hématopoïétiques et pathologies associées.

Figure 7. Représentation schématisé de la formation du chromosome Philadelphie.

Figure 8. Chevauchement des mutations pilotes de la leucémie myéloïde aiguë.

Figure 9. Principales translocations chromosomiques observées dans les leucémies aiguës.

Figure 10. Prédominance des mutations de type gain de fonction dans la voie TCR/NF- κ B.

Figure 11. Lésions génétiques multiples associées à l'évasion immunitaire.

Figure 12. Complexes répressifs Polycomb et complexes MLL-fusion dans la leucémie et leur potentiel thérapeutique.

Figure 1. La réponse de la leucémie myéloïde aiguë au traitement par cellules T chimérique.

Figure 24. La cytotoxicité des cellules NK contre les cellules leucémiques.

Figure 3. Comparaison entre les cellules tueuses induites par les cytokines et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ordinaires.

Figure 4. Structures transmembranaires des cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR).

Liste des Tableaux

Tableau I. Classification OMS des leucémies aiguës (OMS., 2014).

Tableau II. Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon FAB.

Liste des abréviations

5hmC : 5-hydroxyméthylcytosine

5mC : 5-méthylecytosine

ABL : le gène de la tyrosine-protéine kinase ABL1

ADA : Adénosine désaminase

ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

AKT: Protein kinase B

Allo-HSCT : Allogenic haematopoietic stem cell transplantation

ALL-T : Leucémie lymphoïde T aiguë

AML1 :acute myeloid leukemia 1 gene

APOBEC: Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme

ARID5B:AT-Rich Interaction Domain 5B

ATP: Adenosine Triphosphate

BCL-2 :B-cell lymphoma 2 gene

BCR breakpoint cluster region gene

BCR: B-cell receptor

BM: Bone Marrow

BTK: tyrosine kinase de Bruton

C/EBP α : CCAAT/enhancer-binding protein alpha

C2H2 : Cys2-His2

CAR: Chimeric antigen receptor

CBF: Core binding factor

CBP:CREB-binding protein

CD : cellules dendritiques

CD : Cluster de Différenciation

CDKN2A:cyclin-dependent kinase inhibitor 2A gene

CEBPA: CCAAT enhancer-binding protein alpha

CFU: Colony Forming Unit

CIK : cellules tueuses induites par la cytokine

CLP: Progéniteurs lymphoïdes communs

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMP: Progéniteursmyéloïdes communs

COL : Cellule d'origine de la leucémie

CSH : Les cellules souches hématopoïétiques

CSL : Cellules souches leucémiques

DNMT3A:DNA methyltransferase 3 alpha

EMA : Agence européenne des médicaments

Env : viral envelope gene

ERK: Extracellular signal-regulated kinases

ETO:Eight twenty one

ETV6-RUNX1:Ets variant 6-runt-related transcription factor 1

EV11 :Ecotropic viral integration site 1 gene

EV111: Ecotropic viral integration site 11

FAB : Classification Franco-Américano-Britannique

FAS :Fas Cell Surface Death Receptor gene

FDA: Food and Drug Administration

FLT3: Fms-like tyrosine kinase 3

FPDMM: Familial platelet disorder with associated myeloid malignancy

Gag :Group-specific antigen gene

GATA2 : GATA Binding Protein 2

GTP: Guanosine triphosphate

GvHD: Graft versus host disease

HLA: Human Leukocyte Antigen

HOX 11L2 : homeo box 11-like 2

HOX11:Homeo box-11

HSCT : transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques

HSKtk: Herpès simplex virus thymidine kinase

HTL: Human T cell Leukemia/lymphoma

HTLV-1: T-lymphotrope humain de type 1

HU: Hydroxyurée

IDH :Isocitrate dehydrogenase

IDH1/2 : isocitrate dehydrogenase (IDH) 1 and 2 gene

IFN- α : Interféron alpha

IL: Interleukin

IRF4 :interferon regulatory factor 4 gene

ITK: Inhibiteurs de tyrosine kinase

JAK: Janus kinases

KIR: Killer cell Immunoglobulin-like Receptor

KIT : Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase gene

K-RAS: Kirsten rat sarcoma virus

LAM : Leucémie Myéloïde Aiguë

LAP : Leucémies aiguës promyélocytaire

LDH : Lactate déshydrogénase

LIC : Cellule initiatrice de leucémie

LLA : Leucémie lymphoïdes aiguë

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LMO1:Domaine LIM uniquement 1

LPC : Cellule propagatrice de leucémie

LTR: Long Terminal Repeat

LYL1:Lymphoblastic Leukemia derived sequence 1

MAPK: mitogen-activated protein kinases

MCL-1 :myeloid cell leukemia 1 gene

MLL:Mixed lineage leukemia

MO : Moelle osseuse

MOZ: monocytic leukemia zinc finger protein

MPP : Cellule progénitrice multipotente

MTCP1 : Mature T Cell Proliferation 1

Mut : Mutation

MYB :myeloblastosis gene

MYC : Myelocytomatosis gene

NFAT: Nuclear factor of activated T cells

NFS : Numération de Formule Sanguine

NK : Naturel killer

NKG2D: Natural killer group 2 member D

NPM1: Nucleophosmin gene 1

N-RAS: Neuroblastoma RAS viral [v-ras] oncogene homolog

NSD1:nuclear receptor SET domain-containing protein 1 gene

NuMA-RAR α : Nuclear matrix–Mitotic apparatus protein (NuMA)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBSC: Peripheral Blood Stem Cell

PDGFR Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha

PD-L1 :Programmed death-ligand 1

PI3K: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase

PI3K δ : Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase delta

Pol : DNA polymerase , refers to a gene in retroviruses, or the protein produced by that gene.

PU.1 :Transcription factor 1

Raf: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma.

RAG:Group-specific antigen

RAR α :Retinoic acid receptor alpha

RC : Rémissions complètes

rhIL-2 : Interleukine-2 recombinante humaine

RPM2 : gene Subunit of Mitochondrial RNase P in *Saccharomyces cerevisiae*

RUNX1: Runt-related transcription factor 1

SDIC: Déficit immunitaire combiné sévère

SIL :gene provides instructions for producing a protein located in a cell structure called the endoplasmic reticulum.

SMD : Syndrome myélodysplasique

STAT5: Signal transducer and activator of transcription 5

TAA : Antigènes associés aux tumeurs

TAA-T : Thérapie lymphocytaire par antigène associé à la tumeur

TAL1/SCL : Protéine d'assemblage centriolaire STIL

TCL1 : T-cell leukemia/lymphoma protein 1 gene

TCR: T-cell receptor

TdT : désoxynucléotidyl transférase terminale

TET : Ten-eleven-Translocation

TET2 :Tet methylcytosine dioxygenase 2 gene

TM: Motif transmembranaire

TP53 : Transcription facteur p53 gene

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

UCB: Umbilical cord blood

UCBT: Umbilical cord blood transplantation

UTR :Untranslated Transcribed Region

WT1 : Wilm 1 Tumeur

Introduction

Le sang est un tissu conjonctif liquide composé de populations de cellules libres, qui baignent dans le plasma. Un adulte a environ 5 litres de sang. Ce liquide est utilisé pour diffuser l'oxygène (O₂) et les nutriments nécessaires à des processus importants dans tous les tissus du corps, et transporter les déchets tels que le dioxyde de carbone (CO₂) ou les déchets azotés vers les sites d'élimination (intestins, reins, poumons). Il est également utilisé pour transporter les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus et distribuer les hormones dans tout le corps. La moelle osseuse produit des cellules sanguines selon un processus appelé hématopoïèse.

Les hémopathies malignes sont développées à partir des cellules d'origine hématopoïétique et sont classées selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire. Elles se manifestent soit par une leucémie (envahissement sanguin et médullaire) soit sur un mode tumoral (on parle alors de lymphome pour les hémopathies lymphoïdes).

Dans le présent travail nous nous sommes intéressés aux différentes hémopathies leur physiopathologie, et nous avons tenté de résumer les principales anomalies génétiques récurrentes dans la leucémogénèse. D'autre part nous avons abordé les principaux outils thérapeutiques actuels ainsi que les perspectives thérapeutiques futures cellulaires et géniques.

Chapitre 1 : Rappels anatomiques et physiologiques

Rappels anatomiques et physiologiques

1-Le sang

Le sang est composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. L'ensemble est contenu dans les vaisseaux sanguins. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total, ce qui correspond à l'hématocrite(Kohler C., 2010).

2-La moelle osseuse

La moelle osseuse (MO), est un organe dont le poids est entre 1,6 kg et 3 kg chez l'adulte, localisé dans la cavité médullaire des os suivants : les os plats (crâne, os iliaque, os du bassin, côtes, sternum et colonne vertébrale). La MO se compose d'un tissu spécialisé exerçant plusieurs fonctions, elle est le siège de l'hématopoïèse (Biga L et *al.* , 2019). Elle se compose de plusieurs types de cellules pouvant se reproduire elles-mêmes et ainsi former de nouvelles cellules qui vont se différencier vers des types cellulaires bien déterminés. Ce sont les cellules souches qui sont au nombre de 10^6 à 10^7 cellules, ces cellules sont capables d'auto-renouvellement, elles sont à l'origine des cellules souches primitives ou CFU (Colony Forming Unit) c'est à dire capables de s'auto renouveler et de se différencier et donner toutes les lignées hématopoïétiques. La moelle normale assure la différenciation et la maturation des lymphocytes B impliqués dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux, donc elle se comporte également comme un organe lymphoïde primaire(infocancer,.2018), (Biga L et *al.* , 2019).

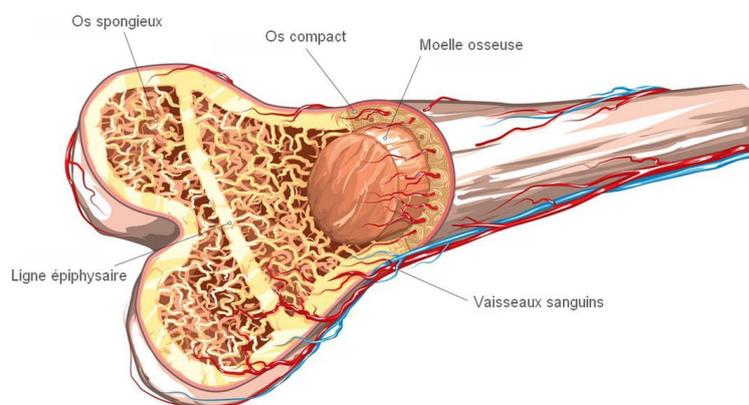


Figure 1. Schéma de la moelle osseuse (W1).

3-Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Sont des cellules responsables de la production continue des différentes lignées de cellules sanguines, localisées chez l'adulte dans la moelle osseuse. Ces cellules possèdent deux propriétés remarquables :

- Elles sont capables de s'autorenouveler, c'est-à-dire de donner naissance, en se divisant, à de nouvelles CSHs ;
- Elles peuvent engendrer, en se différenciant, tous les types de cellules sanguines et immunitaires matures grâce à leur pouvoir multipotent (Dykstra K et *al.* , 2007) .

4- L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un ensemble de phénomènes de différenciation et de maturation cellulaire qui conduisent à la formation des cellules sanguines (figure 2). Elle assure le renouvellement continu des différentes cellules sanguines à partir des cellules souches hématopoïétiques, parmi elles, les globules rouges, les plaquettes et les granulocytes ,incluant l'intervention de molécules extracellulaires (facteurs de croissance), intracytoplasmiques (récepteurs et voies de transduction du signal), et intranucléaires (facteurs de transcription et gènes spécifiques) (Robb J ., 2016).

L'hématopoïèse débute classiquement au cours du développement fœtal dans le sac vitellin : il est ensuite possible d'observer les cellules hématopoïétiques dans les espaces sinusoïdaux entre les travées hépatocytaires puis dans la rate. Au cinquième mois, la moelle osseuse commence à produire des leucocytes et des plaquettes et plus tardivement des globules rouges. A la naissance, la moelle osseuse est le lieu principal de la production hématopoïétique. Chez l'adulte, seule la moelle osseuse des vertèbres, des côtes, du crâne, du bassin et de la partie proximale du fémur assure le renouvellement des lignées sanguine (Robb J ., 2016).

❖ Les différents stades de l'hématopoïèse

Au cours de la vie embryonnaire, fœtale et adulte, l'hématopoïèse s'effectue dans différents sites et passe par plusieurs stades :

- stade primitif mésodermique (hématopoïèse vitelline) : il apparaît au seizième jour dans la paroi du sac vitellin, diminue dès la cinquième semaine et disparaît à la neuvième semaine.

- stade hépatosplénique : il se déroule du deuxième au huitième mois de la vie intra-utérine. L'hématopoïèse hépatique commence à la fin de la cinquième semaine du développement (orientation des précurseurs vers l'érythropoïèse), après le troisième mois, l'hématopoïèse est complète. Par ailleurs, la rate est le siège d'une hématopoïèse du troisième au sixième mois (Cortés F ; Labastie MC ., 2004).

- stade médullaire : à partir de la quinzième semaine, la MO prend le relais du foie et devient hématopoïétique. Toutes les lignées myéloïdes et lymphoïdes sont identifiables dès la vingtième semaine et la production médullaire est dès lors dominante à la fin du septième mois (Cortés F ; Labastie MC ., 2004).

Ce processus est absolument vital et est maintenu tout au long de notre vie par le pouvoir d'auto-renouvellement des CSH afin de garantir qu'il y ait toujours un nombre suffisant de cellules sanguines matures à durée de vie courte, Puisque le pool de CSH génère continuellement des progéniteurs, le nombre de CSH doit être correctement maintenu en équilibre (Chopra M ; Bohlander S K ., 2019).

5-Régulation de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse doit être contrôlée très finement afin de maintenir un équilibre entre les cellules mortes et les cellules produites, en particulier lors des variations de liées à des circonstances pathologiques, comme une hémorragie, nécessitant la production rapide de globules rouges ou une infection, impliquant la production de globules blancs. Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse (Reya T ., 2003).

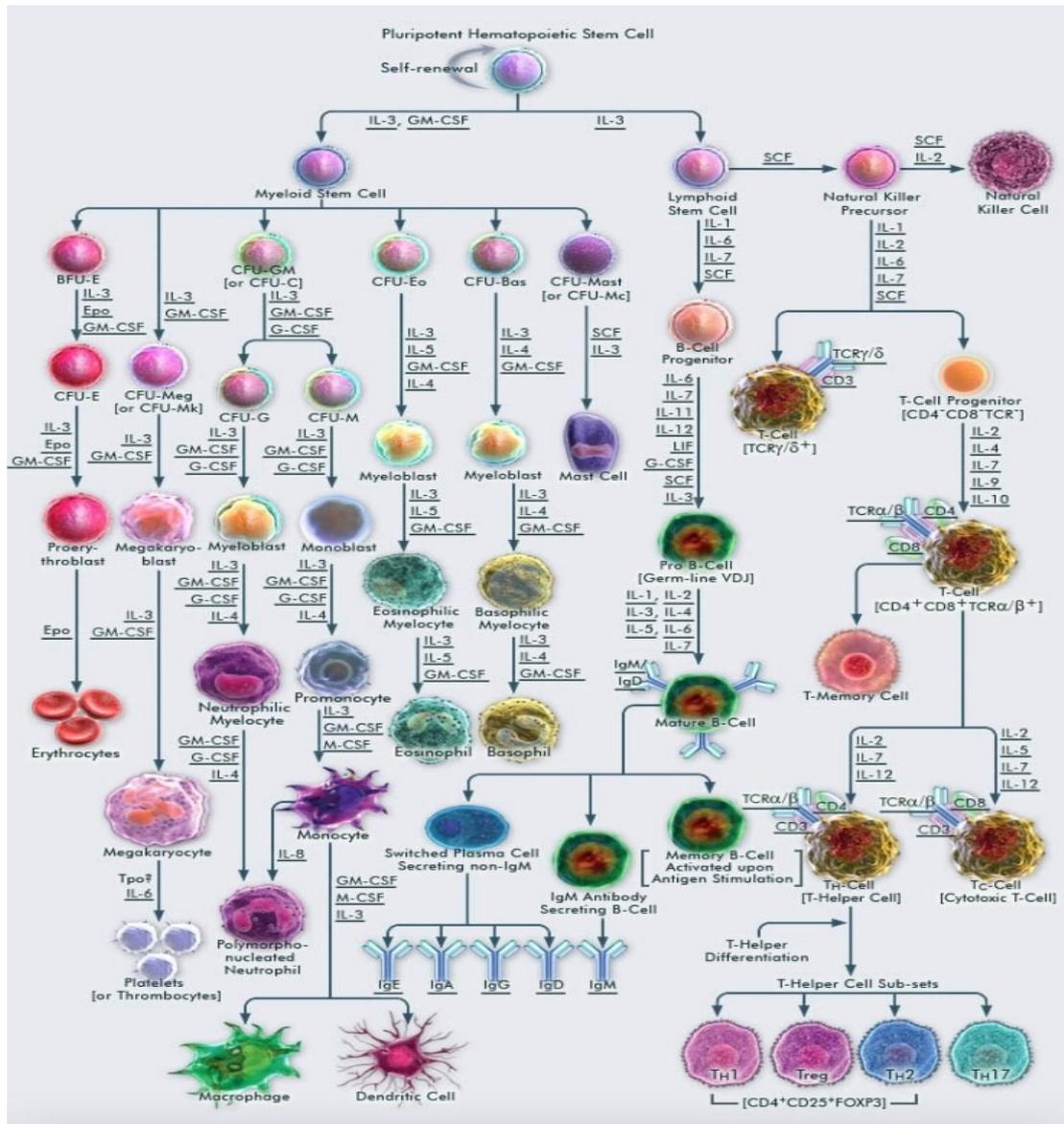


Figure 2. Processus schématique de l'hématopoïèse humaine (Reya T., 2003)

6- Hématopoïèse maligne

Des études ont montré que, comme dans le cas de l'hématopoïèse normale, le clone leucémique présente une structure hiérarchisée. Les clones leucémiques contiennent des cellules qui possèdent des caractéristiques de cellules souches et des cellules plus différenciées, elles sont dites cellules souches leucémiques (CSL), ou bien encore cellules initiatrices de leucémie (LIC) ou encore cellules propagatrices de leucémie (LPC). Les CSL ont une capacité d'auto-renouvellement illimitée et produisent continuellement des cellules sanguines immatures. On appelle (COL) la cellule d'origine de la leucémie qui est définie

comme la cellule hématopoïétique normale à partir de laquelle la CSL se développe par le biais d'un certain nombre d'événements mutationnels (figure 3). Le phénotype des CSL, dans la plupart des cas, reflète l'effet de plusieurs mutations oncogènes consécutives et supplémentaires (Mut 2 et Mut 3 dans la figure 3). Les leucémies sont des maladies extrêmement hétérogènes du point de vue génétique (Chopra M ; Bohlander S K., 2019).

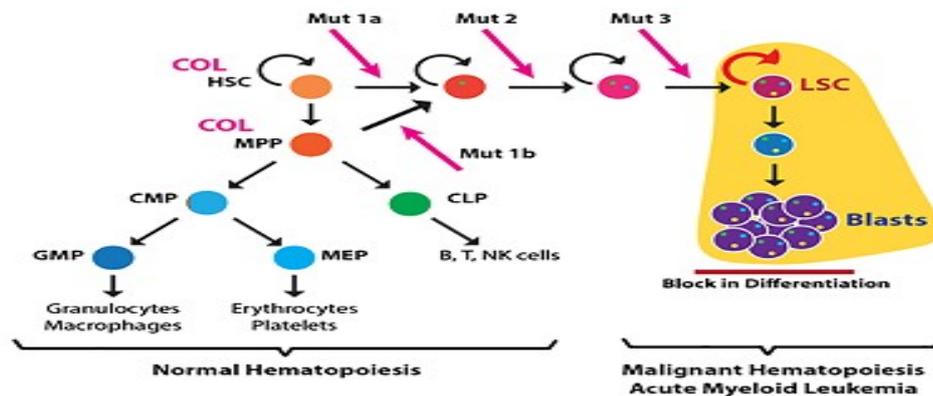


Figure 3. Comparaison entre l'hématopoïèse normale et l'hématopoïèse maligne exemple de la leucémie myéloïde aiguë (Chopra M ; Bohlander S K ., 2019).

Deux scénarios pour la cellule d'origine de la leucémie (COL) sont représentés. Dans le premier scénario, une cellule souche hématopoïétique (CSH) acquiert successivement les mutations 1a, 2, et 3, et devient une cellule souche leucémique à auto-renouvellement illimité. La cellule souche leucémique (CSL) donne naissance à des cellules qui ont perdu leur auto-renouvellement et ne peuvent pas se différencier. Ainsi, le clone leucémique, surligné en jaune, imite l'hématopoïèse normale mais ne produit pas de cellules sanguines fonctionnelles. Dans le second scénario, une cellule progénitrice multipotente (MPP) est le COL et acquiert une mutation (1b) qui permet à la cellule MPP de rétablir le programme d'autorenouvellement. Elle acquiert ensuite des mutations supplémentaires (2 et 3) pour devenir une CSL (Chopra M ; Bohlander S K., 2019).

Chapitre 2 : Leucémies

Leucémies

1-Définition

La leucémie est une affection maligne impliquant la production excessive de leucocytes immatures ou anormaux, qui finit par supprimer la production de cellules sanguines normales et entraîne des symptômes liés aux cytopénies. La transformation maligne se produit habituellement au niveau d'une cellule-souche pluripotente ou d'un progéniteur qui a des capacités d'autorenouvellement plus limitées. Une prolifération anormale (figure1), une expansion clonale et une diminution de l'apoptose conduisent à une diminution des éléments sanguins normaux et/ou au passage éventuel des cellules malignes dans le sang (Kurtin SE et al., 2011).

