

ANOMALIES CYTOGENETIQUES ET GENETIQUES RECURRENTES

Vieille de près d'un siècle, l'hypothèse de Boveri selon laquelle le cancer serait une maladie chromosomique de la cellule, a été amplement démontrée par la cytogénétique et la génomique des proliférations malignes au cours de ces cinquante dernières années. Les anomalies chromosomiques (et par extension, génomiques) acquises (car uniquement observées dans les cellules tumorales) peuvent être de toute nature: de nombre ou de structure, équilibrées (sans anomalie quantitative) ou déséquilibrées (avec des pertes ou des gains). Le caractère monoclonal (c'est-à-dire dérivant d'une seule cellule porteuse d'une anomalie génétique initiale acquise) des proliférations tumorales est vérifié dans la plupart des cas sur la base de ces remaniements génomiques. Une cellule initiale, promue par la première anomalie, donnera naissance à des cellules filles. L'une d'entre elles pourra acquérir de nouvelles fonctionnalités via l'acquisition d'anomalies additionnelles de son génome, formant ainsi le clone tumoral (tableau A). Compte tenu du nombre de cellules exposées, ce mécanisme récurrent agit de façon massivement parallèle. La sélection fait ensuite son choix parmi les innombrables mutations produites pour sélectionner les plus favorables: vitesse de croissance, adaptation à un nouvel environnement, résistance aux traitements, etc. L'inactivation du check point télomérique introduit une instabilité chromosomique aboutissant à une sélection du clone ayant retrouvé une fonction de télomérase. Les anomalies chromosomiques résultent d'une sélection darwinienne pervertie et sont pour beaucoup liées intimement au processus tumoral. Ces remaniements successifs codent pour les étapes, souvent nombreuses, de la promotion, de la transformation et de la progression tumorale.

Tableau A - Types d'anomalies chromosomiques en oncologie

	Types d'anomalies	Gènes impliqués	Effet fonctionnel	Exemples
Type I	Gènes de fusion par translocation ou équivalent	Oncogènes, kinases....	Gain de fonction	BCR-ABL
Type II	Effet de position par translocation ou équivalent	Oncogènes, facteurs de transcription...	Dérégulation	MYC dans les t(8;14)(q24;q32)...
Type III	Gain de tout ou partie de chromosome	Oncogènes, autres gènes...	Dosage génique; (± gain de fonction)	Trisomie 8 de MET dans la trisomie 7...
Type IIIa	Amplification de gène(s) sous forme de dm* ou de hsr**	Oncogènes, autres gènes...	Surexpression de gène(s); (± gain de fonction)	Amplification d'ABL
Type IV	Délétion, perte chromosomique, isodisomie totale ou partielle, inactivation par mutation génique.	gènes suppresseurs de tumeur	Perte de fonction, hémi et homozygotie	-7, 7q-

* dm = doubles minutes = chromosomes minuscules doubles, micro anneaux acentriques qui peuvent être très nombreux dans le noyau

** hsr = homogenous staining region, région de nombreuses répétitions (amplification) d'une séquence dans un chromosome

Les principales anomalies chromosomiques en pathologie myéloïde sont résumées dans le tableau B, [Bernheim A, 2010]. Elles ont permis le clonage et l'isolement de nombreux oncogènes.

Depuis la publication en 2009 par Breems [Breems, 2009] sur le statut des LAM présentant un caryotype monosomique ou MK pour monosomal karyotype dans la littérature internationale, ce facteur prend de plus en plus d'importance dans la stratification pronostique. La définition est ainsi proposée par l'auteur. Une LAM MK est une LAM dont le caryotype contient au moins deux monosomies autosomales ou bien une monosomie autosomale associée à une anomalie de structure. Cela confère aux LAM MK un très mauvais pronostic (survie à 4 ans estimée à 3-4%) encore plus péjoratif que les LAM à caryotype complexe.

