

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ DE SAAD DAHLAB BLIDA-1



FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Département De Biologie et Physiologie Cellulaire
Laboratoire de Biotechnologie, Environnement et Santé

MEMOIRE DE MASTER EN BIOLOGIE

Option: Génétique

Chef d'option: Pr. MOHAMED SAID R.

THEME

**Étude des micro-ARN sériques dans les leucémies myéloïdes aiguës,
vers une nouvelle approche pronostique et une meilleure
compréhension épigénétique de la leucémogénèse**

Présenter par

BELLOUNES Ibtihel

et

BOUAME Chaima Amina

Soutenu publiquement le 20 / 09 /2021. Devant le jury composé de :

M^{me} ROUAKI F.

MCA

USDB1

Présidente

M^{me} AÏSSANI-EL FERTAS R.

MCA

USDB1

Examinatrice

Mr. BESSAAD M.A.

MCA

USDB1

Promoteur

Promotion 2020/2021

Remerciement

Tout d'abord louange à ALLAH le donateur suprême et le bienfaiteur glorifié le tout puissant clément et miséricordieux qui nous a guidée sur le droit chemin tout au long de ce humble travail et nous inspirées les bons pas et les justes réflexes, qui nous a donnés la volonté, la patience, le courage et la force d'aller jusqu'au bout du rêve et d'accomplir ce modeste travail sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à notre encadreur **Mr. BESSAAD M.A.** d'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour sa confiance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils. Veuillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité et l'expression de notre profonde gratitude.*

*Nous remercions vivement **les membres du jury***

*Mme **ROUAKI F.** pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Trouvez ici l'assurance de notre profond de notre gratitude et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.*

*Mme. **AÏSSANI-EL FERTAS R.** d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assuré de mon profond respect et de notre reconnaissance.*

*Nous adressons, aussi, nos sincères remerciements à notre Chef d'option **Pr. MOHAMED SAID R.** pour la confiance et l'aide qu'il nous a accordé.*

*Au Docteur **BELLOUNES Karim** Hématologue pour son aide précieux dans nos recherches.*

Un grand merci à tous les enseignants que nous avons rencontrés durant notre parcours Universitaire.

Merci toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce

Memoir.

Merci 

Dédicaces

Avec l'aide de dieu le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

Aux bijoux de ma vie mes parents

Maman, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu m'as aidé à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien.

Papa, de tous les pères, tu es le meilleur. J'ai toujours bénéficié de ta protection, ton affection et ta générosité. Que ce modeste travail, qui n'est que le couronnement de tes sacrifices, soit un témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance.

À mes chères sœurs Amira et Zahia , mes chers frères Ibrahim et Mehdi

Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À la joie de ma vie Adel

Pour ton encouragement durant mon parcours sur tout dans ces dernière 4 ans, ton immense charge positive que tu m'as donnée pour poursuivre mon travail. Merci d'être là à mes cotées, je te souhaite une longue vie pleine de bonheur.

À mes oncles et mes tantes

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir toujours soutenue. Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect. Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers

À mon grand Père Ahmed et ma grand-mère Zahia

Mille merci pour votre affection, votre aide .Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect

À la mémoire de mon grand-père « HIRECHE Akli »

J'espère, du monde qui est sien maintenant. Que Dieu vous accueille dans son paradis

*En particulier à Mon binôme **Ibtihel**, une sœur qui a toujours veillé à me soutenir et à m'aider mille mercis à elle.*

À mes amis et à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus

Aux patients leucémiques, pour leur patience et leur combat quotidien contre la maladie. On leur souhaite que le soleil de la guérison se lève un jour.

Chaima

Dédicaces

À ma chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne serais point te remercier comme il se doit, Ton affection me couvre, Ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

À mon cher Père

*Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager
Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection*

A mon cher frère

A mon chère grand père Foudil Bey Abdelkader

A ma chère grand-mère

A mon cher oncle Dr.Bellounes Karim

Pour ces conseils précieux tous au long de ma mémoire

A Dr.Hamissi Fatiha

A mon cher binôme Chaima Amina

Pour son entente et sa sympathie

A toute ma famille

Ibtihel

Résumé

Les leucémies myéloïdes aiguës (LMA) sont des perturbations clonales des cellules progénitrices hématopoïétiques qui se caractérisent par une hétérogénéité pertinente en termes de caractères phénotypiques, génotypiques et cliniques. Parmi les altérations génétiques et épigénétiques qui contrôlent le développement de la maladie, on trouve les micro ARN (miRNAs).