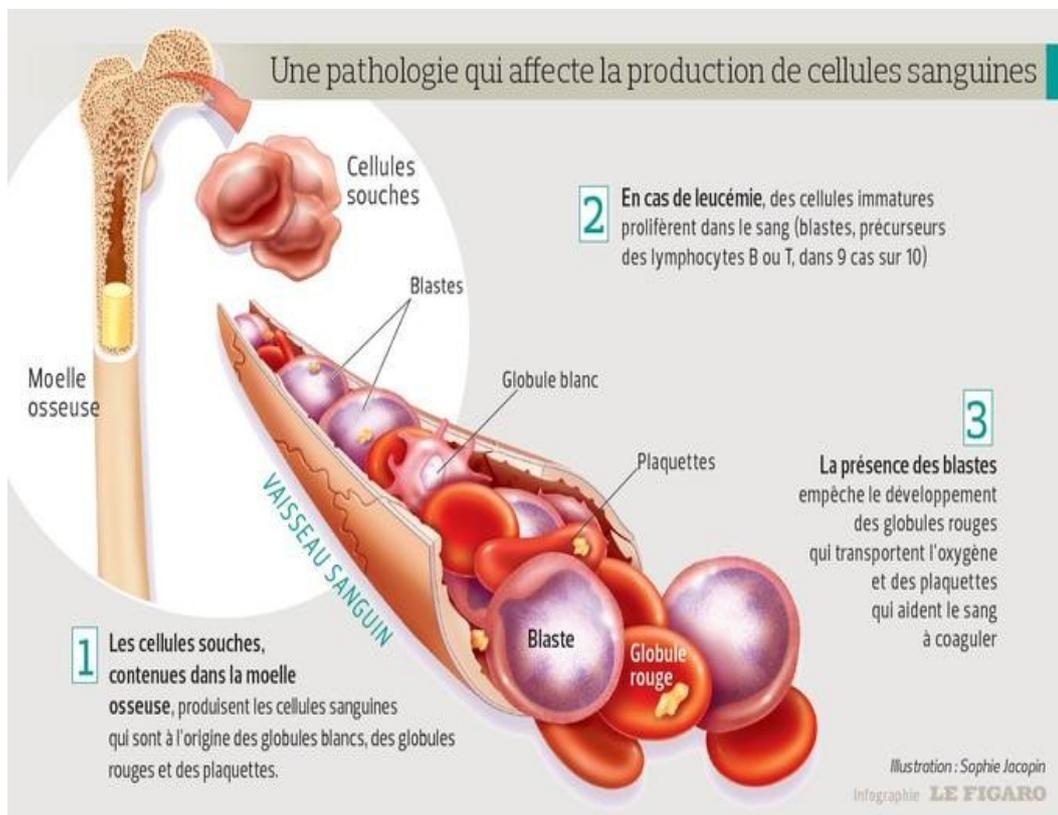


Figure 4. Mécanisme de la leucémie (W2).

2-Classification

Les tumeurs sont classées selon le type histologique à partir duquel elles se développent. Les hémopathies malignes appartiennent au groupe des tumeurs non épithéliales. Une hémopathie maligne est un néoplasie développé à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. Ce terme nosologique rassemble donc un groupe hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Parmi celles-ci, on distingue les leucémies, les lymphomes et les syndromes myélodysplasiques. Les leucémies sont des tumeurs de la moelle osseuse. Elles peuvent être aiguës d'évolution rapide (LAL, LAM) ou bien chroniques (LLC, LMC). Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par le dysfonctionnement d'un précurseur hématopoïétique, engendrant des cellules clonales avec trouble de la maturation et avortement intra-médullaire. Il en résulte une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées sanguines, et un risque de transformation en LAM. Les lymphomes sont caractérisés par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires : lymphocyte B pour le lymphome de Hodgkin et 85% des lymphomes non hodgkiniens, ou bien lymphocyte T/cellule NK. La classification des hémopathies malignes est en évolution constante en raison de l'évolution des connaissances scientifiques(Arnoux A., 2020)

Il y a deux classes principales de leucémie selon le niveau de différenciation des cellules impliquées et l'évolution de la maladie récapitulées en figure 5 (figure 5)(Porter R et al ., 2008).

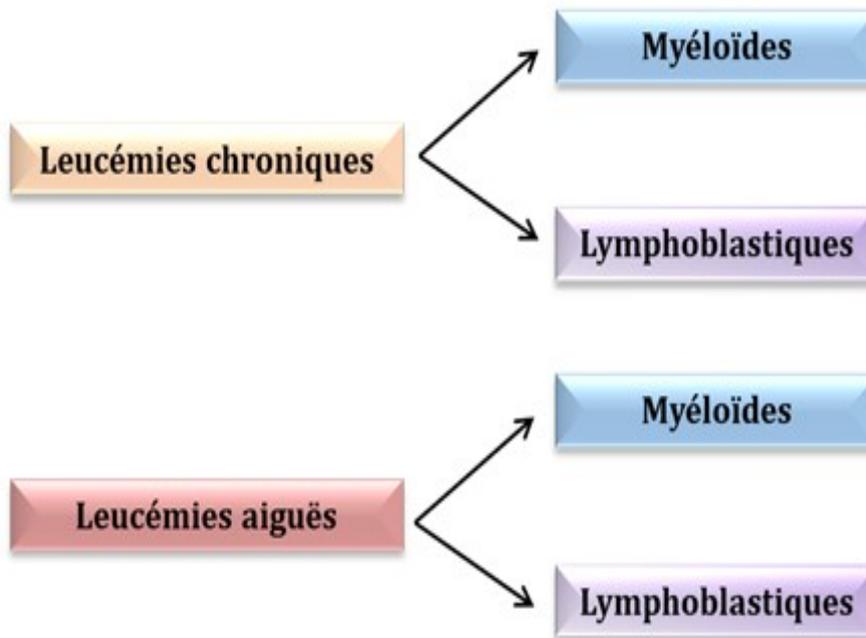


Figure 5. Les différents types de leucémies (W3)

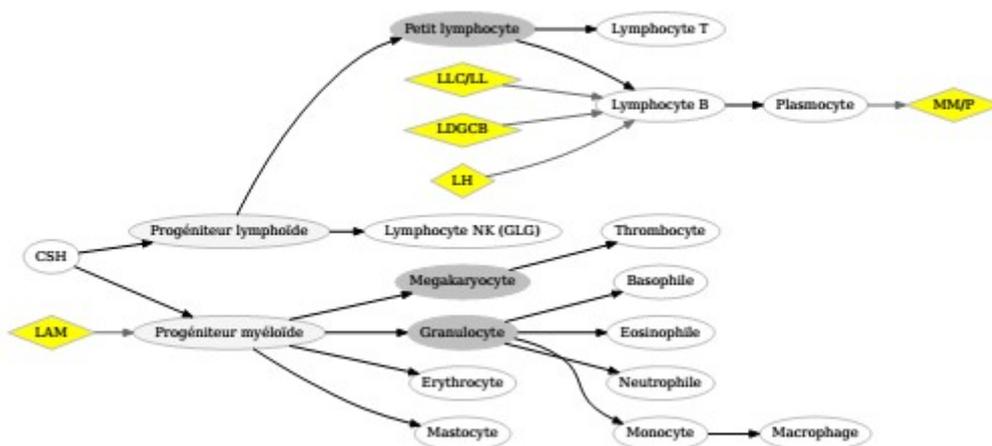


Figure 6. Description des lignées hématopoïétiques et pathologies associées.
(Arnoux A., 2020)

2.1- Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës (LA) est un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale dans la moelle osseuse des précurseurs des cellules sanguines bloquées à un stade avancé de leur différenciation formant des blastes et entraînant une diminution

importante de l'hématopoïèse normale, cette incapacité de la cellule normale de se différencier répondant aux stimulateurs physiologiques normaux, la rend maligne. Ces blastes passent dans le sang et envahissent la rate et les ganglions évoluant rapidement, et mettant en jeu la vie des patients à court terme en l'absence de traitement (elle débute de manière soudaine et se développe en quelques jours ou quelques semaines). On distingue deux grands types : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) et les leucémies Aiguës Lymphoïdes (LAL) (Diane L ; Gauthier M., 2014).

Tableau I. Classification OMS des leucémies aiguës (OMS., 2014)

Classification OMS des leucémies aiguës	
Leucémies aiguës myéloblastiques LAM	Leucémies aiguës lymphoblastiques LAL
LAM particulières : LAM avec t(8 ;21) LAM promyélocytaire t(15 ;17) ou t(11 ;17). LAM + éosinophiles + inv16 ou t(16 ;16) LAM avec myélodysplasie LAM et syndromes myélodysplasiques induits.	LAL à précurseurs B Avec t(9 ;22) Avec t(1 ;19) Avec t(12 ;21) Avec réarrangement 11q23
LA biphénotypiques	Autres LAL à précurseurs B
Autres LAM	LAL à précurseurs T
<ul style="list-style-type: none"> - LAM très peu différenciée (ex MU) - LAM sans maturation (ex M1) - LAM avec maturation (ex M2) - LA myélomonocytaire (ex M4) - LA monocytaire (ex M5) - Erythroleucémie (ex M6) - LA mégacaryoblastique (ex M7) 	Leucémie à cellules de Burkitt

2.1.1 Leucémie lymphoïde aiguë

Classification

Les néoplasies lymphoïdes précurseurs sont globalement classés en fonction de leur lignée comme le montre le tableau I.

Physiopathologie

La LLA se caractérise au début par l'apparition de mutations somatiques à l'intérieur d'une cellule de la lignée des progéniteurs lymphoïdes médullaire, Cette cellule va soumettre une transformation maligne et générer une population monoclonale de précurseurs lymphoïdes immatures incapables de faire la maturation terminale et dont la prolifération et l'apoptose sont dérégées. Cette population de précurseurs lymphoïdes va progressivement envahir la moelle osseuse et entraîner à terme une insuffisance médullaire en perturbant l'hématopoïèse polyclonale normale (Mullighan et *al.*, 2007).

L'obstruction physique de l'espace médullaire est un mécanisme important d'inhibition de l'hématopoïèse normale par l'infiltration blastique de la moelle osseuse. Ainsi, une augmentation de l'espace myéloïde occupé par la population lymphoblastique au cours du temps se ferait au détriment de celui réservé aux différentes lignées hématopoïétiques normales qui, devenant moins fréquentes, se traduisent par une défaillance du noyau qui affecte la numération globulaire des cellules hématopoïétiques. Cependant, à ce stade, il faut considérer le volume occupé par les cellules des différentes lignées dans la moelle osseuse. En effet, chez un individu adulte et sain, le volume occupé par les cellules des différentes lignées hématopoïétiques dans la moelle osseuse est en moyenne de 50 %, le reste étant essentiellement occupé par des vésicules graisseuses. Or, chez les patients malades on observe que parallèlement à l'infiltration blastique médullaire, on a également une augmentation de la cellularité qui peut atteindre 100% lors des phases précoces de la pathologie (Mullighan et *al.*, 2007).

Diagnostic

Le diagnostic de leucémie lymphoblastique aiguë est posé lorsque les blastes d'origine lymphoïde représentent $\geq 20\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse ou $\geq 20\%$ des cellules non érythroïdes lorsque la composante érythroïde est $> 50\%$. Si les cellules de la moelle osseuse sont insuffisantes ou non disponibles, le même critère peut être utilisé sur un échantillon de sang périphérique. Utilisant pour le diagnostic : une NFS et frottis de sang périphérique, un examen de la moelle osseuse et une étude cytochimique, cytogénétique et immunophénotypique (Bade N et *al.*, 2020).

Les études cytochimiques, cytogénétiques et immunophénotypiques aident à distinguer les blastes des leucémies aiguës lymphoblastiques de ceux des leucémies myéloïdes aiguës ou

d'autres processus pathologiques. Les études histochimiques comprennent la coloration de la désoxynucléotidyl transférase terminale (TdT), qui est positive dans les cellules d'origine lymphoïde. La détection des marqueurs immunophénotypiques spécifiques tels que CD3 (pour les cellules lymphoïdes d'origine T) et CD19, CD20 et CD22 (pour les cellules lymphoïdes d'origine B) est essentielle pour la classification des leucémies aiguës (Bade N et *al.*, 2020).

2.1.2 Leucémie Myéloïde Aiguë

Classification

La leucémie myéloïde aiguë comprend un certain nombre de sous-types et de néoplasies précurseurs qui se distinguent les uns des autres par leur morphologie, leur immunophénotype, leur cytochimie et leurs anomalies génétiques qui ont tous des implications importantes pour le pronostic et le traitement. Sept classes sont décrites dans la classification de l'OMS :

- Leucémie myéloïde aiguë avec anomalies génétiques récurrentes
- Leucémie myéloïde aiguë avec modifications myélodysplasiques (AML-MRC)
- Leucémie myéloïde aiguë liée au traitement (t-AML ou t-LMA)
- Leucémie myéloïde aiguë, non autrement spécifiée (not otherwise specified, NOS)
- Sarcome myéloïde
- Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down
- Néoplasie des cellules blastiques dendritiques plasmocytoïdes (OMS . ,2016)

Les critères morphologiques de l'ancien système de classification Franco-Américano-Britannique (FAB) sont utilisés pour les sous-types non spécifiés par ailleurs (tableau II).

La leucémie promyélocytaire aiguë est un sous-type de leucémie myéloïde aiguë qui est due à des anomalies génétiques récurrentes. La leucémie promyélocytaire aiguë est un sous-type particulier, qui représente 10 à 15% des leucémies myéloïdes aiguës, touchant une classe d'âge plutôt jeune (âge médian 31 ans), avec une incidence plus élevée dans certaines populations (Hispaniques). Les patients présentant fréquemment un trouble de la coagulation (Robert PG., 2020).

Tableau II. Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon FAB.

leucémies aiguës myéloïdes : classification FAB

classification FAB = classification morphologique

LAMB	myéloïde très peu différenciée
LAMI	myéloïde peu différenciée (rares CA)
LAM2	myéloïde avec différenciation (±CA)
LAM3	promyélocytaire (fagots CA), variants
LAM4	myélo-monocytaire (non dystrophiques sanguins, myéloblastes médullaires)
LAM5a	monoblastes ± différenciés
LAM6	érythroblastique (>30% Mb sans les Eb)
LAM7	mégacaryocytaires

French American British classification :
Ann Intern Med 1988;103:629-9,
Br J Haematol 1989;78:325-9

Physiopathologie

La leucémie myéloïde Aiguë (aussi appelée leucémie myéloblastique, leucémie aiguë myélocytaire, leucémie aiguë myélogène, leucémie aiguë granuleuse et leucémie aiguë non lymphoblastique LANL) prend naissance dans les cellules souches myéloïdes anormales, ces cellules souches myéloïdes deviennent généralement un type de globule blanc immature appelé myéloblastes (ou blastes myéloïdes) (W4).

Les myéloblastes dans la LAM sont anormaux et ne deviennent pas des globules blancs sains. Parfois, trop de cellules souches deviennent des globules rouges ou des plaquettes anormaux. Ces globules blancs, globules rouges ou plaquettes anormaux sont également appelés cellules leucémiques ou blastes. Les cellules leucémiques peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse et le sang, il y a donc moins de place pour les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes sains. Lorsque cela se produit, une infection, une anémie ou des saignements faciles peuvent survenir. Les cellules leucémiques peuvent se propager en dehors du sang, vers d'autres parties du corps, y compris le système nerveux central (cerveau et moelle épinière), peau et gencives (Robert PG., 2020).

Diagnostic

Le diagnostic de leucémie myéloïde aiguë est posé lorsque les blastes myéloïdes représentent $\geq 20\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse ou $\geq 20\%$ des cellules non érythroïdes lorsque la composante érythroïde est $> 50\%$ ou quel que soit le pourcentage de blastes en présence d'anomalies cytogénétiques récurrentes [t (8;21), t (15;17), inv (16) ou t(16;16)] (Cui W et al., 2011).

Le diagnostic peut être fait selon les mêmes critères sur du sang périphérique utilisant : une NFS et frottis de sang périphérique, examen de la moelle osseuse, des études cytochimiques, cytogénétiques, immunophénotypiques et en biologie moléculaire. Ces études aident à distinguer les blastes des leucémies aiguës lymphoblastiques de ceux des leucémies myéloïdes aiguës ou d'autres pathologies. Les tests histochimiques comprennent la coloration à la myéloperoxydase qui est positive dans les cellules d'origine myéloïde. La cristallisation de granules riches en myéloperoxydase induit la formation de bâtonnets d'Auer (inclusions azurophiles linéaires dans le cytoplasme des blastes), qui sont pathognomoniques de la leucémie myéloïde aiguë. La détection de marqueurs immunophénotypiques spécifiques (p. ex., CD13, CD33, CD34, CD117) est essentielle pour classer les leucémies aiguës (Cui W et *al.*, 2011).

2.2- Leucémies chroniques

Ce type de leucémie est dit chronique parce qu'en général, il se développe lentement au fil des mois ou des années, et les cellules impliquées sont plus matures, elles se présentent généralement sous la forme d'une hyperleucocytose avec ou sans cytopénie dans un contexte par ailleurs asymptomatique. Les caractéristiques de la maladie et la prise en charge thérapeutique diffèrent significativement entre la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) (Bade N et *al.*, 2020).

2.2.1 Leucémie lymphoïde chronique Physiopathologie

La LLC prend naissance dans les cellules souches lymphoïdes anormales, elle se développe lentement au fil des mois ou des années. Dans 95 % des cas de LLC, les cellules souches lymphoïdes anormales se transforment en lymphocytes B, ou cellules B, cancéreux (malins).

Dans la leucémie lymphocytaire chronique, les cellules B CD5+ subissent une transformation maligne. Les cellules B sont activées en permanence par l'acquisition de mutations qui induisent une lymphocytose monoclonale à cellules B. L'accumulation supplémentaire d'anomalies génétiques et la transformation oncogénique ultérieure des cellules B monoclonales conduisent à la leucémie lymphoïde chronique. Les lymphocytes s'accumulent initialement dans la moelle osseuse, puis diffusent dans les ganglions lymphatiques et d'autres tissus lymphoïdes, induisant finalement une splénomégalie, une

hépatomégalie et des symptômes systémiques tels qu'une fatigue, une fièvre, des sueurs nocturnes, une satiété précoce et une perte de poids non intentionnelle (Kurtin SE et al., 2011).

À mesure que la leucémie lymphoïde chronique progresse, les troubles de l'hématopoïèse induisent une anémie, une neutropénie, une thrombopénie et une diminution de la production d'immunoglobulines. Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez jusqu'à deux tiers des patients, ce qui augmente le risque de complications infectieuses (Emadi A ; York low J., 2020).

La leucémie lymphoïde chronique peut évoluer en leucémie prolymphocytaire à cellules B et se transformer en un cancer de grade supérieur. Lymphome non hodgkinien. Environ 2 à 10% des cas de leucémie lymphoïde chronique se transforment en lymphome diffus à grandes cellules B (appelée transformation de Richter) (Emadi A ; York low J., 2020).

Diagnostic

Concernant le diagnostic, on utilise les techniques suivantes : NFS et frottis périphérique, cytométrie de flux du sang périphérique, immunophénotype. Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique est suspecté pour la première fois lorsqu'une lymphocytose périphérique absolue $> 5000/\text{Mcl}$ ($> 5 \times 10^9/\text{L}$) est observée. La cytométrie de flux sanguin périphérique peut confirmer la clonalité des cellules B en circulation. Les lymphocytes en circulation doivent exprimer les chaînes légères CD5, CD19, CD20, CD23 et kappa ou lambda. Les patients qui ont un nombre absolu de lymphocytes $< 5000/\text{mcL}$ ($< 5 \times 10^9/\text{L}$) mais des signes de clonalité sont diagnostiqués comme ayant une lymphocytose monoclonale à cellules B. Environ 1 à 2% des cas de lymphocytose monoclonale à cellules B évoluent vers la leucémie lymphoïde chronique chaque année (Rawstron A et al., 2008).

Le myélogramme et la biopsie de moelle osseuse ne sont pas nécessaires pour le diagnostic de leucémielymphoïde chronique. Cependant, s'ils sont effectués, la moelle osseuse présente souvent $> 30\%$ de lymphocytes (Emadi A ; York low J., 2020).

D'autres éléments qui peuvent être retrouvés au diagnostic sont une hypogammaglobulinémie ($< 15\%$ des cas), des LDH (lactate déshydrogénase) élevées, une élévation de l'acide urique, des enzymes hépatiques élevés et, rarement, une hypercalcémie. Les études cytogénétiques et moléculaires effectuées à partir du sang périphérique au moment du diagnostic aident à déterminer le pronostic.

La classification utilise les systèmes de classification par stades de Rai ou Binet. Aucun des deux systèmes ne prédit efficacement la progression précoce de la maladie. L'imagerie de routine n'est pas recommandée pour la classification par stades initiale (Emadi A ;York low J.,2020).

2.2.2. Leucémie myéloïde chronique

La LMC est une hémopathie maligne du groupe des néoplasies myéloprolifératives. Elle prend naissance dans les cellules souches myéloïdes anormales. Elle se développe lentement. Les cellules souches myéloïdes anormales se transforment en granulocytes cancéreux (malins) (Kantarjian, H et *al.*, 2008).

Physiopathologie

C'est la première pathologie cancéreuse dans laquelle une anomalie génétique a été établie, une translocation entre les chromosomes 9 et 22 a été observé dans plus de 90 % des cas (Leguay T et *al.*, 2005).

La leucémie myéloïde chronique passe par trois phases :

Phase chronique : une phase chronique indolente initiale qui peut durer 5 à 6 ans.