Ce critère cytogénétique va probablement devenir principal dans la stratification pronostique. Dans son article dédié à une mise à jour sur les LAM, l'European Leukemia Network propose d'ajouter un cinquième groupe pronostique réservé au statut MK [Estey EH, 2012].

C'est également en 2012 qu'un nouvel article précise, grâce à l'augmentation du nombre de patients étudiés, que le caractère pronostique des LAM MK semble plutôt assez proche de celui des LAM à caryotype complexe [Kayser S, 2012].

V.1 Anomalies cytogénétiques dans les t-LAM

Comme on a pu le voir plus haut, c'est en 2001 puis en 2008, que l'OMS distingue clairement les t-LAM comme une entité distincte. Les néoplasies myéloïdes induites sont incluses dans le groupe « Leucémies myéloïdes aiguës et néoplasies des précurseurs myéloïdes induites – therapy related myeloid neoplasm ».

Les t-LAM sont également des leucémies dont le pronostic est mauvais avec une survie bien moindre : moins de 25% des patients atteints restent vivant 4 ans après le diagnostic (contre près de 40% pour les p-AML) [Kayser S, 2011]

La majorité des moelles osseuses des patients atteints une t-LAM présente des anomalies chromosomiques clonales [Rowley JD, 1977 ; Le Beau MM, 1986 ; Rubin CM, 1991 ; Larson RA, 1992 ; Super HJ, 1993 ; Thirman MJ, 1996 ; Andersen MK, 1998 ; Andersen MK, 2002 ; Bloomfield CD, 2002 ; Zhang Y, 2002 ; Smith SM, 2003].

La plupart des anomalies génétiques sont de mauvais pronostic.

Les anomalies cytogénétiques sont semblables à celles que l'on trouve dans les p-LAM : perte partielle ou totale des chromosomes 5 et/ou 7, translocations équilibrées associées ou non à un remaniement du gène *MLL*, translocations de meilleur pronostic telles que la t(15;17), la t(8;21) ou l'inversion du 16. [Detourmignies L, 1992 ; Quesnel B, 1993 ; Pedersen-Bjergaard J, 1997]. La proportion de caryotypes complexes est plus importante dans les t-LAM mais on peut aussi retrouver des caryotypes normaux ou des trisomies « classiques » comme la trisomie 8 ou la trisomie 13.

Les atteintes des chromosomes 5 et 7 sont secondaires aux AA ou aux irradiations alors que les translocations, notamment celles impliquant *MLL* en 11q23 sont la conséquence de l'exposition aux ATII.

L'apparition des t-LAM se distingue également en fonction du type d'anomalies acquises.

Les t-LAM induites par les AA sont précédées d'une phase pré-leucémique myélodysplasique (t-SMD) qui s'acutise en moyenne en 6 mois. Cette phase peut survenir plusieurs années après le traitement anticancéreux (en moyenne 3 à 7 ans). On retrouve souvent les mêmes anomalies clonales que celles décrites dans les t-LAM.

Les t-LAM secondaires aux ATII n'ont pas de phase pré-leucémique et apparaissent beaucoup plus tôt dans le processus (en moyenne 2 ans après le début du traitement antinéoplasique).

Le tableau 3 résume ces caractéristiques. L'atteinte médullaire apparaît plus marquée dans les t-LAM avec bien souvent une atteinte multilignée.