Les miARN sont des petits ARN non codants qui régulent, au niveau post-transcriptionnel, la traduction et la stabilité des ARNm. Aussi bien, comme des contrôleurs clés dans une myriade de processus cellulaires, y compris la prolifération, la différenciation et l'apoptose. En revanche, l'expression des miARN est contrôlée de manière concomitantes, par d'autres facteurs épigénétiques, tels que la méthylation de l'ADN et les modifications des histones, ce qui entraîne la dérégulation de l'expression des miARN qui est une caractéristique majeure de la LAM.

Dans ce travail, nous nous sommes concentrés sur la régulation des miRNA et discuté l'utilisation potentielle des miRNA sérique comme une valeur clinique potentielle, en tant que biomarqueurs pour le diagnostic et le pronostic et comme cibles thérapeutiques. Cela en faisant une analyse de 20 articles scientifiques afin d'étudier le rôle des micro-ARN dans la leucémogénèse et comme biomarqueurs invasif circulants de cette maladie.

Nous avons réalisé que, la signature d'expression des micro-ARN sériques ne présente aucune signification avec l'âge, le genre et les résultats cytogénétiques, alors qu'elle représente un bon biomarqueurs de diagnostics et de pronostic de la LMA bien que c'est le cas avec d'autres cancers déférents.

Les miARN sériques offrent une opportunité prometteuse pour la leucémie myéloïde aigue, qui permettra de bien comprendre la physiopathologie de LMA, de fournir un outil de diagnostic, d'offrir une nouvelle approche de pronostic et éventuellement d'apporter une option de nouveau traitement thérapeutique.

Mots-clés : leucémie aiguë myéloïdes, micro ARN,

Abstract

Acute myeloid leukemia is one of the most common types of cancer in children and adults in general, so the number of infected people is increasing every year, with an estimated rate of more than 1% per 100,000 people, according to 2017 statistics.

Acute myeloid leukemias (AML) are clonal disturbances of hematopoietic progenitor cells that are characterized by relevant heterogeneity in terms of phenotypic, genotypic, and clinical traits. Among the genetic and epigenetic alterations that control disease development are microRNAs (miRNAs).

miRNAs are small non-coding RNAs that regulate, at the post-transcriptional level, the translation and stability of mRNAs. As well, as key controllers in a myriad of cellular processes, including proliferation, differentiation and apoptosis. In contrast, miRNA expression is concomitantly controlled by other epigenetic factors, such as DNA methylation and histone modifications, resulting in the deregulation of miRNA expression that is a major feature of AML.

In this work, we focused on miRNA regulation and discussed the potential use of serum miRNAs as a potential clinical value, as biomarkers for diagnosis and prognosis and as therapeutic targets. This was done by reviewing 20 scientific papers to study the role of miRNAs in leukemogenesis and as invasive circulating biomarkers of this disease.

We realized that, the expression signature of serum miRNAs does not present any significance with age, gender and cytogenetic results, while it represents a good diagnostic and prognostic biomarker of AML although it is the case with other deferential cancers.

Serum miRNAs offer a promising opportunity for acute myeloid leukemia, which will provide a good understanding of the pathophysiology of AML, provide a diagnostic tool, offer a new prognostic approach and possibly provide a new therapeutic treatment option.

Keywords: acute myeloid leukemia, microRNA,

ملخص

يعتبر مرض سرطان الدم النخاعي الحاد من أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى الأطفال و البالغين عموماً و عدد المصابين به في ازدياد كل عام حيث تقدر نسبتهم لأكثر من 1% لكل مئة ألف نسمة حسب إحصائيات سنة 2017.