Phase accélérée : échec du traitement, aggravation de l'anémie, thrombopénie ou thrombocytose progressives ou aggravation persistante de la splénomégalie, évolution clonale, augmentation des basophiles du sang, et augmentation des blastes osseux ou sanguins (jusqu'à 19%).

Phase blastique : accumulation de blastes dans les sites extramédullaires (ex : os, système nerveux central, ganglions lymphatiques, peau), blastes dans le sang ou la moelle augmentés à $\geq 20\%$. La phase blastique conduit à des complications d'évolution rapide similaires à celles observées dans la leucémie aiguë (sepsis, hémorragies). Certains patients progressent directement de la forme chronique vers la phase blastique (Mahon., 2001).

Diagnostic

Le diagnostic se fait par : numération formule sanguine, examen de la moelle osseuse et examens cytogénétiques (chromosome Ph). La leucémie myéloïde chronique est le plus souvent suspectée sur une NFS effectuée pour d'autres raisons ou lors du bilan d'une splénomégalie. Le nombre des granulocytes est élevé, habituellement $< 50\ 000/\text{mcL}$ ($\leq 50 \times$

109/L) chez les patients asymptomatiques et entre 200 000/mcL ($200 \times 109/L$) à 1 000 000/mcL ($1000 \times 109/L$) dans les cas symptomatiques. La neutrophilie (différentiel de globules blancs décalé à gauche), la basophilie et l'éosinophilie sont fréquentes. La numération plaquettaire est normale ou modérément augmentée et chez certains patients, la thrombocytose est la manifestation initiale. Le taux d'hémoglobine est généralement > 10 g/dL (> 100 g/L) (Leguay T ; Mahon F X., 2005).

3-Epidémiologie et facteurs de risque

3.1-Epidémiologie

Les leucémies ont touché environ 9 000 personnes en 2012 (3 700 leucémies aiguës et 5200 leucémies chroniques en 2012) et la catégorie la plus touchée est les enfants et les personnes âgées (Maynadié et *al.*, 2013). En 2021, 61090 : 35530 hommes et 25560 femmes, sont les nouveaux cas des leucémies aux états unis avec 23 660 décès selon la société Américaine du cancer 2021.

3.1.1-Epidémiologie de la leucémie lymphoïde aigue

L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2020, il y aura environ 6 150 nouveaux cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et environ 1 520 décès. 60% des cas surviennent chez des enfants, avec une incidence maximale entre 2 et 5 ans, un deuxième pic survient après 50 ans. La leucémie lymphoblastique aiguë est le cancer le plus fréquent chez l'enfant et représente environ 75% des leucémies de l'enfant de moins de 15 ans et constitue la deuxième cause de décès. Le risque diminue lentement jusqu'au milieu de la vingtaine, puis recommence à augmenter lentement après 50 ans (W5).

Les leucémies aiguës lymphoblastiques correspondent à près de 20% de l'ensemble des leucémies de l'adulte. Le risque moyen au cours de la vie de la leucémie lymphoblastique aiguë dans les deux sexes est d'environ 0,1% (1 Américain sur 1000). Les populations hispaniques ont une incidence de leucémie lymphoblastique aiguë plus élevée que les autres

populations raciales/ethniques, en partie à cause de polymorphismes du gène *ARID5B*. L'âge médian au diagnostic est de 17 ans avec une prédominance masculine et environ 85 % des LAL sont de phénotype B touchent préférentiellement les garçons (W5).

3.1.2 Epidémiologie de la leucémie myéloïde aigue

L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2020 il y aura environ 19 940 nouveaux cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et 11 180 décès, presque tous chez l'adulte. La leucémie myéloïde aiguë est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais le risque moyen au cours de la vie dans les deux sexes est d'environ 0,5% (1 Américain sur 200).

La leucémie myéloïde aiguë représente environ 25% des leucémies infantiles, et se développe souvent en bas âge. Cependant, l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë (LAM) augmente avec l'âge; c'est la forme la plus fréquente de leucémie aiguë chez l'adulte, avec une médiane d'âge autour de 68 ans (Société Américaine du Cancer., 2020).

3.1.3-Epidémiologie de la leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique est le type de leucémie le plus répandu dans le monde occidental. L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2020, il y aura environ 21 040 nouveaux cas de leucémie lymphoïde chronique et environ 4060 décès; la plupart des cas et presque tous les décès seront chez l'adulte. L'âge moyen d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique est de 70 ans. La leucémie lymphoïde chronique est extrêmement rare chez l'enfant. Le risque moyen au cours de la vie de la leucémie lymphoïde chronique dans les deux sexes est d'environ 0,57% (1 Américain sur 175) (Robert PG., 2020).

Bien que la cause de la leucémie lymphoïde chronique soit inconnue, des cas familiaux ont été rapportés. La leucémie lymphoïde chronique est rare au Japon et en Chine, et son incidence ne semble pas augmenter chez les expatriés japonais aux États-Unis, ce qui est en faveur de l'importance des facteurs génétiques. La leucémie lymphoïde chronique est plus fréquente chez les juifs d'Europe de l'Est (Robert PG., 2020).

3.1.4-Epidémiologie de la leucémie myéloïde chronique

La LMC est une hémopathie maligne du groupe des néoplasies myéloprolifératives. Elle prend naissance dans les cellules souches myéloïdes anormales. Elle se développe

lentement. Les cellules souches myéloïdes anormales se transforment en granulocytes cancéreux (malins) (Kantarjian, H *et al.*, 2008).

Les estimations de l'American Cancer Society pour la leucémie myéloïde chronique (LMC) aux États-Unis pour 2021 sont : Environ 9 110 nouveaux cas seront diagnostiqués avec la LMC (5 150 chez les hommes et 3 960 chez les femmes). Et environ 1 220 personnes mourront de la LMC (680 hommes et 540 femmes). Environ 15 % de tous les nouveaux cas de leucémie sont des leucémies myéloïdes chroniques. Environ 1 personne sur 526 contractera la LMC au cours de sa vie aux États-Unis (Société Américaine du Cancer . ,2021).

L'âge moyen au moment du diagnostic de la LMC est d'environ 64 ans. Près de la moitié des cas sont diagnostiqués chez des personnes de 65 ans et plus. Ce type de leucémie affecte principalement les adultes et est rarement observé chez les enfants (Société Américaine du Cancer., 2021).

4-Facteurs de risque

Les différents types de leucémies ont différents facteurs de risque. Il est possible qu'un facteur de risque ne fasse pas augmenter le risque d'apparition de tous les types de leucémie. La plupart des leucémies n'ont pas de causes connues, mais on peut distinguer divers facteurs de risques pour expliquer leur apparition (Checkoway H *et al.* , 2015), ces facteurs se répartissent en des facteurs génétiques et non génétiques ;

5.1-Les facteurs non génétiques

- L'âge : certaines leucémies sont plus fréquentes chez les enfants (leucémie aiguë lymphoblastique, par exemple), d'autres sont plus fréquentes chez les personnes âgées (leucémie aiguë myéloblastique ou leucémie myélomonocytaire chronique, par exemple) ;
- Radiations : l'exposition à de fortes doses de radiations ionisantes figure parmi les causes du cancer en général.
- Le benzène présent dans le carburant sans plomb ou la fumée de cigarette ; l'exposition à toutes sortes de produits cancérigènes (pesticides, solvants, etc.), notamment l'exposition au formaldéhyde (travailleurs de l'industrie chimique et

embaumeurs) pourrait augmenter le risque de survenue d'une leucémie myéloïde chronique ; de même, les substances présentes dans les colorations capillaires favoriseraient le développement de leucémies (El Houda A C ; Sara L., 2013).

- L'obésité et certains virus (virus HTL responsable de leucémies rares au Japon) (Yang HC et al ., 2019).
- Les personnes qui souffrent d'autres maladies affectant la moelle osseuse (risque de leucémie aiguë myéloblastique) (O'donnell M et al ., 2012).

5.2-Facteurs génétiques

Certaines maladies génétiques prédisposent à certaines formes e leucémies on cite par exemple :

- La trisomie 21 ou syndrome de Down ou trisomie 21. le risque de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est multiplié par 15 par rapport à la population générale.
- Le syndrome de Klinefelter : Il touche les garçons et se caractérise par l'existence d'un chromosome X supplémentaire soit une formule chromosomique XXY au lieu de XY.
- Le syndrome de Turner : Il touche les filles et se caractérise par un seul chromosome X (monosomie) au lieu de deux normalement.
- La maladie (ou anémie) de Fanconi : C'est une maladie génétique qui touche les enfants. Elle se caractérise par un arrêt de fonctionnement progressif de la moelle osseuse qui se traduit par une anémie, un manque de plaquettes et de globules blancs.Elle accroît le risque de syndrome myélodysplasique (SMD), de leucémie aiguë myéloblastique (LAM), de cancer de la cavité buccale et de cancer de l'oropharynx
- Le syndrome de Bloom : C'est une maladie héréditaire autosomale récessive caractérisée par l'apparition de taches sur la peau à la lumière (télangiectasies), un faible poids à la naissance et des troubles du développement.
- Les déficits congénitaux en adénosine désaminase ou déficit immunitaire combiné sévère (ADA-SCID) [T-B-]/Agammaglobulinémie type à lymphocytose : Il s'agit d'un déficit immunitaire héréditaire de transmission autosomique récessive (enfants bulles). L'incidence de cette pathologie est d'environ 1 cas pour 500 000 naissances Ce déficit se manifeste chez l'enfant, dès les premiers mois de vie, par

des infections à répétition bactériennes ou virales (cytomégalovirus, Pneumocistiscarini), une diarrhée sévère et un retard staturo-pondéral (W6).

6-Leucémies héréditaires familiales

Les cas familiaux de leucémie sont extrêmement rares. Seuls, 10 cas familiaux ont été rapportés dans la littérature et concernent essentiellement les syndromes de Li Fraumeni. Cependant, plusieurs affections constitutionnelles prédisposent au risque de leucémie aiguë. Ce risque est évalué à 25 % chez les vrais jumeaux. Il s'accroît dans le cas d'une anomalie chromosomique ou dans le cas de défaut de réparation chromosomique(W7).

Chapitre 3 :

Génétique des hémopathies malignes

1-Anomalies cytogénétiques

L'introduction de la technologie des bandes chromosomiques en cytogénétique au début des années 1970 a permis d'identifier avec précision chaque chromosome et de caractériser les réarrangements chromosomiques présents dans les cellules leucémiques. 35 % des cellules leucémiques humaines ont un caryotype normal, tandis que 65 % des cellules présentent principalement des réarrangements chromosomiques uniques (Look AT., 1997).

L'anomalie la plus fréquente est principalement due à l'inversion ou à la translocation du chromosome causée par l'échange mutuel de matériel génétique entre deux chromosomes. Ces modifications sont acquises et présentes dans toutes les cellules leucémiques d'un même patient, indiquant l'origine clonale de la leucémie. La nature de leur récurrence fréquente, et même leur association systématique avec certains types de maladies du sang, suggère qu'elles peuvent être un événement causal dans le processus de transformation. Par conséquent, les oncogènes connus ou non découverts semblent être situés près du point de rupture du chromosome. Une étape importante a été franchie en 1982, lorsque l'équipe de Croce et Leder a prouvé que le gène *MYC* était la cible de la translocation du lymphome de Burkitt, qui a été identifiée et localisée dans le chromosome 8q24 humain dans plusieurs modèles expérimentaux de leucémie lymphoïde (Dalla-Favera R et al., 1982). L'année suivante, il fut établi que la translocation t(9;22), caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et responsable de la formation du chromosome Philadelphie, impliquait un autre oncogène : *ABL* (Rabbitts, T H., 2001). Lorsqu'un certain changement se produit, une section de gènes, qui comprend le gène *ABL*, sur le chromosome 9 change de place avec une section de gènes sur le chromosome 22, qui a le gène *BCR*. Cela fait un chromosome 22 très court (appelé chromosome Philadelphie) et un chromosome 9 très long (Figure 8). Un gène *BCR-ABL* anormal est formé sur le chromosome 22. Le gène *BCR-ABL* dit aux cellules sanguines de produire trop de protéine appelée tyrosine kinase. La tyrosine kinase provoque la production d'un trop grand nombre de globules blancs (cellules leucémiques) dans la moelle osseuse (Sorel N et al., 2017).

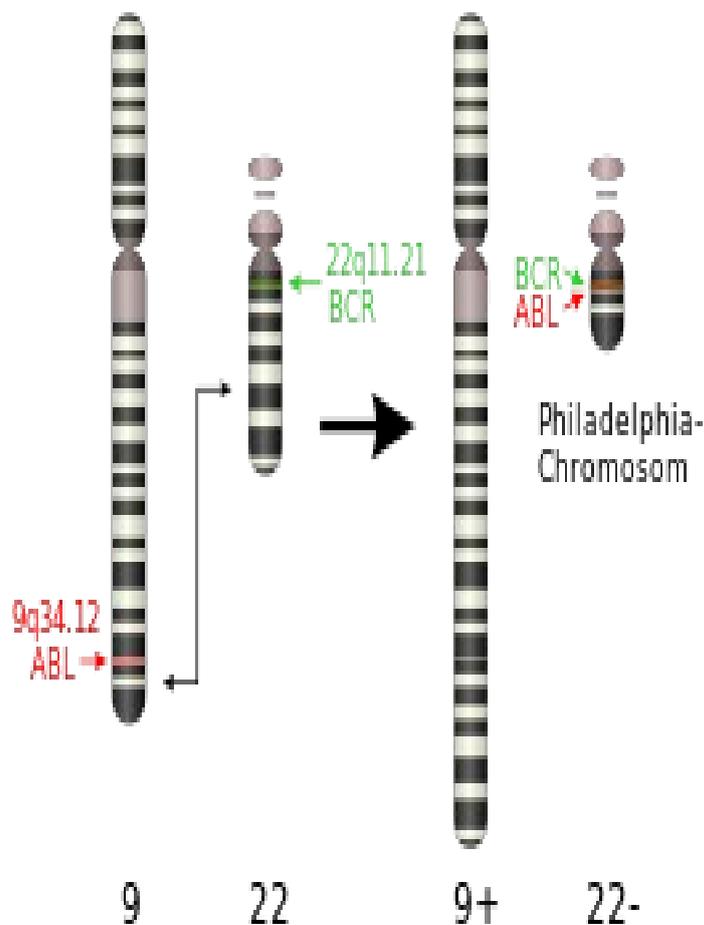


Figure 7. Représentation schématique de la formation du chromosome Philadelphie (Obeidat A .,2011)

Ces deux découvertes eurent un impact considérable et conduisirent à rechercher systématiquement des altérations chromosomiques dans les hémopathies malignes humaines. Ils ont rapporté plus de 300 translocations récurrentes, la plupart des inversions et des translocations récurrentes ont été caractérisées au niveau moléculaire

Généralement, les leucémies aiguës *de novo* s'accompagnent d'un blocage de différenciation et sont associées à des réarrangements chromosomiques impliquant des facteurs qui règlent l'activité transcriptionnelle. Et très souvent deux types de gènes sont impliqués soit des facteurs de transcription qui jouent un rôle majeur dans l'hématopoïèse normale (Zhu J; Emerson SG ., 2002), soit des gènes à homéodomaine, ou des gènes régulateurs de l'expression des gènes homéotiques. Ces oncogènes peuvent bloquer la différenciation par plusieurs mécanismes : mutation de type perte de fonction, effet dominant

négatif sur la copie résiduelle ou sur des facteurs transcriptionnels hétérologues, recrutement de complexes co-activateurs ou co-répresseurs de la transcription. Certains gènes sont altérés avec une fréquence particulière: le récepteur α de l'acide rétinoïque ou $RAR\alpha$ est remanié dans 5 translocations, 20 réarrangements altèrent les gènes du CBF (core binding factor) qui se compose de deux sous-unités CBFA2 (ou *AML1*, *RUNX1*) et $CBF\beta$, et le gène *MLL*, qui est l'orthologue humain du gène *Trithorax* de la drosophile et qui règle positivement l'expression de gènes homéotiques, est impliqué dans plus de 40 translocations différentes (Rabbitts TH., 2001 ; Scandura JM et al., 2002).

Ces anomalies génétiques ne sont pas aléatoires, et dans la plupart des cas sont particulièrement liées à l'histologie ou au type immunitaire phénotypique de la leucémie, ce qui conduit à inclure certaines d'entre elles dans la classification des leucémies, et les translocations chromosomiques ont une signification pronostique dans certaines formes leucémiques (Lacave et al., 2005). Le clonage moléculaire de remaniements chromosomiques récurrents a permis d'identifier de nombreuses altérations géniques qui constituent des outils diagnostiques et de suivi thérapeutique aujourd'hui pris en compte dans les nouveaux critères de classification des leucémies (Albert et al., 2016).

2-Conséquences des réarrangements chromosomiques :

- **La surexpression d'un gène de structure normale**

Le réarrangement des gènes des immunoglobulines (*BCR*) et des récepteurs T (*TCR*) se produit physiologiquement au cours du développement des lymphoïdes B et T et implique des cassures double brin dans l'ADN des recombinaisons *RAG1* et *RAG2*, qui sont susceptibles de se produire par recombinaison illégale. Ces translocations conduisent à une expression anormale d'oncogènes cellulaires par activation transcriptionnelle (un mécanisme similaire aux mutations insertionnelles dans la leucémie expérimentale) : les oncogènes ont des structures normales, mais l'un de leurs deux allèles est affecté par la présence de facteurs activateurs contrôlés dans la région régulatrice du gène *BCR* ou *TCR*. Les oncogènes surexprimés dans la leucémie lymphoïde T aiguë (ALL-T) codent le plus souvent des facteurs de transcription ou des protéines associées à des complexes de transcription, tels que les protéines *LYL1*, *TAL1/SCL*, *LMO1* et *LMO2*, *HOX11* et *HOX11L2* (Künstle G et al., 2002).

Dans les hémopathies lymphoïdes à cellules plus matures, ce sont habituellement des gènes dont les produits règlent le cycle cellulaire qui sont surexprimés: le gène de la cycline

D1 dans certains lymphomes, *MYC* dans les lymphomes et leucémies de Burkitt et de rares LAL T, le gène anti apoptotique *BCL-2* dans les lymphomes folliculaires, alors que les gènes *TCL1* et *MTCP1* surexprimés dans les leucémies prolymphocytaires T favorisent la survie cellulaire du fait de leur association à la kinase AKT qui règle la survie cellulaire (Künstle G et al., 2002). Le gène *EVII* est surexprimé dans de rares leucémies myéloblastiques aiguës (LAM) à la suite d'inversion *inv(3)(q21;q26)* ou de translocations *t(3;3)(q21;q26)* (Levy ER et al., 1994).

- **Production d'une protéine de fusion**

Les remaniements chromosomiques conduisent à la création d'un gène chimérique codant pour une protéine de fusion dont les propriétés sont différentes, ce qui conduit à des modifications du niveau d'expression, de la localisation intracellulaire, de l'activité d'une protéine ou de son association à des protéines qui règlent son activité.

le gène *RARα* participe à la production de toutes les protéines de fusion associées aux leucémies aiguës promyélocytaires (LAP) : *PML-RARα* pour la translocation *t(15;17)* la plus fréquente, *PLZF-RARα* pour la *t(11;17)*, les fusions *NPMRARα*, *NuMA-RARα* et *STAT5B-RARα* étant beaucoup plus rares (Lallemand-Breitenbach V et al., 2001).

Le gène *AML1* est un gène essentiel au développement de l'hématopoïèse primitive remanié dans des LAL B et des LAM. Ce gène, code pour la sous-unité CBF α fixant l'ADN du complexe CBF. La translocation la plus fréquente des LAL B de l'enfant, la *t(12;21)*, conduit à la formation d'une protéine chimérique TELAML1 contenant l'extrémité aminotermine du facteur ETS TEL fusionné au domaine de liaison à l'ADN d'*AML1*. Cependant, dans la translocation *t(8;21)* associée aux LAM, le domaine de fixation à l'ADN d'*AML1* est fusionné à la protéine ETO. La sous-unité CBF β , quant à elle, est l'un des deux partenaires du produit de fusion CBF β -SMMHC (chaîne lourde des chaînes de myosine du muscle lisse) résultant d'inversions du chromosome 16 associées à des LAM. Toutes ces protéines de fusion interfèrent avec la fonction d'*AML1* dans l'hématopoïèse (Poirel H ; Bernard O., 2000).

La plupart des réarrangements impliquant des protéines avec une activité tyrosine kinase aboutissent à la formation de produits de fusion avec une activité kinase constitutivement active. Dans les fusions impliquant des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase (PDGFR dans certaines formes de leucémie myélomonocytaire chronique) (Golub TR et al., 1994). Les leucémies associées à un produit de fusion *BCR-ABL* ont toutes

pour origine une cellule immature multipotente, mais en fonction du point de cassure dans le gène *BCR*, les produits de fusion *BCR-ABL* sont associés à des LAL pro B (p190 BCR-ABL), à la LMC (p210 BCR-ABL) ou à une leucémie à polynucléaires neutrophiles (p230 BCR-ABL)(Gisselbrecht S ., 2003).

1-Altérations génétiques en l'absence d'anomalie cytogénétique

Les mutations ponctuelles et les microdélétions qui ne peuvent pas être détectées par les méthodes cytogénétiques les plus efficaces peuvent également conduire à l'activation d'oncogènes dans la leucémie, des mutations ponctuelles qui activent les gènes *K-RAS* et *N-RAS* ont été décrites dans les leucémies aiguës myéloïdes LAM. Il a été démontré que la fréquence des mutations activatrices des récepteurs FLT3 et c-KIT avec une activité tyrosine kinase dans la LAM est de 20-25% et 5%, respectivement(Scheijen B ; Griffin JD. , 2002).