Tableau B - Anomalies chromosomiques sélectionnées par le processus malin

Hémopathie	Anomalies Chromosomiques ¹	Gènes	Type
LAM, SMD			
LAM M2	t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	I
LAM M3 et variant	t(15;17)(q22;q11-12)	<i>PML-RARA</i>	I
LAML M3 atypique	t(11;17)(q23;q12)	<i>PLZF-RARA</i>	I
LAM M4Eo	inv(16)(p13q22) ou	<i>CBFB-MYH11</i>	I
	t(16;16)(p13;q22)	<i>CBFB-MYH11</i>	I
LAML M5a et autres LAM	t(9;11)(p22;q23)	<i>MLL-MLLT3</i>	I
LAM M5a et autres LAM	t(11q23;V)	<i>MLL</i> multiple partenaires incluant <i>MLL</i>	I
Leucémie aigue mégacaryoblastique	t(1;22)(p13;q13)	<i>RBM15-MKLI</i>	I
LAM, SMD	t(3;3)(q21;q26) ou variants	<i>RPN1-EVII</i>	I
LAM, SMD	t(3;5)(q25;q34)	<i>MLF1-NPM1</i>	I
LAM, SMD	t(5;12)(q33;p13)	<i>PDGFRB-ETV6</i>	I
LAM, SMD	-5 /del(5q)	<i>RPS14</i>	IV
LAM, SMD	t(6;9)(p23;q34)	<i>DEK-NUP214</i>	I
LAM, SMD	t(7;11)(p15;p15)	<i>HOXA9-NUP98</i>	I
LAM, SMD	-7 ou del(7q)	Nombreux gènes	IV
LAM, SMD	+8		III
LAM, SMD	t(8;16)(p11;p13)	<i>MOZ-CBP</i>	I
LAM, SMD	t(9;12)(q34;p13)	<i>ETV6-ABL</i>	I
LAM, SMD	t(12;13)(p13;q12.3)	<i>ETV6-CDX2</i>	I
LAM, SMD	t(12;22)(p13;q13)	<i>ETV6-NM1</i>	I
LAM, SMD	t(12;V)(p13;V), del(12p)	<i>ETV6L-V</i>	I

Tableau B – Suite

LAM, SMD	t(16;21)(p11;q22)	<i>FUS-ERG</i>	I
LAM, SMD	del(20q)		IV
t-LAM			
Post Alkylants et irradiation	-5 ou del(5q)		IV
Post Alkylants et irradiation	-7 ou del(7q)		IV
Post Anti topoisomeraseII	t(11q23;V)	<i>MLL-V</i>	I
Myéloprolifération chronique			
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	t(9;22)(q34;q11)	<i>BCR-ABL1</i>	I
Acutisation de LMC	t(9;22), +8,+Ph, +19, i(17q)	<i>BCR-ABL1</i>	I & III
Polycytemia vera	+.9p		III
Polycytemia vera	del(20q)		IV
SMD/SMP	t(8;9)(p21;p24)	<i>PCMI-JAK2</i>	I
Leucémie myéломocyttaire chronique	t(5;12)(q33;p13)	<i>PDGFRB-TEL</i>	I
Syndrome 5q-	del(5q)	<i>RPS14</i>	IV

1*= dérégulation du gène; - = gène de fusion; v = variant du réarrangement

2 : thérapie ciblée du gène impliqué dans les réarrangements génétiques

(pour plus de détails : <http://atlasgeneticsoncology.org>).

Tableau 3 – Mode de présentation des t-LAM.

	Post alkylants	Post anti topoisomereses II
Cytologie	phase pré leucémique, t-SMD	Pas de phase préleucémique
Anomalies cytogénétiques les plus fréquentes	-5, 5q- -7, 7q-	Translocations impliquant 11q23, t(8;21), inv(16) t(15;17)

En 2005 Larson et al [*Larson RA, 2005*] a publié un travail portant sur 306 patients atteints d'une t-LAM (ou d'une t-SMD). Tous ont été traités antérieurement d'une hémopathie maligne primaire (171/306) ou d'une tumeur solide (117/306). Ils ont tous reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie ou les deux. Les 18 patients restants ne présentaient pas de néoplasie. Les résultats cytogénétiques sont repris dans le tableau 4:

Tableau 4 – Résultats cytogénétiques des 306 t-LAM étudiées par Larson et al.