سرطان الدم النخاعي الحاد هو مجموعة من الاختلالات لخلية الدم البيضاء التي تتميز بسرعة الانقسام ذات الصلة من حيث الخصائص الظاهرية (phénotype) و الجينية (génotype) و السريرية (clinique). من بين التغيرات الجينية و لا جينية (épigénétique) التي تتحكم في التطور السريع للمرض نجد الحمض الريبي النووي المصغر (micro ARN) الذي يعتبر من احماض غير مرمزة تستطيع أن تقوم بتنظيم على مستوى ما بعد النسخ و خلال الترجمة، و أيضا يعمل على استقرار الحمض الريبي النووي الرسول (ARNm) و يتدخل في العديد من العمليات الخلوية من بينها الانتشار و التمايز (differentiation) و موت الخلايا المبرمج (Apoptose).

يتم التعبير عن الحمض الريبي المصغر بمزامنة عوامل جينية أخرى مثل تثبيث الميثيل (CH₃) على الحمض الريبي النووي المنقوص الأكسجين (ADN) و عوامل لا جينية أخرى مما يؤدي إلى عدم الاستقرار في إنتاج هذا الحمض و هو يعتبر علامة رئيسية تدل على سرطان الدم النخاعي الحاد.

لمعرفة أسباب المرض يقوم الطبيب بعمل تحاليل طبية للكشف عنه عن طريق تقنيات البيولوجيا الحديثة و كذلك عن طريق الكشف الخلوي (cytogénétique) لمتغيرات الخلية المعروفة بالطفرات الوراثية المسببة لمثل هذا النوع من السرطان.

من خلال دراستنا قمنا بجمع و تحليل 20 مقالة تتحدث عن دور حمض الريبوز المصغر المستخرج من الدم الوراثية اللاجينية في تشكل السرطان لدى الأطفال و البالغين فكانت النتائج إن تنظيمها له اثر كبير على مدى فعالية التشخيص بالإضافة إلى مدة الحياة للأشخاص المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم النخاعي الحاد ، حمض الريبوز المصغر

Abréviations

ADN: acide désoxyribonucléique

ARN: acide ribonucléique

ATRA: acide trans rétinoïque

AUC: Area Under the Curve

CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha

CMP: multipotent common myeloid progenitor

CSH: Hematopoietic stem cells

CSL: cellule souche leucémique

CR: rémission complète

DCK: predominantly phosphorylates deoxycytidine kinase

DGCR8: DiGeorge syndrome critical region gene 8

DICER: double-stranded RNA-specific endoribonuclease

DIO3: deiodinase, iodothyronine, type III

DLK1: delta-like 1 homolog

DMR: differentially methylated region

DNMT: DNA méthyltransférase

DNMT3A: DNA méthyltransférase 3A

ELN: European Leukemia Net

EZH2: enhancer of zeste homolog 2

ETO: la nomenclature ancienne de la protéine RUNX1T1.

FAB: French-American-British

FLT3: Fms-like tyrosine kinase 3

GLIS2: GLIS Family Zinc Finger 2

GMP: granulocyte–monocyte progenitor

HAT: histone acétyl-transférase

HDAC: histone déacétylase

HGMB1: High mobility group box 1

ITD: duplications internes en tandem

IDH1: isocitrate dehydrogenase 1

IDH2: isocitrate dehydrogenase 2

Inv(16): inversion du chromosome 16

ITD: duplication interne en tandem

LAM: leucémie aiguë myéloïde

LAL: leucémie aiguë lymphoblastique

LAP: leucémie aiguë promyélocytaire

NPM1: nucléophosmine 1

OS: overall survival

PCR: polymerase chain reaction

qRT-PCR: real-time reverse transcription-PCR

RUNX1: runt-related transcription factor 1

RUNX1T1: runt-related transcription factor 1

ROC: receiver operating characteristic

STAT5: signal transducer and activator of transcription 5

SMD : syndrome myélodisplasique

SMP: syndrome myéloprolifératif

SNP: single nucleotid polymorphisme

t(8;21): translocation (8;21)

TET2: Tet methylcytosine dioxygenase 2

UTR: untranslated region

VE : Vesicule extracellulaire

Glossaire

Adénopathie: est une anomalie au niveau des ganglions lymphatiques. Toutefois, ce terme médical est plus souvent employé pour désigner une adénomégalie, c'est-à-dire un gonflement des ganglions lymphatiques. [1]