Des mutations de gènes de facteurs de transcription jouant un rôle majeur dans l'hématopoïèse normale ont également été identifiées dans les leucémies. Des mutations du gène *C/EBP α* , qui code pour un facteur de transcription essentiel à la différenciation granulocytaire ont été détectées dans certaines LAM à caryotype normal et dans des myélodysplasies (Pabst T et al ., 2001; Gombart AF et al .,2002).

La découverte de mutations inactivatrices alléliques doubles ou simples dans le gène *AML1* dans une petite partie des LAM acquises indique que le manque d'haploïdes à ce locus peut être bénéfique à la survenue de la LAM. Cette hypothèse est étayée par la découverte de mutations monoalléliques et inactivantes germinales d'*AML1* dans les familles de thrombocytopénie et de LAM à haute fréquence (Song WJ et al ., 1999).

La translocation t(1;14), présente dans 3 % des LAL T, a permis la découverte de *TALI*. Mais des délétions intrachromosomiques de 80 kb, plaçant le gène *TALI* sous le contrôle des régions régulatrices du gène *SIL* adjacent sont 8 fois plus fréquentes que les translocations dans les LAL T de l'enfant (Brown L et al ., 1990).De plus, une délétion bi-allélique du locus p16Ink4a/p14ARF qui contient deux gènes suppresseurs de tumeur est retrouvée dans 60 à 80% des LAL T. Il en résulte que dans un grand nombre de LAL T un facteur de transcription est surexprimé et une délétion de gène suppresseur de tumeur est observée. (Cayuela JM et al ., 1996).

2-Modifications épigénétiques

2.1-Modifications de la chromatine

La modification épigénétique se fait par des modificateurs de la chromatine, et ce sont des enzymes qui catalysent la conversion chimique des résidus de cytosine dans l'ADN ou des résidus de lysine, d'arginine, de tyrosine et de sérine dans les protéines de l'histone. L'importance des modificateurs épigénétiques dans la leucémie a tout d'abord été suggérée par l'identification de translocations récurrentes dans les gènes de l'histone acétyltransférase et de la méthyltransférase (par exemple, CBP, P300, NSD1, MLL et MOZ). Des mutations somatiques ont également été identifiées dans des gènes codant pour les protéines contrôlant les modifications de l'ADN par la cytosine (par exemple, DNMT3A et TET2) (Greenblatt SM ; Nimer SD., 2014).

2.2-Méthylation de la cytosine

Les promoteurs de plusieurs facteurs de transcription deviennent méthylés au cours de la différenciation cellulaire vers des progéniteurs myéloïdes communs (CMP) et des progéniteurs lymphoïdes communs (CLP) (Ji H et al., 2010). Il existe une signature épigénétique aberrante qui est commune à tous les cas, quel que soit le sous-type de la maladie. Cela suggère qu'un ensemble commun de gènes épigénétiquement dérégulés peut être nécessaire pour l'initiation ou le maintien de la transformation hématopoïétique. Cependant, les modèles de méthylation de l'ADN s'associent clairement à des réarrangements chromosomiques spécifiques. En effet, les translocations oncogènes impliquant des facteurs de transcription tels que ETV6-RUNX1 ont une valeur pronostique favorable et sont associées à des altérations spécifiques de la méthylation (Lugthart S et al., 2008). La surexpression de *EVIIa* a été associée à une signature d'hyperméthylation aberrante et à un mauvais pronostic dans la LAM (Lugthart S et al., 2011).

3-Principales anomalies génétiques de leucémies

3.1-Leucémie myéloïde aigue

Les technologies de séquençage de nouvelle génération ont conduit à l'identification de 40-50 gènes abritant des mutations somatiques récurrentes dans divers sous-types de LAM. Ces études ont permis de comprendre la biologie de la LMA, en particulier la fréquence frappante de la dysrégulation épigénétique dans la pathogenèse de la LMA. La figure 4 illustre les principales altérations génomiques et épigénétiques dans la LMA.

Mutations motrices dans la leucémie myéloïde aiguë

NPM1

Les mutations de la nucléophosmine 1 (NPM1, constituant 30 % des mutations survenues dans les LAM. NPM1 est une protéine multifonctionnelle impliquée dans le chaperonnage des histones, la biogenèse des ribosomes, la duplication des centrosomes, et la réponse aux dommages de l'ADN. Une explication potentielle de ce réseau unique de régulation des gènes dans la mutation de NPM1 est que NPM1c chaperonne le gène *PU.1* (*SPI1*) dans le cytoplasme, ce qui libère la répression de HOX/MEIS1 médiée par PU 1. LA LAM avec des mutations de NPM1 est une entité distincte dans la classification et le pronostic de la LMA (Kishtagari A et al., 2020).

Mutations modifiant la transduction du signal

FLT3-ITD et FLT3-TKD

Les mutations du récepteur transmembranaire du facteur de croissance fms-related tyrosine kinase 3 (FLT3) peuvent se présenter sous la forme d'une duplication en tandem interne dans le cadre du domaine juxta-membranaire du récepteur (FLT3-ITD).

La mutation (FLT3-ITD), observée dans 20 à 25 % des cas de LAM. Des mutations ponctuelles dans la boucle d'activation du domaine tyrosine kinase (FLT3-TKD), sont observées dans 7 à 8 % des cas de LAM. Ces mutations conduisent à l'auto-activation de l'activité kinase et à l'activation constitutive des voies de signalisation en aval, notamment PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK et STAT5 (Kishtagari A et al., 2020).

KIT

Le gène *KIT*, également connu sous le nom de CD117, encode une glycoprotéine transmembranaire d'un récepteur tyrosine kinase. Lors de la liaison du ligand, le récepteur monomérique se dimérise et devient autophosphorylé sur des sites clés de la tyrosine et active des voies de signalisation en aval (Ras/ERK, PI3K et JAK/STAT) importantes pour la prolifération, la différenciation et la survie des cellules. Les mutations par gain de fonction dans le proto-oncogène *KIT* entraînent une activation constitutive indépendante du ligand. Les mutations de *KIT* surviennent chez moins de 10 % des patients (Kishtagari A et al., 2020).

NRAS et KRAS

Les petites GTPases de la famille Ras, NRAS et KRAS, activent les effecteurs de signaux en aval, tels que Raf et PI3K, et transforment ainsi les signaux provenant des récepteurs de facteurs de croissance activés. Ces mutations ont été signalées chez 12 % (NRAS) et 5 % (KRAS) des patients atteints de LAM. Les modifications épigénétiques (TET2/IDH/WT1) coïncident et coopèrent souvent avec les mutations NRAS dans les LAM. Bien que les mutations de RAS tendent à être mutuellement exclusives avec les mutations de FLT3, les mutations N/KRAS constituent un mécanisme commun et cliniquement important de résistance aux inhibiteurs de FLT3, dont le gilteritinib et le crénolinib (Kishtagari A et al., 2020).

Mutations perturbant la fonction des facteurs de transcription dans la leucémie myéloïde aiguë

RUNX1

Le facteur de transcription 1 lié à Runt (RUNX1) est le facteur de transcription hématopoïétique principal, c'est un régulateur essentiel de la spécification de la lignée cellulaire, de la prolifération et de la différenciation. RUNX1 contient un domaine (RHD), un motif protéique responsable à la fois de la liaison à l'ADN et de l'hétérodimérisation avec CBFb. Les mutations somatiques et les réarrangements chromosomiques impliquant RUNX1 sont relativement fréquents dans la LAM. Les mutations de RUNX1 se produisent chez environ 5 à 15 % de tous les patients atteints de LMA. Les mutations de RUNX1 sont mutuellement exclusives avec les mutations de NPM1 et de CEBPA et sont associées à un risque plus faible de cancer. Les mutations germinales de RUNX1 sont associées à un trouble

familial des plaquettes avec une prédisposition à la malignité myéloïde (FPDMM), avec un taux de transformation en néoplasme myéloïde de 20 à 60 % (Kishtagari A et al ., 2020).

CEBPA

Le facteur de transcription hématopoïétique maître de la lignée CCAAT/enhancer-binding protéine (CEBPA) est impliqué dans la différenciation myéloïde. Des mutations de perte de fonction de la CEBPA sont signalées chez 10 % des patients atteints de LAM et sont plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer du sein. Les mutations de CEBPA surviennent dans l'extrémité N-terminale, ce qui conduit à l'expression d'une protéine dominante tronquée, qui conserve le domaine de liaison à l'ADN, dans le l'extrémité C terminale, ce qui entraîne une altération de la liaison à l'ADN et une perturbation des interactions protéine-protéine. Les mutations germinales germaines dans le gène *CEBPA* sont associées à une LAM familiale autosomique dominante avec une pénétration presque complète dans le gène *CEBPA*(Kishtagari A et al ., 2020).

GATA2

Les membres de la famille des facteurs de transcription GATA, GATA1 et GATA2, jouent des rôles essentiels dans l'hématopoïèse. Le gène *GATA2* code pour un facteur de transcription à doigts de zinc. Impliqué dans la différenciation des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques. Les mutations somatiques de *GATA2* sont relativement rares dans la LAM, et se produisant dans moins de 5 % des cas au total. Ces mutations sont le plus souvent des mutations faux-sens qui ciblent les domaines du doigt de zinc altérant la liaison à l'ADN et affectant l'activité transcriptionnelle(Kishtagari A et al ., 2020).

Modifications épigénétiques

DNMT3A

La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique clé impliquée dans l'hématopoïèse normale, qui est altérée au cours de la leucémogénèse. L'ADN méthyltransférase 3A (DNMT3A) est un membre hautement conservé de la famille de l'ADN méthyltransférase. Les mutations de la DNMT3A sont présentes dans 30 % des cas de LAM, ce sont généralement des mutations non-sens avec des décalages de cadre de lecture et des mutations faux-sens dans le cadre de lecture ouvert. Les LAM mutées pour la DNMT3A présentent fréquemment des mutations concomitantes NPM1 et FLT3-ITD qui favorisent la résistance aux anthracyclines en altérant la détection des dommages à l'ADN. Les études de

hiérarchie clonale montrent que les mutations de la protéine DNMT3A comptent parmi les événements les plus précoces de la leucémogénèse, ce qui en fait une cible thérapeutique attrayante pour de nouvelles approches thérapeutiques (Kishtagari A *et al.* , 2020).

TET2

Les protéines TET (Ten-eleven-translocation) sont des ADN dioxygénases dépendantes du cétoglutarate (TET1-3) qui, en présence d'oxygène, de Fe 2p et d'acide ascorbique catalysent l'oxydation successive de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxyméthylcytosine (5hmC) et autres produits d'oxydation jusqu'à la 5-méthylcytosine et favorisent la déméthylation passive et active de l'ADN. L'inactivation de *TET2* (mais pas celle de *TET1* ou *TET3*) par des mutations de perte de fonction sont des événements clonaux communs dans les myélomes, ce qui indique que *TET2* fonctionne comme un suppresseur de tumeur(Kishtagari A *et al.* , 2020).

Mutations des gènes suppresseurs de tumeurs

TP53

Le gène suppresseur de tumeur *TP53* code pour le facteur de transcription p53 qui est le gène le plus fréquemment muté dans le cancer humain. Il joue un rôle central dans de multiples voies en réponse au stress cellulaire, y compris l'arrêt du cycle cellulaire, la sénescence, l'arrêt de la croissance et l'apoptose. Les mutations de *TP53* se produisent chez moins de 10 % des patients atteints de LAM. Les mutations du gène *TP53* s'excluent mutuellement avec les mutations du gène *NPM1*, du gène *RPM1* et du gène *RPM2*. La majorité des mutations de *TP53* sont des mutations faux-sens et se produisent dans le domaine de liaison à l'ADN. La perte d'activité de p53 qui en résulte favorise l'instabilité génomique et la résistance à la chimiothérapie. Les patients atteints de LAM présentant des mutations de *TP53* ont été associés à une faible réponse à la chimiothérapie et à des taux de survie globale lamentables (médiane de 5-9 mois)(Kishtagari A *et al.* , 2020).

WT1

Le gène de la tumeur de Wilm 1 (*WT1*) code pour un facteur de transcription à doigt zinc qui est muté chez moins de 10 % des patients atteints de LAM. Les patients atteints de LAM avec un *WT1* de type sauvage ont souvent une surexpression de cette protéine. Des mutations de perte de fonction dans *WT1* conduisent à une réduction marquée des niveaux de 5hmC et un défaut de différenciation hématopoïétique, similaire à celui observé dans la

mutation de *TET2*. *WT1* interagit physiquement et recrute *TET2* vers les gènes cibles de *WT1* pour activer leur expression. Les mutations de *WT1* sont mutuellement exclusives avec les mutations de *TET2* et *IDH1/2* suggérant que ces gènes fonctionnent dans la même voie épigénétique. Ces mutations sont associées à un âge plus jeune et à une signification pronostique défavorable (Kishtagari A et al., 2020).

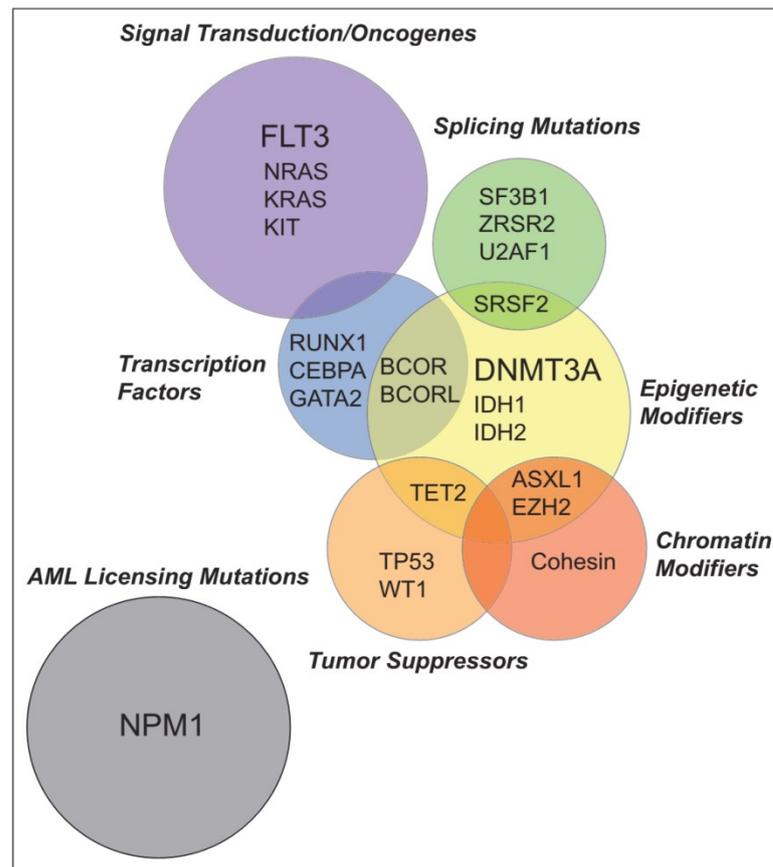


Figure 8. Chevauchement des mutations pilotes de la leucémie myéloïde aiguë. La taille des cercles reflète la fréquence des mutations, les trois mutations les plus courantes étant en gras (Kishtagari A et al., 2020).

Anomalies cytogénétiques des LAM

Les anomalies cytogénétiques couramment observées dans la leucémie myéloïde aiguë comprennent les réarrangements t(15;17), la trisomie 8, t(8;21), inv(16) ou t(16;16) et 11q23.3.

Les anomalies cytogénétiques moins fréquentes comprennent les suivantes :

- t(9;11)(p22.3;q23.3) MLLT3-KMT2A
- t(1;22)(p13.3;q13.1) RBM15-MKL1

- t(6;9)(p23;q34.1) DEK-NUP214
- inv(3)(q21.3q26.2) (Robert PG., 2020).

La leucémie myéloïde aiguë liée au traitement (t- leucémie myéloïde aiguë) est un sous-type de leucémie myéloïde aiguë causé par un traitement antérieur par certains médicaments antinéoplasiques (ex : agents alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II). La plupart des t-leucémies myéloïdes aiguës apparaissent 3 à 10 ans après le traitement initial, avec une latence plus longue pour les agents alkylants et l'hydroxyurée (latence moyenne de 5 à 7 ans) que pour les inhibiteurs de la topoisomérase II (latence moyenne de 6 mois à 3 ans). Les agents alkylants provoquent des délétions et des translocations chromosomiques non équilibrées. L'hydroxyurée provoque une del(17) p et inhibe également l'activation de TP53. Les inhibiteurs de la topoisomérase II entraînent des translocations chromosomiques équilibrées. Le sarcome myéloïde est caractérisé par une infiltration myéloblastique extramédullaire de la peau (leucémie cutanée), de la gencive et d'autres muqueuses (Robert PG., 2020).

3.2-Leucémie lymphoblastique aiguë

L'étiologie de ce groupe de maladies hétérogènes est encore très mal connue. Du fait de leur plus grande prévalence, les efforts de recherche en oncogénétique pédiatrique se sont concentrés sur les leucémies, particulièrement sur la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Bien que l'importance de la variabilité interindividuelle dans la susceptibilité au cancer soit acceptée, il existe peu d'études analysant l'impact des polymorphismes sur la susceptibilité aux leucémies de l'enfant. Les principales voies biologiques contribuant à la susceptibilité au cancer peuvent être regroupées comme suit : (1) croissance et différenciation cellulaires, (2) réplication et réparation de l'ADN, (3) métabolisme des xénobiotiques, (4) apoptose, (5) réponse au stress oxydant, (6) cycle cellulaire. Des études d'association ciblant des gènes candidats engagés dans ces processus biologiques ont été entreprises afin d'analyser les déterminants génétiques de la leucémogénèse chez l'enfant. La complexité des interactions entre l'environnement et la variabilité interindividuelle face à la susceptibilité au cancer, suggère que la compréhension de la physiopathologie des leucémies de l'enfant passe par l'étude génétique de plusieurs enzymes (ou voies métaboliques)(Sinnott D et al ., 2007).

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est la maladie maligne la plus fréquente avant l'âge de 14 ans ; elle représente environ 25 % de l'ensemble des cancers pédiatriques.

Cette maladie résulte de la prolifération incontrôlée des lymphoblastes (cellules progénitrices des lymphocytes T et B) qui envahissent la moelle osseuse, le sang et d'autres organes. La LLA de type pré-B est celle qui affecte le plus fréquemment l'enfant (80 % des patients) comparativement au type pré-T (15 %)(Sinnett D et al ., 2007).

La LLA est une maladie complexe résultant de l'effet de plusieurs gènes à « faible pénétrance » dont l'action est tempérée par des facteurs externes qui modifient le risque de développer la maladie. Malgré de nombreux efforts, la pathogenèse de la LLA reste mal comprise à cause de la complexité des interactions entre l'environnement et la génétique individuelle. Il faut, intégrer différentes voies biologiques, telles que la régulation du cycle cellulaire, la réplication et la réparation de l'ADN, ainsi que la biotransformation des xénobiotiques (Sinnett D et al ., 2007).

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est la forme de cancer la plus fréquente chez les enfants et représente environ un quart de tous les cancers chez les moins de 15 ans. La leucémie lymphoblastique aiguë est un cancer du sang et de la moelle osseuse (tissu spongieux au centre des os). Dans la LLA, un nombre trop important de cellules souches sanguines se développent en un type de cellules blanches appelées lymphocytes. Ces lymphocytes anormaux ne sont pas suffisamment capables de lutter contre l'infection. Comme leur nombre augmente, il y a moins de place pour les cellules saines de la lignée blanche, les globules rouges et les plaquettes. Ceci peut entraîner une infection, une fatigue et des hémorragies spontanées (John L ., 2007).

Anomalies cytogénétiques les LAL

Les anomalies cytogénétiques fréquentes dans la leucémie lymphoblastique aiguë comprennent t(9;22) chez l'adulte et t(12;21) et une hyperdiploïdie élevée chez l'enfant .

Les anomalies cytogénétiques moins courantes comprennent les suivantes:

- t(v;11q23)/MLL ou KMT2A réarrangé, dont t(4;11)/KMT2A-AF4
- t(1;19)/E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)
- t(5;14)/IL3-IGH
- t(8;14), t(8;22), t(2;8)/C-MYC réarrangé .

La leucémie aiguë lymphoblastique BCR-ABL-like a des caractéristiques génétiques communes avec la leucémie lymphoblastique aiguë, dans laquelle le chromosome de Philadelphie est présent (leucémie lymphoblastique aiguë Ph+) (Robert PG., 2020).