Caryotype	Nombre de patients (%)
Normal	24 (8)
Anomalies clonales	282 (92)
Atteinte du chromosome 5 seul	63 (21)
Atteinte du chromosome 7 seul	85 (28)
Atteinte des chromosomes 5 et 7	66 (22)
Translocations impliquant 11q23	10 (3)
Translocations (3;21), (8;21) ou t(v;21q22)	8 (3)
Translocation (15;17)	6 (2)
Inversion du 16	6 (2)
Translocation (8;16)	1 (0.3)
Autres anomalies chromosomiques (trisomie 8, perte partielle ou totale du 13, trisomie 21, trisomie 11, délétion (20q)...))	39 (13)

On s'aperçoit que les anomalies clonales les plus fréquentes sont la perte du chromosome 5 et 7 (totale et partielle) soit 70% alors que les translocations équilibrées ne représentent que 10%. L'ensemble de ces anomalies cytogénétiques est similaire aux p-LAM. Ces sont les fréquences qui diffèrent : elles sont moins élevées dans les p-LAM. Un travail plus récent portant sur 2853 patients atteints de LAM (200 t-LAM et 2653 p-LAM) a montré que 75% des t-LAM comportaient des anomalies génétiques contre 51% des p-LAM. Les anomalies du chromosome 5 et 7 représentaient 45% des cas de t-LAM contre 18% des p-LAM. De même les t-LAM comprenaient 26% de caryotypes complexes contre 11% des p-LAM. Enfin les anomalies en

11q23 représentaient 15% et 3% des cas de t-LAM et p-LAM respectivement. [Kayser S, 2011]. La conclusion du travail de Preiss [Preiss BS, 2010] est moins nuancée. L'auteur a suggéré que les anomalies cytogénétiques entre p-LAM et t-LAM étaient identiques mais la distinction franche entre les t-LAM et les LAM secondaires à une myélodysplasie n'a pas été effectuée.

Les mécanismes d'altération de l'ADN aboutissant soit à des délétions chromosomiques soit à des translocations équilibrées pourraient expliquer les temps de latence différents entre les t-LAM post AA et les t-LAM post ATII [Fenske TS, 2006].

Lorsqu'il y a délétion chromosomique, un allèle d'un supposé gène suppresseur de tumeur pourrait être perdu. Le second allèle devrait également être altéré avant que la cellule n'acquière un avantage prolifératif. Toutefois, la perte des deux allèles de gène suppresseur de tumeur ne peut pas suffire pour conférer à la cellule souche médullaire un caractère malin comme on peut le voir dans la cancérogenèse du cancer colorectal [Godley LA, 2008]. La série de changements génétiques doit probablement nécessiter un laps de temps pouvant expliquer le temps de latence observé dans les t-LAM post AA. A l'inverse, les t-LAM avec translocation équilibrée résultent dans l'activation d'oncogènes. La création d'un gène chimère va s'exprimer sur un mode dominant, comme le gène *MLL* qui possède plus d'une soixantaine de partenaires de fusion parmi lesquels *NUP98* (transporteur nucléocytoplasmique) ou *AF9* (facteur transcriptionnel). On pense également que seule cette fusion ne suffit pas à transformer la cellule en une cellule maligne, toutefois le nombre d'événements supplémentaires doit être inférieur à celui des t-LAM post AA. [Godley LA, 2008].

L'équipe de Pedersen-Bjergaard a présenté de nombreux travaux sur les t-LAM. Elle en est venue à présenter 8 voies génétiques différentes pour expliquer le déroulement de type multi étapes des t-LAM. (Voir figure 2)

La voie I comprend les t-LAM avec une anomalie du chromosome 7 sans anomalie du 5 ni translocation équilibrée. Ces t-LAM sont précédées d'une phase pré leucémique et sont secondaires aux AA. L'association avec des mutations de *RUNX1* est fréquente [Harada H, 2003].

La voie II comprend les t-LAM avec une anomalie du chromosome 5, sans translocation équilibrée mais souvent au sein d'un caryotype complexe. Ce sont des t-LAM avec ou sans phase pré leucémique. Il existe souvent une mutation de *TP53*. Ces t-LAM sont également fréquemment secondaires aux AA.

La voie III contient les t-LAM présentant des translocations équilibrées impliquant le gène *MLL*, souvent de type M4 ou M5 de la classification FAB. Ces t-LAM sont secondaires aux ATII et plus particulièrement aux épipodophyllotoxines. On note souvent des mutations des gènes de la voie tyrosine kinase *RAS*, *NRAS*, *KRAS* ou *BRAF*.

La voie IV comprend les t-LAM présentant des translocations équilibrées impliquant la bande 21q22 ou l'inversion du chromosome 16, aboutissant au réarrangement des gènes du CBF (*RUNX1* ou *CBFB*). Ces t-LAM sont souvent secondaires aux anthracyclines.

La voie V comprend les t-LAM de type promyélocytaire M3 avec le réarrangement du gène *RARA* en 17q21. Ces t-LAM sont souvent secondaires au traitement contenant de la mitoxantrone. Il existe fréquemment une mutation de *FLT3-ITD* comme dans les p-LAM M3.

La voie VI comprend les t-LAM avec ou sans phase pré leucémique avec un réarrangement du gène *NUP98*. Ces t-LAM sont souvent secondaires aux ATII.

La voie VII comprend les t-LAM avec un caryotype normal. Ces t-LAM ne sont pas spécifiques d'agent thérapeutique ; en revanche il est retrouvé dans les p-LAM à caryotype normal des mutations de *NPM1*, de *FLT3-ITD* et de *CEBPA*.

La voie VIII comprend des t-LAM avec ou sans phase pré leucémique avec le plus souvent une

seule anomalie chromosomique, telle que la trisomie 8 notamment. Il n'y a pas de spécificité pour l'agent mutagène impliqué.

Larson et Le Beau, quant à eux regroupent les t-LAM selon 2 groupes en fonction des profils d'expression génique dans les CD34+ des t-LAM. Les groupes A et B sont ainsi définis (tableau 5) [Larson RA, 2005].

Tableau 5 - Répartition en 2 groupes des t-LAM selon Larson et Le Beau.

Groupe A	Groupe B
Monosomie du chr. 7 et chr.5 normal	Perte du 5q et monosomie 5
Autres anomalies caryotypiques	
Sous expression des facteurs transcriptionnels <i>TALI, GAT11, EKLf</i>	Sous expression des gènes <i>ICSBP</i> et <i>APC</i>
Sur expression des gènes <i>FLT3, PI3K/PIK3L2B, BCL2</i>	Sur expression des gènes <i>CCNA2, CCNE2, CDC2, CKS2, BUB1, MYC</i>

Dans le groupe B la notion d'haploinsuffisance est relevée.

V.2. Anomalies moléculaires – les mutations

Comme on a pu le voir précédemment, les anomalies chromosomiques détectées sont de différents types (translocations réciproques, inversions, délétions, insertions, trisomies et monosomies), précisées par des techniques de FISH et de PCR, et sont présentes dans 55% de toutes les LAM [Mrozek K, 2004]. Ceci suggère que 45% des LAM restantes n'ont pas d'anomalie détectée, avec un caryotype normal. L'hétérogénéité de ce groupe à risque dit « intermédiaire » dans son pronostic, devrait s'expliquer par des anomalies microscopiques qui ne sont pas encore visibles. Cependant plusieurs mutations de gènes ont déjà été détectées. Les principales vont être énumérées dans ce sous chapitre.