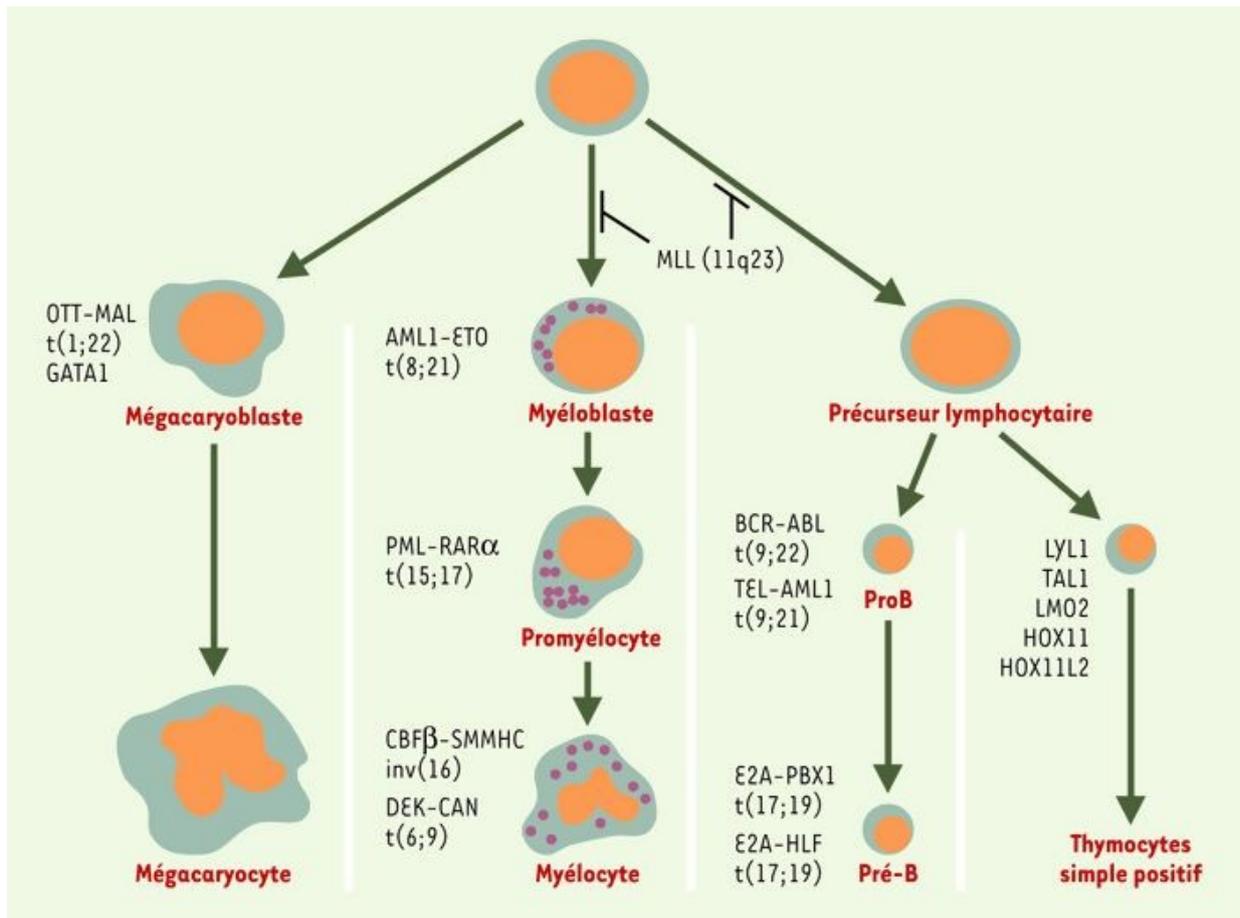


Figure 9. Principales translocations chromosomiques observées dans les leucémies aiguës (Gisselbrecht S., 2003).

3.3- Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte

Peut apparaître chez les adultes infectés par le virus T-lymphotrope humain de type 1 (HTLV-1). Historiquement, un regroupement géographique de leucémies dans le sud-Ouest du Japon a conduit à la première description de cette tumeur maligne en tant qu'entité pathologique unique. Quelques années plus tard, le HTLV-1 a été isolé comme l'agent causal exclusif de l'ATL aux États-Unis et au Japon, séparément. Le virus HTLV-1 est dès lors considéré comme le premier rétrovirus directement lié à une maladie maligne chez l'Homme. À l'heure actuelle, on estime qu'il y a 5 à 10 millions de porteurs de HTLV-1 dans le monde, en particulier dans les régions endémiques telles que le Sud-Ouest du Japon, le bassin des Caraïbes, l'Amérique centrale et du Sud, et l'Afrique intertropicale. (1,6) La transmission du HTLV-1 se fait principalement par l'allaitement maternel. On estime que 6 à 7 % des hommes

et 2 à 3 % des femmes porteurs du HTLV-1 développent une ATL après une période de latence de 30 à 50 ans après l'infection. Ces observations suggèrent que, même si des protéines dérivées du HTLV-1 telles que Tax et HBZ, jouent un rôle central dans la pathogenèse de l'ATL, des événements génétiques et/ou épigénétiques supplémentaires sont nécessaires pour que les cellules infectées par le HTLV-1 se transforment en ATL. Cependant, la plupart des études menées jusqu'à présent se sont concentrées sur les protéines virales, tandis que les altérations somatiques dans l'ATL n'ont pas été entièrement élucidées, à l'exception de quelques cibles connues, telles que *TP53*, *CDKN2A* et *FAS*. Récemment, une étude génétique collaborative à grande échelle a permis de dresser un portrait complet des aberrations génétiques et épigénétiques dans l'ATL et a identifié un grand nombre de nouvelles cibles mutationnelles (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Génome des Lymphomes/leucémies à cellules T de l'adulte

Des avancées remarquables dans la biologie du HTLV-1 ont permis la caractérisation complète des altérations somatiques dans l'ATL à partir du séquençage de l'exome entier, du génome et du transcriptome, ainsi que l'analyse du nombre de copies et de la méthylation sur plus de 400 échantillons d'ATL.

Cette étude a montré que malgré la relation bien connue entre l'activation des désaminases APOBEC et l'infection rétrovirale, les mutations liées aux APOBEC TpC > T ou G ont rarement été observées, mais les substitutions CpG > T liées à l'âge étaient prédominantes. Au total, 50 gènes se sont avérés être mutés de manière significative, dont 13 étaient affectés dans plus de 10 % des cas. L'analyse du nombre de copies a identifié 26 amplifications et 50 délétions, et environ un quart contenait des gènes mutés de façon récurrente. Certains cas d'ATL présentaient également de nombreuses variations structurelles, reflétant probablement l'instabilité génomique sous-jacente. Les points chauds de ces variations structurelles étaient largement représentés par les régions génomiques instables qui ont tendance à se rompre sous l'effet du stress de réplication), comprenant les loci NRXN3 (14q31.1), IMMP2L (7q31.1), DPYD (1p21.3) et FHIT (3p14.2) (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Lésions génétiques associées à l'échappement à la surveillance immunitaire

Etant donné que les produits dérivés du HTLV-1 sont hautement immunogènes, l'échappement à la surveillance immunitaire est susceptible d'être impliqué dans le développement de l'ATL. En fait, les gènes viraux immunogéniques sont silencieux ou même

génétiqnement inactivés dans la plupart des cas, ce qui constituerait une stratégie fondamentale pour échapper au système immunitaire de l'hôte. De plus, les cellules ATL présentent fréquemment des défauts génétiques associés à l'immunité et présentent fréquemment des défauts génétiques associés à la réponse immunitaire. L'altération la plus notable d'entre elles est PD-L1 SV qui perturbe le 3' -UTR, entraînant ainsi une activation constitutive de *PD-L1* constitutive, il en résulte différents types de variations structurales, y compris les duplications en tandem, les délétions, les suppressions de gènes, les inversions et les translocations, la perturbation du 3' -UTR induit une augmentation marquée de l'expression de *PD-L1*, favorisant la progression des tumeurs et l'évasion immunitaire in vivo. En outre, plus de la moitié des cas d'ATL présentent des mutations détériorantes ou des délétions dans les composants du CMH de classe 1 (HLA-A, HLA-B et B2M) et d'autres molécules impliquées dans la réponse immunitaire médiée par les cellules T et les cellules tueuses naturelles (NK). En particulier au niveau des gènes *CD58* et *FAS*. L'inactivation de ces gènes est fréquente dans les lymphomes à cellules B et il a été démontré qu'elle induit une lymphomagenèse par le biais d'une déficience de la surveillance immunitaire. En plus des altérations génétiques, les cellules ATL présentent fréquemment une hyperméthylation et une extinction transcriptionnelle des gènes du CMH de classe 1. Par conséquent, les défauts de présentation de l'antigène dus aux anomalies du CMH de la classe 1 sont médiés par de multiples mécanismes, ces modifications représentent 90 % des cas d'ATL (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Aberrations génétiques dans les facteurs de transcription essentiels à la fonction lymphocytaire

Plusieurs facteurs de transcription indispensables à l'activation et à la différenciation des lymphocytes sont altérés de façon récurrente dans les ATL. Une cible remarquable parmi eux est IRF4, un membre de la famille des facteurs de régulation des interférons en particulier IRF4. Les mutations d'IRF4 sont fréquemment observées dans (14%). Elles se regroupent dans le domaine de liaison à l'ADN, montrant plusieurs points chauds, tels que K59 et L70. Avec des amplifications impliquant le gène *IRF4* (6p25.3),

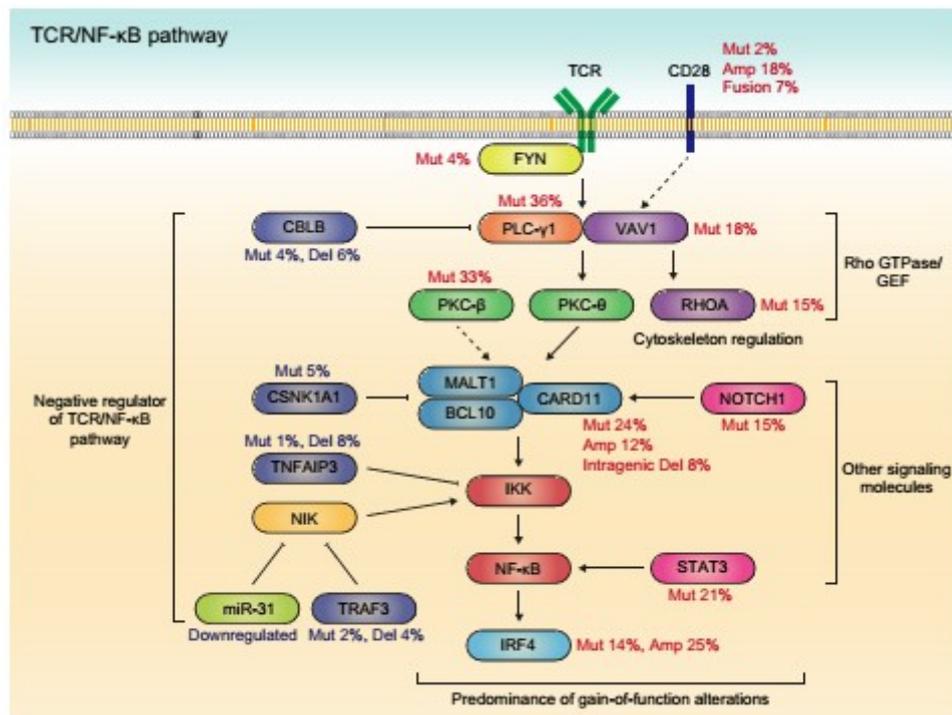


Figure 10. Prédominance des mutations de type gain de fonction dans la voie TCR/NF- κ B (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Fréquentes mutations par gain de fonction dans la voie TCR/NF- κ B et d'autres voies apparentées, ainsi que des altérations par perte de fonction de leurs régulateurs négatifs. Perte de fonction de leurs régulateurs négatifs sont observées dans les leucémies/lymphomes à cellules T adultes (ATL). Les principales altérations du conducteur sont résumées avec leurs fréquences. AMP, amplification ; Del, délétion ; Mut, mutation.

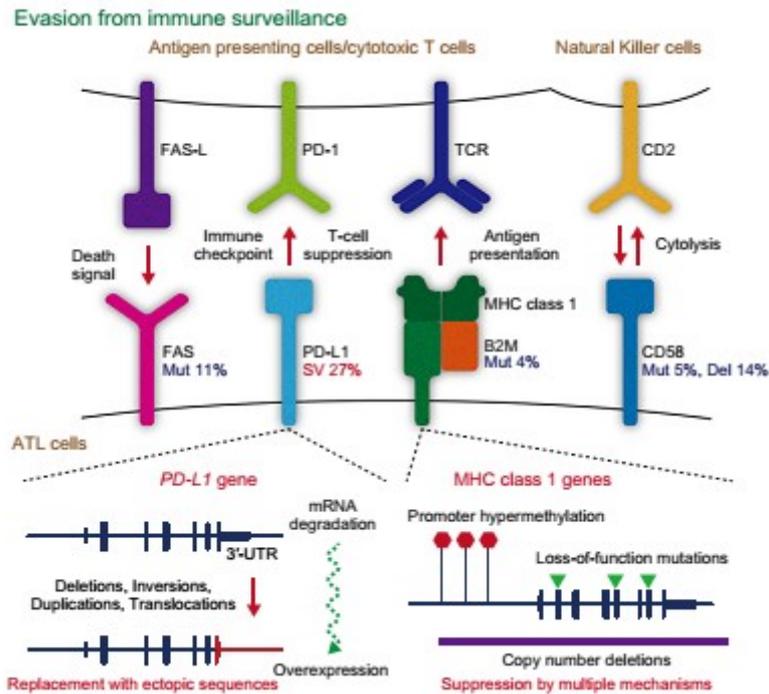


Figure 11. Lésions génétiques multiples associées à l'évasion immunitaire (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Les molécules associées à l'évasion immunitaire sont altérées dans les leucémies/lymphomes à cellules T adultes (ATL). Les molécules couramment affectées et leurs ligands ou récepteurs sont présentés avec les fréquences de leurs altérations (en haut). Les mécanismes génétiques et épigénétiques qui sous-tendent les altérations des gènes de *PD-L1* et du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe 1 sont présentés (en bas). La surexpression de *PD-L1* est causée par des variations structurelles (VS) induisant le gène 3' - *UTR*, comme les délétions, inversions, duplications et translocations (en bas à gauche). Les gènes du CMH de classe 1 sont inactivés par des mutations non-sens et des mutations de type frameshift (Mut), des délétions du nombre de copies (Del) ou une hyperméthylation des îlots CpG du promoteur (en bas à droite) (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Hyperméthylation généralisée de l'ADN des îlots CpG dans les leucémies/lymphomes à cellules T adultes

L'analyse de la méthylation de l'ADN a révélé que plus d'un tiers des cas d'ATL présentent une hyperméthylation généralisée des îlots CpG, appelée phénotype de méthylation des îlots CpG Fig. 3. en plus des molécules du CMH de classe 1, les protéines à doigt de zinc Cys2-His2 (C2H2) sont fortement hyperméthylés et silencieux dans les LTA (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

Intégration du HTLV-1 et leurs anomalies génétiques :

Une caractéristique fondamentale du génome des ATL est l'intégration provirale du HTLV-1, qui est clonale et largement distribuée dans le génome de l'hôte, avec une prédisposition pour les régions génomiques transcriptionnellement actives. Comme les autres rétrovirus, le génome proviral du HTLV-1 est constitué des gènes *gag*, *pol*, et *env*, flanqués de deux longues répétitions terminales (LTR) (Kogure Y ; Kataoka K . , 2017).

La plupart de nos cellules sanguines sont constamment perdues et renouvelées au cours d'un processus où les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques se développent en une ou plusieurs lignées de cellules sanguines matures. Les altérations génétiques acquises dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui augmentent l'auto-renouvellement ou altèrent la différenciation peuvent perturber ce processus étroitement contrôlé. Il en résulte finalement une expansion clonale et une différenciation dérégulée des cellules hématopoïétiques, qui sont à l'origine des hématologiques malignes, notamment le syndrome myélodysplasique et la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le développement d'une tumeur maligne myéloïde est un processus en plusieurs étapes avec l'accumulation progressive d'altérations génétiques qui précèdent les phénotypes leucémiques (Sjövall D ; Staffas A . , 2020).

Comme pour d'autres cancers, le risque de SMD et de LAM est plus élevé chez les individus personnes ayant des antécédents de maladies infectieuses ou auto-immunes.

(Sjövall D ; Staffas A . , 2020).

Chapitre 4:

Traitements des hémopathies malignes

1-Traitements classiques

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux avec plus d'hommes que de femmes et un âge médian au moment du diagnostic entre 67 à 72 ans.

De nouvelles thérapies ciblées, orales, ont presque entièrement supplanté la chimio-immunothérapie dans le traitement de la LLC. Ces nouvelles thérapies comprennent des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), du régulateur de l'apoptose, la leucémie/lymphome à cellules B 2 (BCL-2), et de la sous-unité catalytique delta de la phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K δ). Outre la monothérapie avec ces agents ciblés oraux, les associations avec d'autres types de thérapies sont également courantes. Un exemple est la thérapie combinée avec certains agents ciblés et des anticorps monoclonaux anti-CD20 (par exemple, rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab).

2-Stratégies actuelles

2.1-Inhibiteurs de BTK

Les inhibiteurs de BTK sont devenus une option thérapeutique de première ligne recommandée chez les patients atteints de LLC, qu'ils présentent ou non un dysfonctionnement de *TP53*. La monothérapie par les inhibiteurs de BTK est associée à une efficacité remarquable. Les inhibiteurs de BTK approuvés pour le traitement de la LLC sont l'ibrutinib et l'acalabrutinib. D'autres sont en cours de développement.

2.2-Inhibiteurs de BCL-2 et PI3K δ

-Inhibiteur de *BCL-2*

le seul inhibiteur de *BCL-2* approuvé pour le traitement des patients atteints de LLC à haut risque de rechute a été approuvé en avril 2016 pour le traitement des patients atteints de LLC portant une délétion au niveau du bras court du chromosome 17 del(17p).

-Inhibiteurs de PI3K

Il y a actuellement 2 inhibiteurs de la PI3K δ approuvés pour le traitement de la LLC. Le premier d'entre eux, l'idelalisib, a été approuvé en association avec le rituximab pour le traitement de la LLC. Bien que l'idelalisib soit très efficace en association avec le rituximab, son utilisation comme traitement de première ligne a été associée à de sévères graves hépatotoxicités. Compte tenu des problèmes de toxicité, le traitement par idelalisib a été limité par rapport aux inhibiteurs de BTK.

Leucémie myéloïde chronique LMC

Avant 1983, le traitement principal de la LMC consistait en deux agents chimiothérapeutiques oraux, un agent alkylant, le busulfan, et un inhibiteur de la ribonucléotide réductase, l'hydroxyurée (HU), qui, bien que très utiles pour contrôler la numération sanguine périphérique, se sont avérés plutôt inefficaces pour modifier l'évolution de la maladie ou offrir une chance de guérison aux patients atteints de LMC. Le premier agent de ce type a été l'interféron alpha (IFN- α), une chimiokine antinéoplasique recombinante dotée d'un fort pouvoir pro-apoptotique et immunomodulateur (O'Brien SG ; Goldman JM ., 2013).

2.3-Inhibiteurs de la tyrosine kinase

L'imatinib

La recherche d'un meilleur médicament contre la LMC a dû attendre 1996, lorsque Drucker et *al.* ont décrit un nouveau composé, le CGP 57148 (connu plus tard sous le nom de STI-571, ou imatinib), conçu pour inhiber spécifiquement la protéine kinase C-ABL1, avec un effet inhibiteur puissant sur le potentiel de prolifération et de formation de tumeurs des cellules exprimant le gène *BCRBL1*. Le médicament semblait sûr et ne présentait que des effets secondaires mineurs, notamment des nausées, des myalgies, des œdèmes et des diarrhées (Pasic I et *al.* ., 2017).

Dasatinib

Le BMS-354825, connu par la suite sous le nom de dasatinib, est un inhibiteur de la tyrosine kinase de deuxième génération, identifié à l'origine lors d'un criblage à haut débit de médicaments immunosuppresseurs comme un inhibiteur double des kinases cellulaires ABL et SRC.

Nilotinib

Le nilotinib (anciennement AMN107) est un inhibiteur puissant et sélectif de la kinase BCR-ABL1, qui se lie à la protéine de fusion par une poche lipophile supplémentaire adjacente au site de liaison à l'ATP de l'ABL1. ABL1 et est une inhibitrice 30 fois plus puissant de *BCR-ABL1* que l'imatinib.

Bosutinib

Le bosutinib (anciennement SKI-606) est un inhibiteur double de la kinase BCR-ABL1/SRC de deuxième génération (Pasic I et al ., 2017).

Ponatinib

Le ponatinib (anciennement AP24534) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de troisième génération, avec une activité puissante contre l'*ABL1* natif. Il inhibe également toutes les autres formes mutantes de *BCR-ABL1*, ce qui en fait le premier inhibiteur de la tyrosine kinase à inhiber toutes les formes connues de *BCR-ABL1*(Pasic I et al ., 2017).

Mepesuccinate d'omacetaxine

L'omacétaxine mepesuccinate (omacétaxine), un dérivé semi-synthétique de l'homoharringtonine, un puissant inhibiteur de la synthèse protéique, a montré un effet anti-leucémique sur les cellules souches primaires de la LMC par induction de l'apoptose par la régulation négative d'un membre de la famille *BCL-2*, *MCL-1* et la réduction de la fonctionnalité des cellules souches survivantes *in vitro*(Pasic I et al ., 2017).

Inhibiteurs de tyrosine kinase vs greffe de cellules souches

La LMC est une maladie unique dans la mesure où, très tôt, une seule modification cytogénétique est généralement nécessaire et suffisante pour déclencher un processus tumoral. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase en tant que groupe, bloquent l'effet en aval de cette modification, d'où leur puissante activité anti-leucémique dans la LMC. Cependant, si le rôle de la translocation *BCR-ABL1* est bien établi dans l'initiation de la maladie, la fonction que joue-le transcrite de fusion dans le maintien et la progression de la maladie est beaucoup moins claire. Il n'est donc pas surprenant que, bien qu'ils exercent encore une certaine activité antileucémique, les ITK ne représentent qu'une option de gestion à court terme dans la LMC avancée ; dans ces cas, le contrôle à long terme de la maladie nécessite habituellement une greffe de cellules souches allogéniques(Pasic I et al ., 2017).

Interféron et inhibiteurs de tyrosine kinase

L'IFN- α et les TKI ont tous deux révolutionné la prise en charge de la LLC. IFN- α dans le traitement de première ligne ces dernières années (Pasic I et *al.* , 2017).