V.2.1. Mutations du gène *NPM1* (*NPM1*^{mut})

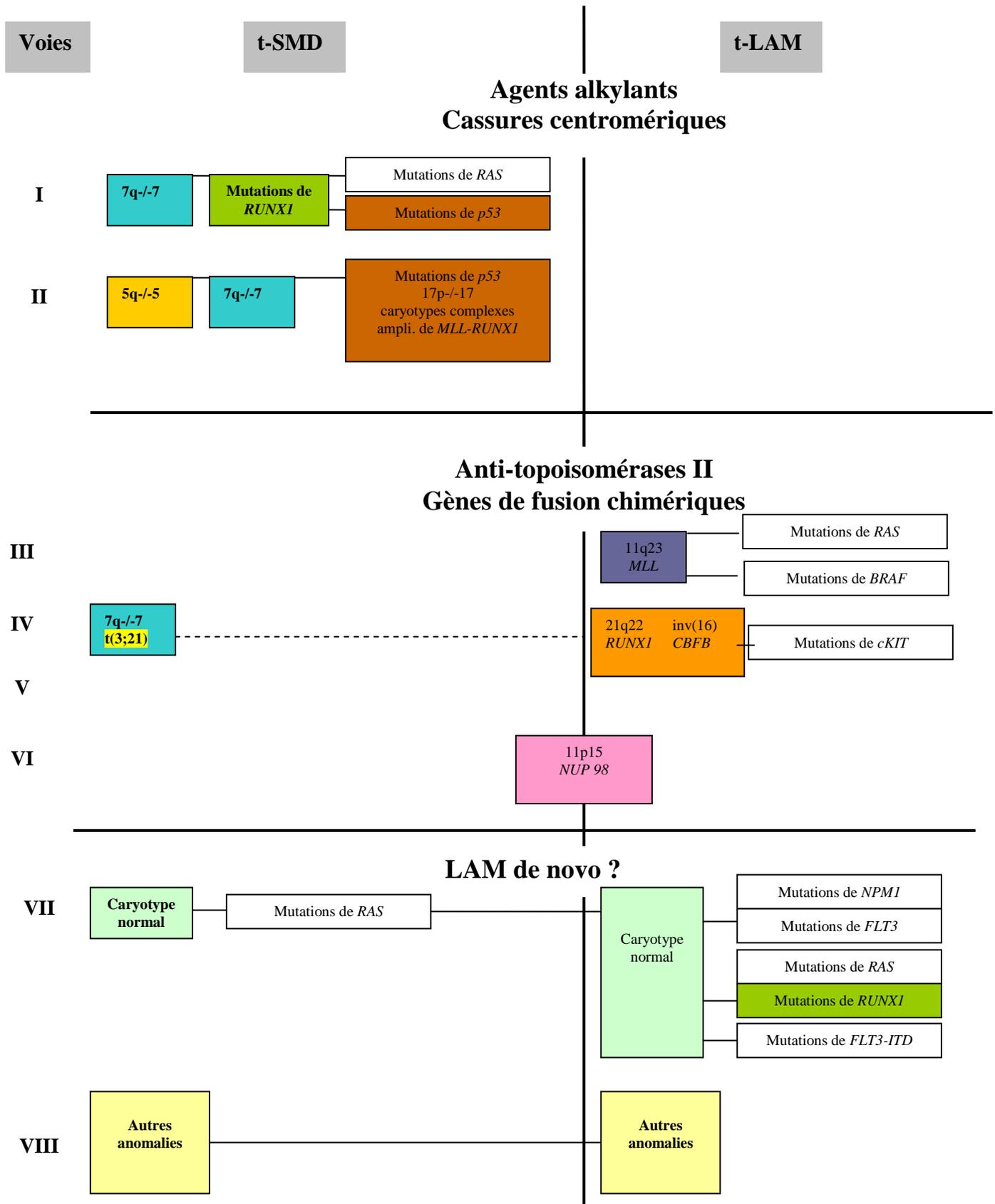
NPM1 ou Nucleophosmin 1 est situé en 5q35.1. Il est exprimé de façon ubiquitaire. La protéine fait la navette entre le noyau et le cytoplasme. Son implication est multiple avec notamment la biogenèse des ribosomes, la réponse à des situations de stress telles que l'irradiation aux UV et l'hypoxie, le maintien de la stabilité génomique, la régulation et la stabilité de gènes suppresseur de tumeurs comme *TP53* et *ARF* et la régulation transcriptionnelle. C'est l'équipe de Falini [Falini B, 2005] qui a mis en évidence la présence anormale intracytoplasmique de *NPM1* liée à des mutations sur l'exon 12 du gène.