1. Stratégies futures

Les inhibiteurs de BTK constituent un traitement efficace pour les patients atteints de LLC. Cependant, il est nécessaire d'améliorer encore la tolérance et le développement de la résistance. Les problèmes de tolérance et le développement de la résistance (Patel K et *al.* , 2021) .

Principaux outils thérapeutiques cellulaires et géniques adoptés dans le traitement des leucémies

- **Cellules T à récepteur d'antigène chimérique**

L'une des évolutions les plus médiatisées et les plus intéressantes ces dernières années, a été l'ingénierie des cellules T pour qu'elles expriment des récepteurs antigéniques chimériques (CAR). La technologie CAR associe la spécificité de la thérapie par anticorps à la cytotoxicité des cellules T pour cibler directement les cellules tumorales. Chaque CAR est exprimé sur une cellule T à la suite de l'intégration génétique d'une construction spécifique avec l'ADN natif (Krish P et *al.* , 2021).

La thérapie cellulaire CAR-T consiste à prélever des cellules T autologues ou allogéniques et à les modifier pour produire des protéines de fusion CAR composées d'une fraction de reconnaissance de l'antigène et d'un domaine de signalisation des cellules T, puis à réinjecter les cellules T modifiées au patient. Les thérapies par cellules CAR-T autologues dirigées contre le CD19 ont été testées chez des patients atteints de LLC et ont permis d'induire une rémission chez ces patients (Krish P et *al.* , 2021).

La conception de base d'un CAR implique un domaine extracellulaire spécifique à l'antigène et un domaine de signalisation intracellulaire qui déclenche la cytotoxicité. Le domaine extracellulaire spécifique de l'antigène est généralement dérivé de la région variable de l'anticorps respectif produit par les cellules B. Ainsi, la reconnaissance d'un antigène par ces cellules T CAR ne dépend donc pas de la présentation par les molécules HLA.

Les modifications les plus récentes de cette technologie ont utilisé le domaine d'activation CD3z combiné à celui d'un ou plusieurs récepteurs costimulateurs tels que CD28 et 4-1BB. La transduction des cellules T par la construction génétique CAR est accomplie par divers moyens, y compris les vecteurs rétroviraux et les transposases(Nina S et *al.* , 2014).

Jusqu'à présent, plusieurs essais cliniques sur les cellules T CAR ont été menés auprès de patients atteints de LLC. La majorité d'entre eux sont des études de phase initiale visant à établir la sécurité et la faisabilité de cette technologie (Nina S et *al.* , 2014).

Structure et génération des CAR-T cells

Les lymphocytes T présentent des fonctions lytiques puissantes et leur adressage spécifique aux cellules tumorales afin de les détruire est un enjeu majeur. Les cellules CAR-T sont des cellules T génétiquement modifiées qui expriment des vecteurs CAR synthétiques destinés à reconnaître et se lier spécifiquement à des à des antigènes (tels que CD19) sur des cellules tumorales. Un CAR est une protéine de fusion artificielle qui contient un domaine extracellulaire de liaison à l'antigène, un motif de d'espacement, un motif transmembranaire (TM) et un motif extracellulaire de liaison à l'antigène. Extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine de signalisation intracellulaire(Fig. 12)(Jingjing Qu et *al.*,2021).

En fait ces récepteurs chimériques sont constitués de plusieurs modules distincts : le module extracellulaire qui se lie à la cible est constitué d'un fragment simple chaîne d'anticorps (ScFv), fait d'un domaine VH (domaine variable de la chaîne lourde de l'anticorps) relié par un court polypeptide flexible au domaine VL (Domaine variable de la chaîne légère) du même anticorps ; un module d'ancrage transmembranaire ; et un ou plusieurs modules intracellulaires qui sont impliqués dans la signalisation lymphocytaire T(Catros V .,2019) .

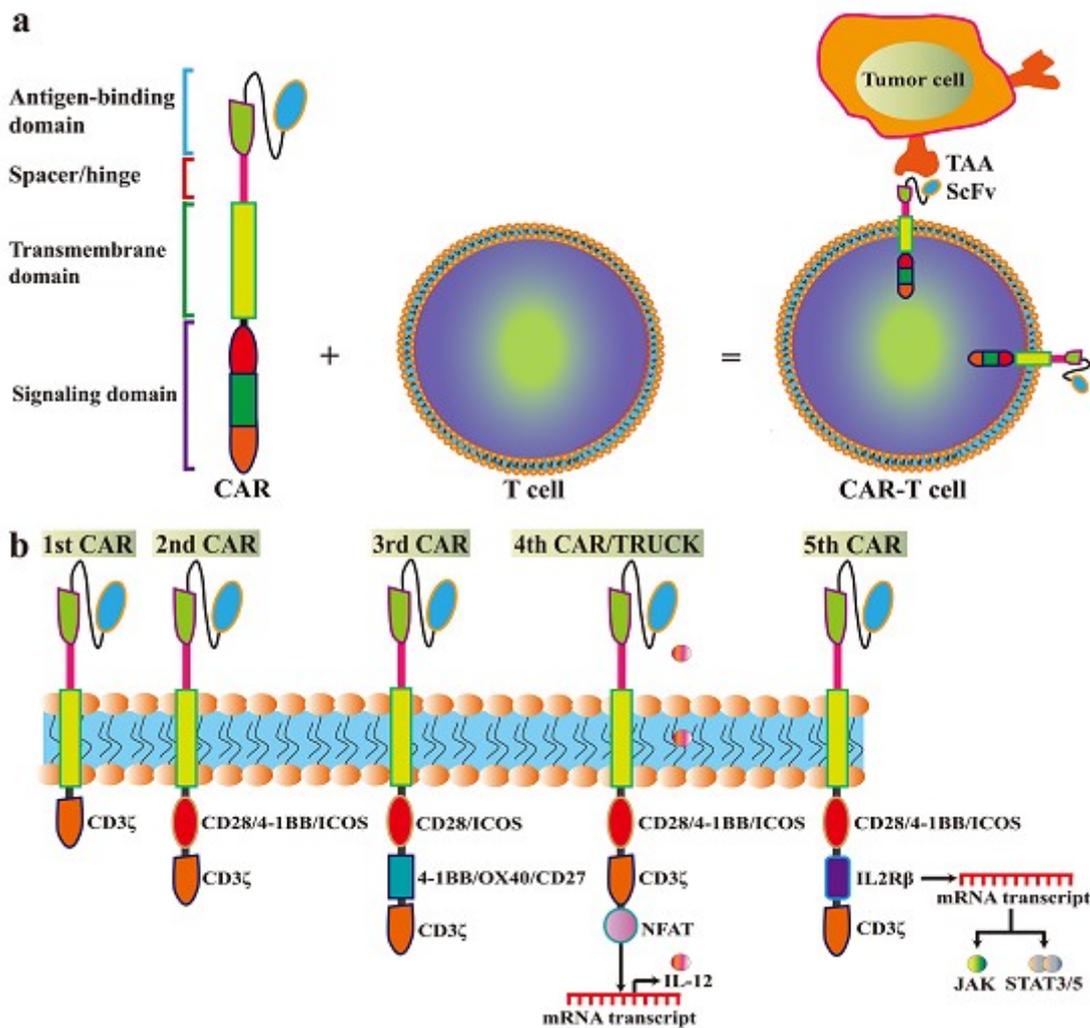


Figure 12. Complexes répressifs Polycomb et complexes MLL-fusion dans la leucémie et leur potentiel thérapeutique. (JingjingQu et al . ,2021)

Le domaine de signalisation est un complexe intracellulaire d'activation des cellules T composé de CD3 ζ et de nombreuses molécules costimulatrices, qui déclenchent la liaison de l'antigène et modulent la cascade de signalisation en aval de l'activation des cellules T. Dans chaque nouvelle génération de CAR, la signalisation est modifiée. B ; La première génération de CARs comprenait la partie scFv et le motif de signalisation CD3 ζ . La deuxième génération de CARs a ajouté une molécule costimulatrice (par exemple, CD28, 4-1BB [CD137], et ICOS (costimulateur inductible ; CD278. La troisième génération de CARs contient CD3 ζ et deux domaines costimulateurs (par exemple, CD28/ICOS et 4-1BB/OX-40/CD27). La quatrième génération de CARs (également appelés TRUCKs) contient un domaine NFAT (nuclear factor of activated T cells), qui induit une grande quantité de cytokines (par ex. grande quantité de cytokines (par exemple, IL-12). La cinquième génération de CARs est basée sur la deuxième génération, avec l'ajout d'un fragment de récepteur β de l'IL-2 (IL-2R β). Le fragment IL-2R β

peut induire la production de Janus kinases (JAK) et de signaux transducteurs et activateurs de transcription (STAT)-3/5 (Jingjing Qu et al . ,2021).

Jusqu'à présent. Seuls quelques antigènes de surface peuvent être utilisés comme cibles de la thérapie CAR en raison de l'incompatibilité entre les antigènes de surface et ceux de la LMA. Comme cibles de la thérapie CAR en raison de l'expression croisée entre les cellules de la LAM, les cellules souches leucémiques (CSL), les cellules souches hématopoïétiques et d'autres tissus normaux. En effet ces antigènes sont simplement surexprimés dans les cellules cibles et ne sont pas spécifiques de la LAM. En raison de la non-spécificité de la LAM, des réactions graves, voire mortelles, sur cible ou hors cible, peuvent se produire, est inévitable(Ma H et al . ,2019).

L'autorisation du produit à base de cellules T CAR (chimeric antigen receptor) anti-CD19, le tisagenlecleucel (Kymriah ®) par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et par (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë de la lignée B (B-ALL) récidivante chez l'enfant a marqué un tournant dans le traitement de la leucémie aiguë(Jingjing Qu et al . ,2021).

L'autorisation est basée sur les données d'un essai mondial de phase II portant sur 75 enfants et jeunes adultes atteints de LAL B, démontrant la sécurité, la faisabilité et la réponse biologique, avec des rémissions complètes (RC) à trois mois chez 81% des patients, et des taux de survie de 73% et 50% (Jingjing Qu et al . ,2021).

- **Autres options d'immunothérapie pour la leucémie myéloïde aiguë**

Compte tenu des difficultés rencontrées dans le traitement de la LAM avec des cellules T CAR, de nombreux groupes de chercheurs explorent également d'autres types de thérapies cellulaires adoptives qui ont des mécanismes thérapeutiques différents, et qui pourraient être plus intéressantes du point de vue spécificité antigénique qui limite actuellement la thérapie par cellules T CAR pour la LAM. En transduisant les cellules T avec les chaînes α et β d'un récepteur de cellules T (TCR) de spécificité connue, les cellules TCR modifiées (TCRT) peuvent être dotées d'une spécificité vis-à-vis d'antigènes associés aux tumeurs (TAA) connus ou, de néoantigènes. Les chaînes TCR peuvent être clonées à partir de patients ou de donneurs normaux qui présentent une réponse immunitaire aux antigènes associés aux tumeurs, et peuvent avoir une affinité encore plus grande afin de conférer une réactivité accrue à la cible(Cummins K D; Gill S ., 2019).

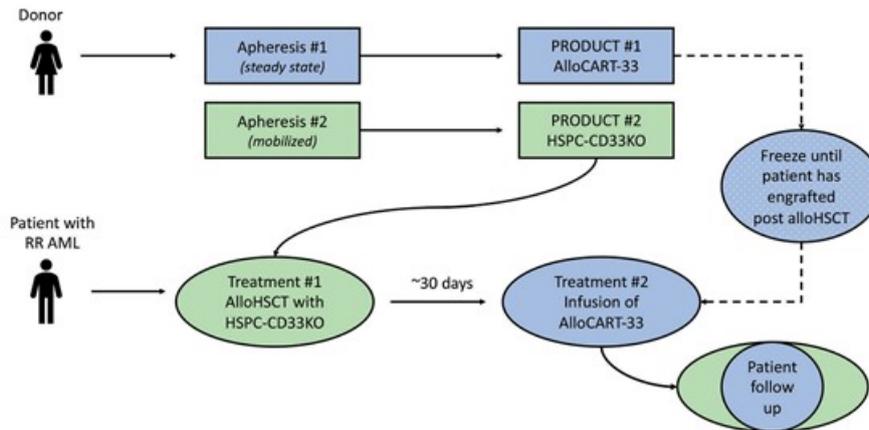


Figure 5. La réponse de la leucémie myéloïde aiguë au traitement par cellules T chimérique (Cummins K D; Gill S ., 2019).

Le potentiel de destruction de la LAM par les cellules T se manifeste par l'induction de rémissions à long terme chez certains patients après une allo-HSCT (allogenic haematopoietic stem cell transplantation) de lymphocytes de donneurs. Cependant, l'alloHSCT ne parvient pas à induire un effet greffon contre la leucémie (Cummins K D; Gill S ., 2019).

- **Thérapie par cellules NK**

Les cellules tueuses naturelles (NK) font partie du système immunitaire inné et représentent environ 10 % des lymphocytes du sang périphérique. Les cellules NK reconnaissent les cellules cibles du CMH de classe I cibles principalement par l'intermédiaire de récepteurs inhibiteurs, les KIR, et tuent les cellules transformées dans un mode de fonctionnement sans CMH. Les cellules NK peuvent être considérées comme un outil idéal pour la thérapie cellulaire adoptive anti-tumorale (Ma H et al ., 2019).

Elles sont caractérisées par l'expression de CD3-CD56+ et se divisent en deux sous-types principaux : CD16 + CD56 dim , qui sont matures, cytotoxiques et représentent 90% des cellules NK en circulation, et CD16- CD56 brignt , qui sont moins matures, produisent des cytokines et résident principalement dans les tissus lymphoïdes.

Les cellules NK expriment des récepteurs inhibiteurs (KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR3DL1, KIR3DL2, CD94/NKG2A) et activateurs (CD16, KIR2DS1/2, KIR2DS3/5, KIR3DS1, NKp30, NKp44, NKp46, NKG2C) qui médient la fonction des cellules NK. Contrairement aux cellules T, les cellules NK n'ont pas besoin de reconnaître les antigènes tumoraux ou de connaître une expansion clonale avant de tuer les cellules cancéreuses. Les signaux inhibiteurs les plus importants des cellules NK sont transmis par les récepteurs de type immunoglobuline tueuse (KIR), qui reconnaissent les antigènes de classe I du complexe

majeur d'histocompatibilité (CMH) sur les cellules nucléées autologues. Les récepteurs d'activation comprennent les récepteurs de la lectine de type C et les récepteurs cytotoxiques naturels (Ma H *et al.* ,2019).

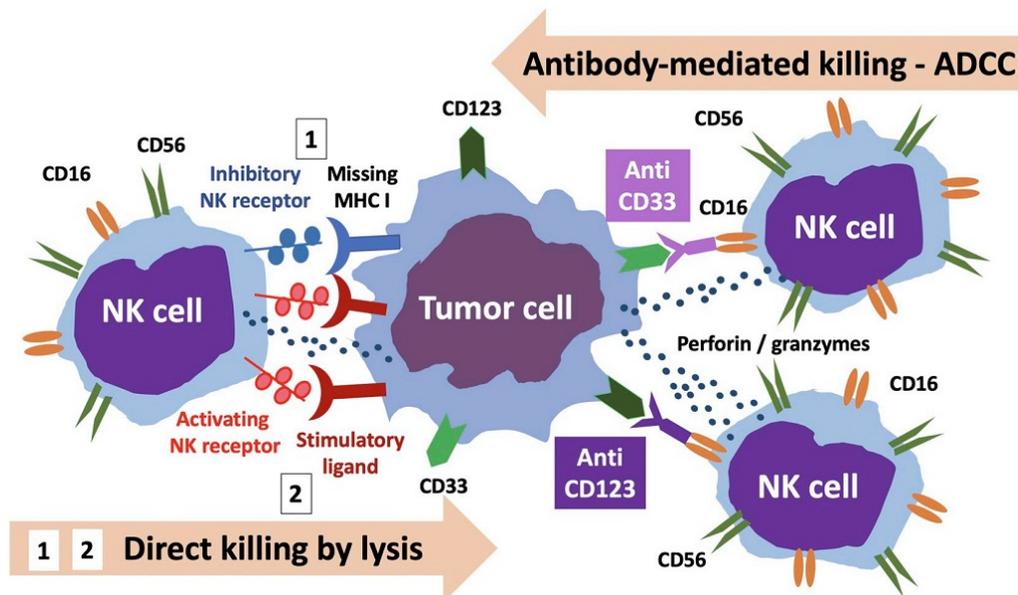


Figure 64. La cytotoxicité des cellules NK contre les cellules leucémiques

Les cellules NK peuvent tuer la cellule leucémique par un mécanisme direct ou par un mécanisme médié par les anticorps. L'activation directe des cellules NK se produit lorsque [1] le récepteur NK inhibiteur ne reconnaît pas l'auto-antigène, ou [2] lorsque les récepteurs NK activateurs se lient à des ligands stimulants. Les deux entraînent la libération de granules cytotoxiques contenant de la perforine et des granzymes, la libération de cytokines cytotoxiques, la signalisation des récepteurs de la mort, par exemple Fas-L. La cytotoxicité à médiation cellulaire (ADCC) des cellules NK se produit lorsque les antigènes tumoraux se lient à leurs anticorps. Ces anticorps se lient à leur tour au CD16 et provoquent l'activation des cellules NK et entraînent la libération d'enzymes cytotoxiques(Hansrivijit, P *et al.* , 2019).

- **Thérapie par cellules tueuses induites par cytokine**

Les cellules tueuses induites par la cytokine (CIK) désignent les cellules T mémoire qui expriment le CD56 et présentent une cytotoxicité semblable à celle des cellules NK après incubation avec des cytokines (Figure 11). Les propriétés anticancéreuses *in vitro* des cellules CIK ont été décrites pour la première fois en 1991 contre différents types de cancer, notamment le rhabdomyosarcome (alvéolaire), le glioblastome multiforme, le sarcome d'Ewing et le rétinoblastome. La plupart des cellules CIK sont produites à partir de la culture

de cellules mononucléaires avec de l'interféron-gamma (IFN-g), suivie d'une incubation avec un anticorps monoclonal anti-CD3 et de l'interleukine humaine recombinante. interleukine-2 recombinante humaine (rhIL-2). Des données récentes suggèrent une plus grande activité après une co-culture avec de l'IL-15. Le mécanisme de la cytotoxicité médiée par les cellules CIK est mal connu(Hansrivijit, P et al ., 2019).

Le récepteur NKG2D (natural killer group 2 member D) semble être le récepteur le plus important contre les antigènes cancéreux par les cellules CIK. L'expression du récepteur NKG2D n'est pas limitée aux cellules CD3 + CD56 + et son expression est nettement accrue après incubation avec IL-15. Les cellules CIK destinées aux essais cliniques ont été générées à partir de donneurs autologues et allogéniques, et ont été testées chez des patients atteints de LMA et d'autres hémopathies malignes(Hansrivijit, P et al ., 2019).

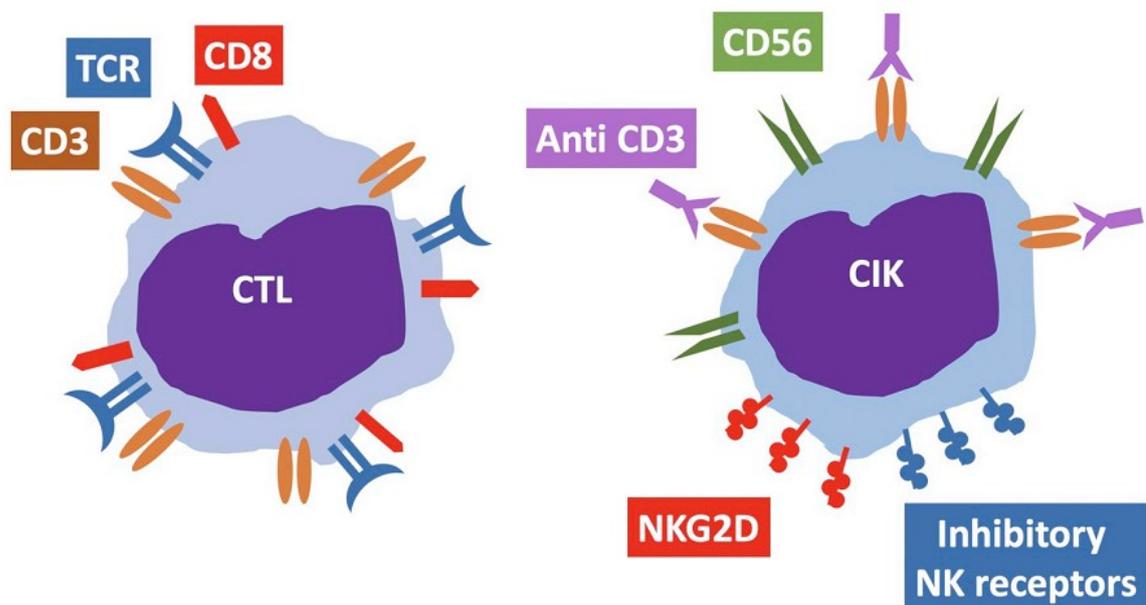


Figure 7. Comparaison entre les cellules tueuses induites par les cytokines et les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) ordinaires.

Les CTL dérivés du sang humain ont l'expression de CD3, CD8, récepteur de cellules T (TCR). Après une activation in vitro par des anti-CD3, OKT3, IFN-g, et une expansion ultérieure avec IL-2, les cellules CIK ont une expression accrue de protéines liées à la membrane similaires aux cellules NK, telles que CD56, les récepteurs NK inhibiteurs et NKG2D. Tout comme les cellules NK, les cellules CIK ont une activité cytotoxique contre les cellules tumorales en provoquant la libération de perforine et de granzymes, la libération de cytokines cytotoxiques ou l'apoptose(Hansrivijit, P et al ., 2019).

- **Thérapie cellulaire CAR/NK (chimeric areceptor natural killer)**

Comme il a été mentionné précédemment, les cellules NK peuvent tuer les cellules de la LAM en libérant des granules cytoplasmiques contenant de la perforine et des granzymes d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et de l'expression de protéines de la famille du TNF, comme FasL ou le TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL). Les cellules NK exprimant des CAR (cellules CAR/NK) et peuvent combiner l'efficacité du ciblage fournie par la molécule CAR avec la capacité d'identification des cellules NK. Les cellules CAR/NK tuent également de manière indirecte les cellules tumorales en induisant la maturation des cellules dendritiques dans le cadre d'un processus de maturation de manière dépendante de CD40-CD40L. En outre, la production importante de cytokines, par exemple l'IFN- γ , l'IL-12, stimule les cellules CD3 + CD8 + et les cellules NK à tuer les cellules de la LAM(Hansrivijit, P et *al.* , 2019).

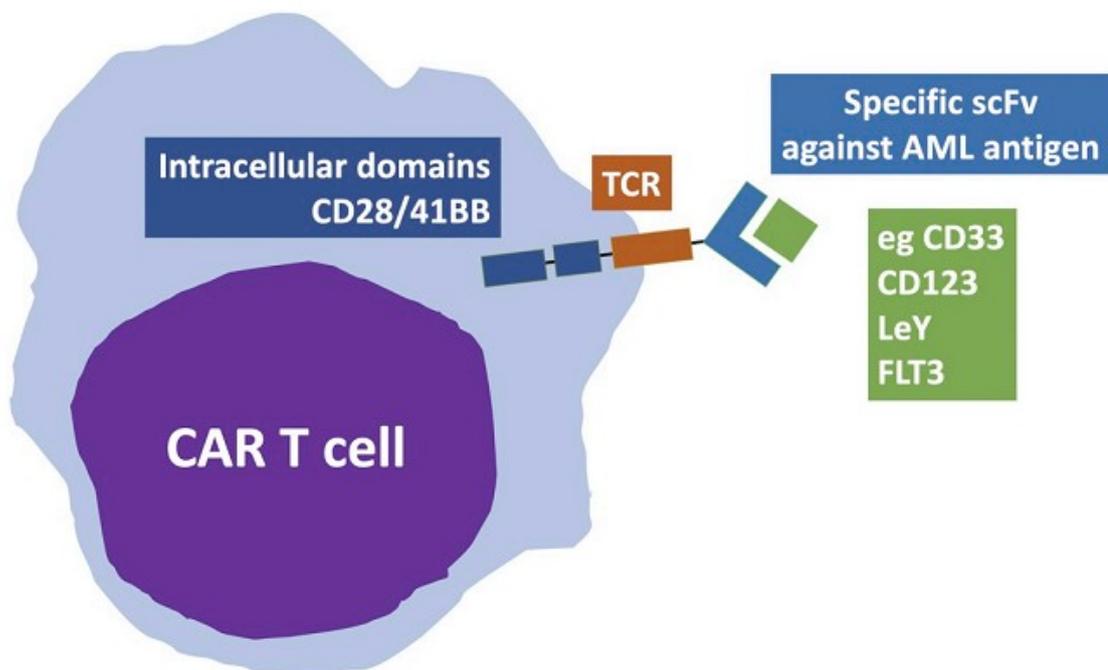


Figure 8. Structures transmembranaires des cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR).

- **Thérapie lymphocytaire par antigène associé à la tumeur (TAA-T)**

Pour minimiser l'échappement immunitaire de la tumeur et étendre en toute sécurité la thérapie par cellules T aux patients atteints de leucémies myéloïdes ou à cellules T, des cellules T cytotoxiques qui ciblent simultanément plusieurs antigènes associés aux tumeurs

(TAAT) ont été développées. Ces antigènes comprennent Survivin, PRAME et WT1, fréquemment exprimés dans les LMA avancées et d'autres hémopathies malignes. La modification des cellules T dirigées contre plusieurs antigènes, plutôt que contre une seule cible, élargit la capacité des cellules T à éliminer les cellules malignes. Un essai clinique de phase 1 (NCT02203903) a été conçu pour évaluer l'innocuité de l'administration de lymphocytes T spécifiques de plusieurs antigènes (Hansrivijit, P *et al.* , 2019).

- **Vaccination par cellules dendritiques**

En tant que cellules présentatrices d'antigènes, les cellules dendritiques (CD) jouent un rôle central dans la médiation de l'immunité innée et adaptative. Les DCs chargées d'antigène peuvent induire des lymphocytes T spécifiques de l'antigène, alors que l'antigène soluble ne peut pas le faire efficacement, ce qui indique que les CD peuvent servir de véhicule pour présenter des tumeurs spécifiques et induire une réponse immunitaire pour éliminer les cellules tumorales . La vaccination à base de DC peut être classée en deux approches : ex vivo et in vivo. Dans la première, Les DC sont préparées à partir de monocytes ou de cellules CD34⁺ et chargées d'un antigène tumoral, puis activés et administrés aux patients. La seconde approche consiste à cibler les DC in vivo au moyen d'anticorps conjugués à un antigène associé à la tumeur (Ma H *et al.* , 2019).

- **Cellules du cordon ombilical**

Au cours des cinq dernières décennies, la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) à partir d'un donneur HLA compatible, qu'il soit apparenté ou non, a été de plus en plus utilisée pour traiter les patients affectés par plusieurs troubles hématologiques malins ou non-malins (Algeri, M *et al.* , 2020). Cependant, seuls 25 % des patients qui ont besoin ou pourraient bénéficier d'une allogreffe ont un frère ou une sœur HLA identique, et un volontaire non apparenté HLA compatible peut être trouvé pour moins de 60% des patients restants . Pour les patients atteints d'hémopathies malignes qui n'ont pas de donneur apparenté ou non apparenté, le sang de cordon ombilical (UCB) s'est imposé comme une solution de choix. (UCB) est apparu comme une source alternative de progéniteurs hématopoïétiques (Algeri, M *et al.* , 2020).

La première transplantation de sang de cordon ombilical (UCBT) a été réalisée avec succès il y a plus de 30 ans chez un enfant atteint d'anémie de Fanconi. Enfant atteint d'anémie de Fanconi immunitaires. Récupération retardée des compartiments hématopoïétique et immunitaire, qui empêchent une adoption plus large de cette approche.

Depuis ce rapport pionnier, le domaine de la transplantation et de la banque d'UCB s'est rapidement développé au point qu'aujourd'hui, environ 800 000 unités sont stockées dans des banques publiques dans le monde entier et on estime que plus de 40 000 UCBT ont été réalisées, tant chez des enfants que chez des adultes, pour le traitement de nombreuses maladies différentes (Algeri, M et al ., 2020).

La transplantation de sang de cordon ombilical (UCBT) est une alternative appropriée pour les patients atteints de leucémie aiguë (AL) qui ont besoin d'une allogreffe et qui n'ont pas de donneur compatible HLA. Des études ont montré que, tant chez les enfants que chez les adultes atteints de AL, le résultat d'une UCBT est comparable à celui d'un donneur non apparenté compatible, ces études ont mis en évidence certaines limites de l'UCBT, telles qu'une mortalité précoce accrue et une récupération tardive des fonctions hématopoïétiques(Algeri, M et al ., 2020).

Par rapport à la greffe de moelle osseuse (BM) et de cellules souches du sang périphérique (PBSC), l'utilisation d'UCB présente certains avantages potentiels, notamment la facilité et la sécurité du prélèvement hématopoïétique, la réduction de la probabilité de transmission d'infections, en particulier du virus de l'hépatite C (HCMV), la disponibilité rapide des cellules du donneur et la réduction de l'incidence et de la gravité de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique . A cet égard, il convient de souligner que l'utilisation d'UCB a permis de réaliser des HSCT dans des situations d'incompatibilité HLA, en raison des caractéristiques immunologiques particulières des lymphocytes sanguins placentaires, qui présentent un taux d'alloréactivité plus faible que les cellules T de la BM ou du sang périphérique(Algeri, M et al ., 2020).

- **Thérapies géniques**

De nombreux progrès ont été réalisés dans l'élucidation des fondements moléculaires de la régulation du cycle cellulaire et de la transformation maligne. Ces nouvelles découvertes ont suscité un intérêt croissant pour les thérapies qui agiraient au niveau des gènes. Ces thérapies se répartissent jusqu'à présent en quatre groupes généraux : interférence génique, remplacement de gènes, l'interférence génique, le remplacement de gènes, l'immunopotentialisation et l'insertion de gènes suicident.

- **Stratégies d'interférence**

Les stratégies d'interférence génique comprennent la production d'oligonucléotides antisens et de ribozymes. Les molécules antisens sont des oligonucléotides d'ADN spécifiquement conçus pour interagir avec l'ADN ou l'ARNm d'oncogènes dominants connus et ainsi interférer avec leur traduction en polypeptides. Les ribozymes sont des molécules d'ARN qui ont la capacité de cliver spécifiquement l'ARNm cible(Hélène C ; Saison-Behmoaras E . ,1994).

On a suggéré que les molécules antisens ont de nombreux mécanismes d'action. Ces mécanismes pourraient inclure l'inhibition de l'épissage en se liant aux séquences de reconnaissance de l'épissage ou en bloquant physiquement l'appareil d'épissage, la liaison aux codons d'initiation de la traduction et donc le blocage de la traduction, la perturbation de la structure tridimensionnelle de l'ARN, la liaison au site de coiffe en 5', l'inhibition de la polyadénylation en 3' par blocage physique et l'activation de la RNase H. Plusieurs problèmes doivent être résolus pour que les molécules antisens puissent avoir une large utilité clinique. Les oligonucléotides doivent être capables de survivre au cours de leur chemin du cytoplasme cellulaire jusqu'au noyau et s'attacher à leur ADN cible sans être dégradés par des nucléases ou modifiés de manière à ce qu'ils ne soient pas en mesure d'atteindre leur cible. Une fois attaché l'ADN cible, l'oligonucléotide doit pouvoir survivre assez longtemps pour produire l'effet désiré. Ces problèmes de stabilité des oligonucléotides ont été résolus par des modifications du squelette des molécules en remplaçant un atome d'oxygène par un atome de soufre dans le squelette du phosphate, formant ainsi un groupe d'acides aminés phosphate, formant ainsi un phosphotioate, la molécule est rendue plus résistante à l'activité de la nucléase et à l'effet de la nucléase et constitue un meilleur substrat pour la RNase H une fois liée à sa cible(Ghanem D .,2009).

Des tentatives ont été faites pour enfermer les oligonucléotides dans une sphère lipidique afin d'améliorer le transfert à travers la membrane cellulaire. Cette technique laisse toujours l'oligonucléotide vulnérable aux nucléases de l'endosome et du cytoplasme. D'autres ont essayé d'utiliser des systèmes de transport membranaire comme le système de transport des folates, pour faire traverser la membrane cellulaire aux oligonucléotides à travers la membrane cellulaire(Ghanem D .,2009).

Les ribozymes sont de petites molécules d'ARN qui ont la capacité de cliver l'ARN avec une grande spécificité. Les ribozymes ont été isolés pour la première fois à partir d'une

séquence intervenante du pré-ARNr de *Tetrahymena thermophila* qui s'est avérée avoir la capacité de catalyser sa propre excision. De nombreux autres ribozymes naturels ont été décrits, comme ceux du virus de la tache annulaire du tabac, dont on a découvert qu'il possède un brin positif en forme de marteau et un brin négatif en forme d'épingle à cheveux. La plupart des applications actuelles des ribozymes ont impliqué des ribozymes en tête de marteau. Les ribozymes à tête de marteau se lient à leur ARN cible par trois hélices. La partie catalytique de la molécule sépare les hélices. Une boucle interne se trouve sur le côté opposé de l'hélice deux. La combinaison L'association de l'hélice deux et de la boucle deux, avec le site catalytique ainsi inclus, s'est avérée être la structure minimale requise pour l'activité catalytique.

Comme pour les oligonucléotides antisens, les principaux problèmes rencontrés dans la conception des ribozymes sont la spécificité du ribozyme pour sa cible, l'expression stable et efficace d'un ribozyme qui conserve sa fonction dans le temps, et des méthodes efficaces et fiables pour délivrer le ribozyme au tissu concerné. La spécificité est déterminée par l'hélice 1 et 3. Les systèmes d'administration actuellement disponibles pour les ribozymes comprennent l'utilisation de plasmides, de vecteurs rétroviraux, de vecteurs adénoviraux, de vecteurs de virus adéno- associés, et des lipides cationiques. Jusqu'à présent, aucune de ces méthodes ne s'est avérée efficace pour obtenir une transfection complète des cellules cibles. En outre, une fois la transfection réalisée, elle n'est souvent pas durable pendant toute la durée de vie des cellules cibles. Les ribozymes dépendent également de la stabilité de l'ARN qu'ils sont censés couper. Le ribozyme doit pouvoir remplir sa fonction avant que la transformation de l'ARN dans la cellule ne le rende inopérant Les interactions ribozyme-protéine et ARN-protéine peuvent également jouer un rôle dans l'inhibition ou la facilitation de la fonction du ribozyme (Witzany G., 2009).

La leucémie myélogène chronique (LMC), avec son gène de fusion *bcr-abl* prédominant, a servi de modèle thérapeutique attrayant pour l'application de la recherche sur les maladies infectieuses et a servi de modèle thérapeutique attrayant pour l'application de thérapies antisens et ribozymes. Une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 conduit à la formation du gène de fusion *bcr-abl* qui peut coder deux ARNm, qui sont tous deux traduits en une protéine de 210 kD avec une augmentation de l'intensité de la maladie avec une activité tyrosine kinase accrue (Adams S W ; Emerson S G., 1998).

Les tentatives d'interférence avec la transcription et la traduction du chromosome Philadelphie ont inclus la production d'oligonucléotides antisens *bcr-abl* et de ribozymes.

Skorskišl a montré des réponses temporaires au traitement antisens de la LMC dans un modèle de souris souffrant d'immunodéficiency combinée sévère (SCID) en utilisant un oligonucléotide antisens bcr-abl. On a constaté que les souris traitées par l'antisens présentaient une diminution des taux de cellules CD110+ et une clairance des cellules clonales dans le sang périphérique, la rate, le foie et le corps humain(Adams S W ; Emerson S G ., 1998).

MYC a été suggéré comme étant nécessaire à la transformation de *bcr-abl* des cellules hématopoïétiques. En gardant cela à l'esprit, Skorskišl a continué à utiliser une combinaison d'oligonucléotides antisens bcr-abl et d'oligonucléotides antisens c-myc pour traiter la LMC dans son laboratoire. *MYB* a également été étudiée comme cible potentielle d'un oligonucléotide antisens dans le traitement des leucémies(Adams S W ; Emerson S G ., 1998).

- **Stratégies d'insertion**

Les stratégies d'insertion impliquent l'insertion d'un nouveau gène ou d'une copie de remplacement d'un gène muté ou supprimé dans le génome d'une cellule cible. On peut citer comme exemples le remplacement du gène suppresseur de tumeur du rétinoblastome, l'insertion du gène de résistance aux drogues multiples dans les cellules hématopoïétiques précoces pour les protéger contre la myélosuppression dans le cadre d'une chimiothérapie à forte dose, et les études de marquage cellulaire. Plusieurs vecteurs potentiels ont été utilisés dans ces essais thérapeutiques. Il s'agit notamment des vecteurs rétroviraux, des vecteurs adénoviraux, des vecteurs viraux adéno-associés, des vecteurs poxvirus, des vecteurs herpèsvirus et des vecteurs non viraux tels que les liposomes. Le choix du vecteur dépend de la taille du gène à remplacer, de la longueur du gène et de la durée de la période de remplacement, du type de cellule et de l'endroit de la cellule où le produit du gène doit être exprimé(Adams S W ; Emerson S G ., 1998).

- **Stratégies d'immunopotentialisation**

Les stratégies d'immunopotentialisation comprennent la transfection de cellules tumorales avec des gènes codant pour des cytokines, des gènes codant pour des antis à chaîne unique qui seront traités et présentés par la cellule tumorale de manière à améliorer l'immunogénicité de la cellule et la production de "vaccins génétiques". Vaccins". Toutes ces approches dépendent du succès du système de vecteur utilisé. Une autre approche intéressante de l'application de la thérapie par immunogène est la production de gènes codant pour des

anticorps à chaîne unique contre le produit protéique d'un oncogène. Ces anticorps peuvent être conçus pour rester à l'intérieur du réticulum endoplasmique, où ils peuvent se lier au produit de l'oncogène et l'empêcher d'accéder à d'autres compartiments cellulaires, empêchant ainsi la transformation de la cellule. Telle que l'approche utilisant un anticorps monocaténaire contre l'*erbB-2* (Adams S W ; Emerson S G ., 1998).

- **Gènes suicides**

L'approche de la thérapie génique par le gène suicide implique le transfert d'un gène dans les cellules qui peut ensuite être utilisé pour induire la mort cellulaire lorsque les cellules ne sont plus nécessaires ou ont un effet délétère sur l'hôte. Le gène le plus fréquemment utilisé dans ce contexte est le gène *thymidine kin* du virus herpès simplex virus thymidine kinase (*HSVtk*). Les cellules transfectées avec le gène *HSVtk* sont ainsi rendues sensibles au ganciclovir et peuvent être tuées par l'exposition à ce médicament (Adams S W ; Emerson S G ., 1998).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Le travail présenté dans ce mémoire de Master s'est porté sur l'étude des hémopathies malignes, génétique et les nouvelles voies thérapeutiques.

Les hémopathies malignes sont classées selon 4 lignées de différenciation : myéloïde, lymphoïde, histiocytaire/dendritique et mastocytaire, principalement les leucémies qu'on a étudié dans le deuxième chapitre. Ce sont des transformations malignes se produit habituellement au niveau des cellules souches, elles sont classées en 4 types, selon les lignées (lymphoïde ou myéloïde) et selon le niveau du développement rapide (aigue) ou lent (chronique) au fil des mois ou des années. Les cellules leucémiques peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse et le sang, il y a donc moins de place pour les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes sains. Lorsque cela se produit, une infection, une anémie ou des saignements faciles peuvent survenir.

Notre étude bibliographique a été dirigée dans le troisième chapitre sur, les anomalies les plus fréquentes dans ces hémopathies malignes et ce sont des inversions ou des translocations du chromosome, elles sont aussi dues à la surexpression d'un gène de structure normale. ces remaniements chromosomiques conduisent aussi à la création d'un gène chimérique codant pour une protéine de fusion dont les propriétés sont différentes, ce qui conduit à des modifications du niveau d'expression. Les mutations ponctuelles et les microdélétions qui ne peuvent pas être détectées par les méthodes cytogénétiques les plus efficaces peuvent également conduire aussi à l'activation d'oncogènes dans la leucémie. On a vu aussi que ces modifications peuvent être épigénétiques, se fait par des modificateurs de la chromatine ou par méthylation de la cytosine. Ces gènes épigénétiquement dérégulés sont nécessaires pour l'initiation ou le maintien de la transformation hématopoïétique. Ces maladies malignes peuvent aussi apparaître suite à des mutations du récepteur transmembranaire du facteur de croissance ou bien de facteur de transcription, aussi après des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs ou après une infection virale.

Dans ce travail nous avons décrit, les principaux outils thérapeutiques actuels, qui consiste à des traitements classiques, à la base de la chimio-immunothérapie, ces thérapies comprennent des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), du régulateur de l'apoptose, les associations avec d'autres types de thérapies sont également courantes, La

thérapie combinée avec certains agents ciblés et des anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab, ofatumumab ou obinutuzumab).

Ainsi, les perspectives futures sont dans un premier temps la thérapie cellulaire CAR-T, qui consiste à prélever des cellules T autologues ou allogéniques et à les modifier pour produire des protéines de fusion CAR composées d'une fraction de reconnaissance de l'antigène et d'un domaine de signalisation des cellules T, puis à réinjecter les cellules T modifiées au patient. D'autres options d'immunothérapie pour la leucémie sont les cellules T avec les chaînes α et β d'un récepteur de cellules T TCR qui peuvent être dotées d'une spécificité vis-à-vis d'antigènes associés aux tumeurs.

On a vu que les cellules NK peuvent tuer la cellule leucémique par un mécanisme direct ou par un mécanisme médié par les anticorps, et les cellules tueuses induites par cytokine CIK qui désignent les cellules T mémoire exprimant le CD56 et présentent une cytotoxicité semblable à celle des cellules NK après incubation avec des cytokines. Les cellules NK exprimant des CAR tuent également de manière indirecte les cellules tumorales. On a trouvé aussi qu'afin de minimiser l'échappement immunitaire de la tumeur et étendre en toute sécurité la thérapie par cellules T aux patients atteints de leucémies, des cellules T cytotoxiques qui ciblent simultanément plusieurs antigènes associés aux tumeurs (TAAT) ont été développés et utilisés. Des cellules dendritiques sont utilisées aussi comme un vaccin pour induire une réponse immunitaire et éliminer les cellules tumorales. La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques à partir du sang de cordon ombilical (UCB) s'est imposée comme une solution de choix. (UCB) est apparu comme une source alternative de progéniteurs hématopoïétiques.

Dans le même chapitre, on a parlé de des autres voies thérapeutiques qui consistent à l'utilisation de la thérapie génique, les nouvelles découvertes ont suscité un intérêt croissant pour les thérapies qui agiraient au niveau des gènes, se répartissent jusqu'à présent en quatre groupes généraux : l'interférence génique, la production d'oligonucléotides antisens et les ribozymes ainsi que des stratégies d'insertion impliquant des gènes de remplacement d'un gène muté ou supprimé dans le génome d'une cellule cible et des stratégies d'immunopotentialisation comprennent la transfection de cellules tumorales avec des gènes codant pour des cytokines et enfin la stratégie de gènes suicides.