On détecte ces mutations dans 45% à 62% des LAM à caryotype normal [Falini B, 2005].

Ce que l'on observe également c'est l'association de *NPM1*^{mut}, dans environ 40% des LAM à caryotype normal, à la mutation *FLT3*-ITD (voir plus bas). Ce qui est intéressant en terme pronostique ce sont les LAM présentant une *NPM1*^{mut} et l'absence de *FLT3*-ITD : celles-ci ont un pronostic bien meilleur [Döhner K, 2005 ; Verhaak RG, 2005 ; Schnitter S, 2005 ; Thiede C, 2006].

On notera que les travaux de Kayser en 2011 [Kayser S, 2011] ont montré une fréquence moindre dans les t-LAM (16% versus 30% dans les p-LAM).

Figure 2 - Huit voies génétiques alternatives dans les t-LAM proposées par Pedersen-Bjergaard et al.



D'après Pedersen-Bjergaard J, et al. *Leukemia*, 2006, 20(11), 1943-1949

V.2.2. Mutations du gène *FLT3*

FLT3 ou Fms like tyrosine kinase 3 est situé en 13q12. C'est un membre de la famille des récepteurs tyrosine kinase de classe III exprimé à la surface des cellules progénitrices hématopoïétiques. *FLT3* et son ligand joue un rôle important dans la prolifération, la survie et la différenciation des cellules souches.

Les mutations retrouvées dans les LAM provoquent l'activation de *FLT3* selon deux mécanismes. Des mutations vont toucher le domaine juxtamembranaire (JM) et activent le domaine tyrosine kinase (TDK). On parle de mutations *FLT3*-ITD (Internal Tandem Duplication) lorsqu'elles sont localisées dans les exons 14 et 15 du gène. Les mutations touchant la boucle C-terminale du TDK sont appelées *FLT3*-TDK et sont de type ponctuel avec de petites insertions/délétions.

Le pronostic des LAM avec une mutation de *FLT3* est moins bon que les LAM sans cette anomalie [Kottaridis PD, 2001 ; Fröhling S, 2002 ; Thiede C, 2002].

De même l'équipe de Kayser [Kayser S, 2011] a trouvé moitié moins de mutations *FLT3*-ITD dans les t-LAM.

Ces fréquences moindres ont été également rapportées par une équipe de Hong Kong en 2004 [Au WY, 2004].

V.2.3. Mutations du gène *CEBPA*

CEBPA ou CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha est situé en 19q13.1. C'est un facteur de transcription qui joue un rôle clef dans l'orientation des progéniteurs myéloïdes vers leur différenciation en polynucléaires neutrophiles.

On distingue 2 types de mutations. Les mutations de type non sens de la région N-terminale permettant de réguler positivement une isoforme tronquée ayant des propriétés négatives. L'autre type de mutation atteint la partie C-terminale de la molécule par un déplacement du cadre de lecture altérant la capacité à se lier à l'ADN.

On relève que les LAM à caryotype normal avec une mutation de *CEBPA* ont un meilleur pronostic [Preudhomme C, 2002 ; Fröhling S, 2004]

V.2.4 Mutation en Partial Tandem Duplication PTD du gène *MLL*

La mutation PTD de *MLL* est retrouvée dans 5 à 11% des LAM à caryotype normal. Il s'agit d'une duplication de la portion interne du gène allant le plus souvent de l'exon 2 à l'exon 6 ou de l'exon 2 à l'exon 8. On aboutit à la fusion des segments dupliqués décalant le cadre de lecture empêchant l'allèle wild-type de s'exprimer. Le pronostic est plutôt mauvais [Schnittger S, 2000 ; Döhner K, 2002].