Nous espérons avoir posé la première pierre dans le domaine de l'oncogénétique des hémopathies malignes, particulièrement les nouvelles voies thérapeutiques, qui est toujours

en développement afin d'atteindre le même but l'élimination des cellules tumorales et la guérison du patient.

Résumés

الملخص

الأورام الخبيثة الدموية هي أورام غير طلائية. تتطور من الخلايا المكونة للدم في نخاع العظام والجهاز اللمفاوي. من بينها، تتميز كلها بخلل (LLC، CML) أو المزمنة (LLA، MLA) نميز اللوكيميا، التي يمكن أن تكون حادة التطور السريع وظيفي في الخلايا المكونة للدم، مما يؤدي إلى قلة الكريات البيضاء التي تؤثر على واحد أو أكثر من سلالات الدم. تتميز الأورام اللمفاوية بالانتشار السريع للخلايا اللمفاوية. ترجع حالات اعتلال الدم بشكل رئيسي إلى التغيرات الجينية، وتُظهر هذه الدراسة أن أكثر التغيرات شيوعاً هي الانقلابات الصبغية أو الانتقالات، بالإضافة إلى الطفرات الموضعية والحذوفات الصغيرة، والتي تؤثر بشكل أساسي على الجينات التي تنظم منتجاتها دورة الخلية وجينات عوامل النسخ التي تنظم تكوين الدم الطبيعي. التغيرات فوق الجينية تعد أيضاً من بين مسببات المرض، والتي تتم عن طريق التغيرات في ميثيل الكروماتين والسيوزين، لعلاج هذه الأورام الخبيثة، يستخدم الباحثون علاجات تشمل مثبطات التيروسين كيناز كعلاجات ط. الخيارات C|R تقليدية، وخطوة متقدمة في تحدي العلاج المناعي لعلاج هذا النوع من السرطان باستخدام الخلايا الأخرى هي استخدام الخلايا القاتلة الطبيعية، كما أنها تستخدم علاجات الخلايا اللمفاوية التائية. كما تم التطعيم بالخلايا حلاً مفضلاً. (UCB) المتغصنة للحث على الاستجابة المناعية ضد الخلايا السرطانية. يعتبر زرع خلايا دم الحبل السري تتكون الطرق العلاجية الأخرى من استخدام العلاج الجيني، من خلال استراتيجياته المختلفة مثل التداخل الجيني، وإنتاج قليل النوكليوتيدات والريبوز ومات المضادة للحساسية بالإضافة إلى استراتيجيات الإدخال التي تتضمن الجينات لاستبدال الجين الذي تم تحوره أو حذفه في جينوم الخلية المستهدفة وتشمل استراتيجيات التحفيز المناعي مع الجينات التي تشفر السيتوكينات وأخيراً استراتيجيات الجينات الانتحارية. كل هذه المسارات العلاجية الكلاسيكية والجزئية تستخدم لغرض واحد وهو إزالة الخلايا السرطانية وشفاء المريض

الكلمات المفتاحية: الأورام الدموية الخبيثة، اللوكيميا، التغيرات الجينية، التعديلات اللاجينية، العلاج بالخلايا، العلاج الجيني

Abstract

Hematologic malignancies are non-epithelial tumors. They develop from hematopoietic cells of the bone marrow and the lymphoid system. Among these, we distinguish leukemias, they can be acute of rapid evolution (LAL, LAM) or chronic (LLC, LMC). Myelodysplastic syndromes are characterized by the dysfunction of a hematopoietic precursor, resulting in cytopenia affecting one or more blood lines. Lymphomas are characterized by the malignant proliferation of lymphoid and reticular cells. These homeopathies are mainly due to genetic changes, this study shows that the most frequent abnormalities are chromosomal inversions or translocations; in addition, point mutations and microdeletions, which mainly affect genes whose products regulate the cell cycle and genes of transcription factors that regulate normal hematopoiesis. Epigenetic modifications are also causes of the disease, and are done through changes in chromatin and cytosine methylation, to treat these malignancies researchers use therapies include tyrosine kinase inhibitors as classical treatments, and an advanced step in the challenge of immunotherapy to cure this type of cancer using CAR T cells. Other options consist of using NK cells, they also use lymphocyte therapies by TAA-T. Vaccination by dendritic cells to induce an immune response against tumor cells has also been highlighted. Cord blood cell transplantation (CBT) is a preferred option. Other therapeutic routes consist of the use of gene therapy, via its different strategies such as gene interference, antisense oligonucleotide production and ribozymes as well as insertion strategies involving replacement genes for a mutated or deleted gene in the genome of a target cell and immunopotential strategies include transfection of tumor cells with genes encoding cytokines and finally the suicide gene strategy. All of these classical and molecular therapeutic approaches are used with the single goal of eliminating tumor cells and curing the patient.

Keywords: hematologic malignancies, leukemias, genetic changes, epigenetic modifications, cell therapy, gene therapy.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- A Obeidat in ar.wikipedia : Philadelphia_chromosome.jpg Chromosome_9.svg: Mysid Chromosome_22.svg: Master Uegly (talk), 2011
- Adams, S. W., & Emerson, S. G. Gene therapy for leukemia and lymphoma. Hematology/oncology clinics of North America,(1998).
- Algeri, M., Gaspari, S., & Locatelli, F. Cord blood transplantation for acute leukemia. Expert Opinion on Biological Therapy,(2020).
- Arnoux, A.Épidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère: incidence et survie (2020).
- Bade, N. A., Lu, C., Patzke, C. L., Baer, M. R., Duong, V. H., Law, J. Y., ... & Emadi, A. Optimizing pegylated asparaginase use: An institutional guideline for dosing, monitoring, and management. Journal of Oncology Pharmacy Practice.(2020).
- Biga, L. M., Dawson, S., Harwell, A., Hopkins, R., Kaufmann, J., LeMaster, M& Runyeon, J . Diseases, Disorders, and Injuries of the Integumentary System. Anatomy & Physiology. (2019).
- Biology of the immune system. Porter, R. S., Kaplan, J.L. & Homeier, B.P., et al. (Eds.). The Merck Manuals Online Medical Library: Home Edition for Patients and Caregivers. Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, a division of Merck & Co, Inc; (2008).
- Bonicelli, G., Abdulkarim, K., Mounier, M., Johansson, P., Rossi, C., Jooste, V., ... & Girodon, F. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. British journal of haematology, (2013).
- Brown L, Cheng JT, Chen Q, et al. Site-specific recombination of the tal-1 gene is a common occurrence in human T cell leukemia. EMBO J (1990).
- Caligiuri MA, Schichman SA, Strout MP, Mrozek K, Baer MR, Frankel SR, et al. Molecular rearrangement of the ALL-1 gene in acute myeloid leukemia without cytogenetic evidence of 11q23 chromosomal translocations. Cancer research. (1994).
- Catros Véronique Les CAR-T cells, des cellules tueuses spécifiques d'antigènes tumoraux. MedSci(Paris) (2019).
- Cayuela JM, Madani A, Sanhes L, Stern MH, Sigaux F. Multiple tumorsuppressor gene 1 inactivation is the most frequent genetic alteration in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood (1996) .
- Checkoway H, Dell LD, Boffetta P, Gallagher AE, Crawford L, Lees PS, Mundt KA . Formaldehyde exposure and mortality risks from acute myeloid leukemia and other lymphohematopoietic malignancies in the US National Cancer Institute cohort study of workers in formaldehyde industries.. Journal of Occupational and Environmental Medicine. (2015).
- Chopra, M., & Bohlander, S. K. The cell of origin and the leukemia stem cell in acute myeloid leukemia. Genes, Chromosomes and Cancer(2019).

- Cortés, F., & Labastie, MC L'ontogenèse du système hématopoïétique revisitée. Morphologie (2004).
- Cui, W., Sun, J., Cotta, C. V., Medeiros, L. J., & Lin, P. Myelodysplastic syndrome with inv (3)(q21q26. 2) or t (3; 3)(q21; q26. 2) has a high risk for progression to acute myeloid leukemia. American journal of clinical pathology,(2011).
- Cummins, K. D., & Gill, S. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute myeloid leukemia: how close to reality?. Haematologica(2019).
- Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, et al. Human cmyc oncogene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells.(1982)
- Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Masse A, et al. Mutation de TET2 dans les cancers myéloïdes. Le journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre. le 28 mai (2009).
- Diane Lara, Martin Gauthier. Leucémies aiguës lymphoblastiques. Hématologie. (2014).
- Didier Bouscary, Stany Chrétien, Catherine Lacombe. Actualités en hématopoïèse : application à la pédiatrie. Médecine thérapeutique(2001).
- El Houda, A. C. N., & Sara, L. Contribution à l'étude de la leucémie (2013).
- Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer cell. (2010)
- Ghanem, D. Mécanismes moléculaires de la régulation et de la dérégulation de l'épissage alternatif de Tau et cTNT dans la Dystrophie Myotonique de Type 1 (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II) (2009).
- Gisselbrecht, S. Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. M/S : médecine sciences (2003).
- Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. Cell (1994).
- Gombart AF, Hofmann WK, Kawano S, et al. Mutations in the gene encoding the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein alpha in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemias. Blood (2002).
- Greenblatt, SM et Nimer, SD Les modificateurs de la chromatine et la promesse d'une thérapie épigénétique dans la leucémie aiguë. Leucémie (2014).
- Hansrivijit, P., Gale, R. P., Barrett, J., & Ciurea, S. O. Cellular therapy for acute myeloid leukemia—current status and future prospects. Blood reviews(2019).
- Hélène, C., & Saison-Behmoaras, E. La stratégie anti-sens: nouvelles approches thérapeutiques(1994).
- Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Rôle des protéines Tet dans la conversion 5mC en 5hmC, auto-renouvellement des cellules ES et spécification de la masse cellulaire interne. La nature (2010).
- Ji H, Ehrlich LI, Seita J, Murakami P, Doi A, Lindau P, et al. Carte complète du méthylome de l'engagement de la lignée des progéniteurs hématopoïétiques. La nature (2010).

- Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, Mohan S, Rataul M, O'Keefe C, et al. La méthylation aberrante de l'ADN est un mécanisme dominant dans la progression du SMD vers la LAM. *Du sang* (2009).
- Jingjing Qu · Quanhui Mei · Lijun Chen Jianying Zhou. Chimeric antigen receptor (CAR)-T-cell therapy in non-small-cell lung cancer (NSCLC): current status and future perspectives. *Cancer Immunology, Immunotherapy* (2021).
- Kantarjian, H., Pasquini, R., Lévy, V., Jootar, S., Holowiecki, J., Hamerschlak, N., ... & Shah, N. P. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*(2009).
- Kishtagari, A., Levine, RL et Viny, AD. Mutations motrices dans la leucémie myéloïde aiguë. *Opinion actuelle en hématologie* (2020).
- Kogure, Y., & Kataoka, K. Genetic alterations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer science* (2017).
- KOHLER, C. Les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes cytologistes et cytogénéticiens,(2010).
- Krish Patel and John M. Pagel. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. Patel and Pagel *J Hematol Oncol* (2021).
- Künstle G, Laine J, Pierron G, et al. Identification of Akt association and oligomerisation domains of the Akt kinase coactivator TCL1. *Mol Cell Biol* (2002).
- Kurtin SE . Leukemia and myelodysplastic syndromes. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. 7th ed. Sudbury, MA: Jones and Bartlett; (2011).
- Lacave R Larsen CF ,Robert J . *cancérologie fondamentale*. John Libbey Eurotext .*Pagination multiple* (2005).
- Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, de Thé H. La leucémie aiguë promyélocytaire: un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène? (2001).
- Leguay, T., & Mahon, F. X. Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*(2005).
- Levy ER, Parganas E, Morishita K, et al. DNA rearrangements proximal to the EVI1 locus associated with the 3q21q26 syndrome. *Blood* (1994).
- Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE, et al. Mutations DNMT3A dans la leucémie myéloïde aiguë. *Le journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* (2010).
- Look, A. T. Oncogenic transcription factors in the human acute leukemias. *Science*, (1997).
- Lugthart S, Figueroa ME, Bindels E, Skrabanek L, Valk PJ, Li Y, et al. Signature aberrante d'hyperméthylation de l'ADN dans la leucémie myéloïde aiguë dirigée par EVI1. *Du sang* (2011).
- Lugthart S, van Drunen E, van Norden Y, van Hoven A, Erpelinck CA, Valk PJ, et al. Des niveaux élevés d'EVI1 prédisent une issue défavorable dans la leucémie myéloïde aiguë : la prévalence de la surexpression d'EVI1 et des anomalies du chromosome 3q26 est sous-estimée. *Du sang*(2008).

- Ma, H., Padmanabhan Iyer, S., Parmar, S., & Gong, Y. Adoptive cell therapy for acute myeloid leukemia. *Leukemia & lymphoma*, (2019).
- Mahon F.X. Leucémie myéloïde chronique et inhibiteurs de tyrosine kinase. *la revue de la médecine interne* (2001).
- Metzeler KH, Maharry K, Radmacher MD, Mrozek K, Margeson D, Becker H, et al. Les mutations TET2 améliorent la nouvelle classification européenne LeukemiaNet of Clinical Oncology : journal officiel de l'American Society of Clinical Oncology (2011).
- Mullighan, C. G., Goorha, S., Radtke, I., Miller, C. B., Coustan-Smith, E., Dalton, J. D., ... & Downing, J. R. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*(2007).
- Nathalie Sorel, Émilie Cayssials, Françoise Brizard, Jean-Claude Chomel. Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *Annales de Biologie Clinique*(2017).
- Nina Shah, Katy Rezvani, Chitra Hosing, Partow Kebriaei, William Wierda, Laurence Cooper, Elizabeth Shpall. Progress in Novel Cellular Therapy Options for Chronic Lymphocytic Leukemia: The MD Anderson Perspective ; *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*(2014).
- Ntziachristos P, Tsirigos A, Van Vlierberghe P, Nedjic J, Trimarchi T, Flaherty MS, et al. Genetic inactivation of the polycomb repressive complex 2 in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nature medicine*(2012).
- O'Brien SG, Goldman JM . Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia. Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP & Kyle RA (eds.). *Neoplastic Diseases of the Blood*. 5th ed. Springer; 2013.
- O'Donnell, M. R., Abboud, C. N., Altman, J., Appelbaum, F. R., Arber, D. A., Attar, E., ... & Gregory, K. M. Acute myeloid leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*,(2012).
- Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of mutations of C/EBP α , encoding CCAAT/enhancer binding protein alpha, in acute myeloid leukemia. *Nat Genet* (2001) .
- Pasic Ivan, Lipton Jeffrey H. Current Approach to the Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia. *Leukemia Research*. (2017).
- Pasteur WA, Pape UJ, Huang Y, Henderson HR, Lister R, Ko M, et al. Cartographie à l'échelle du génome de la 5-hydroxyméthylcytosine dans les cellules souches embryonnaires. *La nature*. (2011).
- Patel, K., & Pagel, J. M. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*(2021).
- Poirel H, Bernard O. Implication des gènes du CBF dans la leucémogénèse. *Hématologie* (2000).
- Rabbitts TH. Chromosomal translocation master genes, mouse models and experimental therapeutics. *Oncogene* (2001) .
- Rabbitts, T. H. Chromosomal translocation master genes, mouse models and experimental therapeutics. *Oncogene*(2001).
- Rawstron, A. C., Bennett, F. L., O'Connor, S. J., Kwok, M., Fenton, J. A., Plummer, M., ... & Hillmen, P. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, (2008).

- Reya T. Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal. *Recent Prog Horm Res.* (2003).
- Robb, L. Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. *Oncogene*, (2007).
- Robert, P. G., & Le, J. Consortium, TB, & Rincent, R .Combining Crop Growth Modeling With Trait-Assisted Prediction Improved the Prediction of Genotype by Environment Interactions (2020).
- Scandura JM, Boccuni P, Cammenga J, Nimer SD. Transcription factor fusions in acute leukemia. *Oncogene* (2002).
- Scheijen B, Griffin JD. Tyrosine kinase oncogenes in normal hematopoiesis and hematological disease. *Oncogene* (2002).
- Sinnett, D., N'Diaye, N., St-Onge, P., & Healy, J. La leucémie de l'enfant-Une maladie génétique! *médecine/sciences*, (2007).
- Sjövall, D., & Staffas, A The origin of leukemia: genetic alterations and inflammatory factors in the development of premalignant clonal hematopoiesis. In *Seminars in Hematology*. (2020).
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. (2000).
- Société américaine du cancer. Faits et chiffres sur le cancer 2021. Atlanta, Géorgie : Société américaine du cancer ; 2021.
- Société américaine du cancer. Faits et chiffres sur le cancer 2020. Atlanta, Géorgie : Société américaine du cancer ; 2020.
- Song WJ, Sullivan MG, Legare RD, et al. Haploinsufficiency of CBFA2 (AML1) causes familial thrombocytopenia with propensity to develop acute myelogenous leukemia (FPD/AML). *Nat Genet* (1999).
- Taub R, Kirsch I, Morton C, et al. Translocation of the c-myc gene into the immunoglobulin heavy chain locus in human Burkitt lymphoma and murine plasmacytoma cell. *Proc Natl Acad Sci USA* (1982).
- Trowbridge JJ, Sinha AU, Zhu N, Li M, Armstrong SA, Orkin SH. L'haplo insuffisance de Dnmt1 altère la fonction des cellules souches leucémiques par dérépression des domaines bivalents de la chromatine. *Gènes & développement*. 15 février 2012.
- Witzany, G. Noncoding RNAs: persistent viral agents as modular tools for cellular needs. *Annals of the New York Academy of Sciences*,(2009).
- Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y, et al. Le séquençage de l'exome identifie les mutations somatiques du gène de l'ADN méthyltransférase DNMT3A dans la leucémie monocyttaire aiguë. *Génétique de la nature* (2011)
- Zeller, J. L., Lynn, C., & Glass, R. M. Leucémie lymphoblastique aiguë (2007).
- Zhu J, Emerson SG. Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment. *Oncogene* (2002).

Webographie

- W1 :<https://img-3.journaldesfemmes.fr/wtFA56-6BeFgkWZi-2IevkV2tPs=/1080x/smart/ecc6b56558bb4936809dcac659ce6e56/ccmcms-jdf/11293164.jpg>
- W2 :https://i.flg.fr/media/ext/680x/sante.lefigaro.fr/sites/default/files/img/2018/05/24/leucemie_fonctionnement.JPG
- W3 :https://www.pactonco.fr/sites/default/files/a2_lmc_types_cancer_schema_20190527.jpg
- W4 :<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-myelogenous-leukemia-aml/what-is-acute-myelogenous-leukemia>
- W4 :<https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia>
- W5 :<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/avant-propos.html/#>
- W6 : <https://leucemie.ooreka.fr/comprendre/facteurs-risque-leucemie>
- W7 : <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/facteurs-de-risque/les-facteurs-constitutionnels.html/>

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Science Biologiques

Spécialité : Génétique

Hémopathies malignes : Génétique et nouvelles voies thérapeutiques

Résumé

Les hémopathies malignes sont des tumeurs non épithéliales. Ils se développent à partir de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et du système lymphoïde. Parmi celles-ci, on distingue les leucémies, elles peuvent être aiguës d'évolution rapide (LAL, LAM) ou bien chroniques (LLC, LMC). Les syndromes myélodysplasiques sont caractérisés par le dysfonctionnement d'un précurseur hématopoïétique, il en résulte une cytopénie touchant une ou plusieurs lignées sanguines. Les lymphomes sont caractérisés par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes et réticulaires. Ces

hémopathies dues principalement à des changements génétiques, cette étude montre que les anomalies les plus fréquentes sont les inversions ou les translocations chromosomiques .En outre, les mutations ponctuelles et les microdélétions, qui touchent principalement les gènes dont les produits règlent le cyclecellulaire et des gènes de facteurs de transcription qui régulent l'hématopoïèse normale. Les modifications épigénétiques sont aussi des causes de la maladie, et se font par des changements au niveau de la chromatine et de la méthylation de cytosine, pour traiter ces malignités les chercheurs utilisent des thérapies comprennent des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme des traitements classiques, et une étape avancée dans le défi de l'immunothérapie pour guérir ce type de cancer utilisant des cellules CAR T. Autres options consistent à utiliser des cellules NK, ils utilisent aussi desthérapies lymphocytaires parTAA-T. La vaccination par cellules dendritiques pour induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales a aussi été mise en évidence. La transplantation cellulaire du sang de cordon (UCB) est une solution de choix. Les autres voies thérapeutiques consistent à utiliser la thérapie génique, via ses différentes stratégies comme l'interférence génique, la production d'oligonucléotides antisens et les ribozymes ainsi que des stratégies d'insertion impliquant des gènes de remplacement d'un gène muté ou supprimé dans le génome d'une cellule cible et des stratégies d'immunopotentialisation comprennent la transfection de cellules tumorales avec des gènes codant pour des cytokines et enfin la stratégie de gènes suicides. Toutes ces voies thérapeutiques classiques et moléculaires sont utilisées dans un seul et unique but l'élimination des cellules tumorales et la guérison du patient.

Mots clefs: hémopathies malignes, les leucémies, les changements génétiques, les modifications épigénétiques, thérapie cellulaire, thérapie génique.

Membre du jury :

Présidente : SATTA Dalila. Université de Constantine (Professeur)

Examineur : REZGOUNE Mohamed Larbi. Université de Constantine (MCA)

Encadreur : BOUDOKHANE Ibtissem Mouna. Université de Constantine (MAA)

Présenté et soutenu par : BOURAS Khaoula

Année universitaire : 2020-2021