V.2.5 Mutations du gène *NRAS*

NRAS ou Neuroblastoma RAS (v-ras) oncogène est situé en 1p13.2. Il fait partie de la famille des oncogènes *RAS* qui ont une activité GTPase. Ce sont des régulateurs de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. La plupart des mutations est

localisée dans les exons 12, 13 et 61 du gène conduisant à l'activation constitutive de la protéine RAS via le GTP qui reste dans son état lié.

Il ne semble pas pour l'instant que ces mutations aient un impact pronostique [Bowen DT, 2005]

V.2.6. Mutations du gène WT1

WT1 ou Wilms tumor 1 est situé en 11p13. C'est un facteur transcriptionnel. Il a été montré qu'il commande le statut de quiescence des progéniteurs hématopoïétiques mais aussi leur passage à l'état différencié en cellules myéломocytaires [Ellisen LW, 2001]. Les mutations représentent 10% des LAM à caryotype normal [Summers K, 2007]. Ce sont des insertions/délétions situées sur les exons 7 et 9 du gène. Le pronostic de ces mutations n'est pas encore bien connu.

V.2.7. Mutations des gènes IDH1 et IDH2

IDH1 ou Isocitrate dehydrogenase 1 est situé en 2q33.3 son isoforme mitochondriale est l'*IDH2* située en 15q26.1.

IDH1 et *IDH2* ont des activités oxydatives. La mutation concernant *IDH1* se situe sur le codon 132 (mutation *IDH1*^{R132}) [Wagner K, 2010 ; Marcucci G, 2010 ; Ho PA, 2010]. On trouve la mutation *IDH2*^{R172} pour le gène *IDH2* [Marcucci G, J Clin Oncol, 2010 ; Ward PS, 2010].

Une étude récente [Patel KP, 2011] montre que *IDH1*^{R132} est présent dans 6% des LAM et *IDH2*^{R172} dans 2%, la plupart des LAM ayant un caryotype normal. Une étude un peu plus antérieure [Boissel N, 2010] retrouvait ces mutations dans les mêmes proportions. Aucune des mutations des *IDH1* ou *IDH2* n'a été retrouvée associée aux autres mutations connues.

Dans tous les cas ces mutations sont de mauvais pronostic.

V.2.8. Mutations des gènes RUNX1 et TET2

Elles font un des objets de la discussion et seront donc développées dans ce chapitre.

V.2.9. Comparaison entre les t-LAM et les LAM du sujet âgé

Un travail de synthèse de 2011 [F. D'Aló, 2011] permet de comparer les LAM des sujets âgés (de 60 ans et plus) aux t-LAM. On arrive à deux types de conclusions. Le premier est qu'il existe des similitudes entre ces deux groupes de leucémies. Elles concernent les t-LAM post AA ou post radiothérapie : phase myélodysplasique pré-leucémique, anomalies portant sur les chromosomes 5 et 7, caryotype complexe et monosomal.

Le second est l'existence de différences essentiellement sur un plan moléculaire : mutation de *RUNX1* ou de *TET2* par exemple. Le tableau C reprend l'essentiel du tableau rédigé par les auteurs de cet article.

Dans ce même article, les t-LAM sont divisées en deux groupes en fonction de l'expression de certains gènes. La première catégorie regroupe les t-LAM présentant -5/5q- avec une hyperexpression de certains gènes intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire (*CCNA2*, *CCNE2*, *CDC2*, *BUB1*) et dans la croissance (*MYC*) et une sous expression de *ICSBP*. La seconde catégorie comprend les t-LAM où *FLT3* et *BCL2* sont surexprimés alors que *TALI*, *GATA1* et *EKLF* (facteurs transcriptionnels intervenant au début de l'hématopoïèse) sont sous exprimés.