Anémie de Fanconie: aplasie médullaire congénitale dont la transmission est autosomique récessive.[2]

AUC: l'aire partielle sous la courbe, donne lieu à un estimateur non paramétrique. [2]

Dyskératose congénitale: syndrome associé avec une leucomélanodermie réticulée, liée au sexe, à prédominance masculine, il est transmis sur le mode autosomique récessif, le diagnostic repose sur la clinique et la mise en vue des mutations du gène DKC1. [2]

Diagnostic: temps de l'acte médicale permettant d'identifier la nature et la cause de l'affection dont un patient est atteint. [2]

Hyperleucocytose: augmentation du nombre de globules blancs dans le sang. [1]

Leucémie aigüe chronique (LMC): variété de leucémie individualisé dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs par un mécanisme moléculaire spécifique, le marqueur chromosomique Philadelphie (PH) est les résultats d'une translocation du proto-oncogène (c-abl) du chromosome 9 avec le chromosome 22 (BCR) résultant la fusion génique BCR/ABL. [2]

La leucopénie: est une diminution du nombre des globules blancs circulants [3]

L'hypertrophie gingivale: congénitale caractérisée par une apparition au moment de la première ou deuxième dentition. L'origine est idiopathique, bien qu'une origine héréditaire soit discutée. On observe une augmentation progressive et volumineuse de la gencive, avec une absence de régression spontanée. [4]

La splénomégalie: est une augmentation anormale du volume de la rate. La rate, située sous le diaphragme, dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, est un organe faisant partie du système immunitaire.[1]

Les atteintes cutanées des leucémies: comprennent les réactions **cutanées** non spécifiques, les infiltrats spécifiques, le plus souvent sous forme de papulonodules qui sont souvent hémorragiques notamment en contexte de thrombocytopénie. Des lésions bulleuses ou ulcérées peuvent s'observer [5].

OS : la survie globale, est la durée à partir de la date de diagnostic ou du début du traitement d'une maladie [2].

Pronostic : prévision faite par le médecin sur l'évolution et aboutissement d'une maladie. [2]

RFS: la durée après la fin de traitement primaire d'un cancer pendant lequel le patient suit sans aucun signe ni symptôme de ce cancer. [2]

ROC: l'aire partielle sous la courbe, est une mesure de la précision des tests de diagnostic. [2]

Syndrome myélodysplasique: ensemble d'affections hématologiques par atteinte de la moelle osseuse, caractérisé par une prolifération et une différenciation anormale des cellules souches, touchant une ou plusieurs lignées myéloïdes, avec apoptose de nombreux précurseurs médullaires rendant l'hématopoïèse inefficace. L'évolution se fait le plus souvent vers le décès par hémorragie ou infection (insuffisance médullaire); parfois elle aboutit à une leucémie. [2]

Syndrome de Down: l'un des troubles génétiques les plus courants, ou le retard mental est associé à des maladies nutritionnelles, elle est causée par le fait d'avoir une trisomie copie de chromosome 21, il existe 3 formes : Trisomie simple 21, Trisomie par translocation et Trisomie mosaïque. [2]

Syndrome de Bloom: maladie génétique rare autosomique et récessive, du gène BLM, présente l'une des meilleures corrélations communes entre instabilité génétique et prédisposition tumorale. [6]

Syndrome de Klinefelter (47, XXY): est dû à une anomalie chromosomique présentant une grande variabilité d'expression avec un signe constant et l'infertilité (FR). [7]

Syndrome de Li-Fraumeni (LFS): est associé par des mutations de la lignée germinale dans le gène TP53 codant pour la protéine P53, un facteur de transcription cellulaire essentielle à la réponse anti-tumorale et au stress cellulaire.[2]

Syndrome myéloprolifératifs: maladie hématologique clonale la plus souvent, d'origine médullaire osseuse. La cellule souche multipotente entraîne la prolifération anormale des cellules accompagnant de différenciation jusqu'aux stades les plus matures. [2]

Liste des Figures

Figure 1 : La leucémie myéloïdes aigue	5
Figure 2 : Répartition de nombres des cas de LAM par année de diagnostic entre 2011 et 2017..	7
Figure 3 : Répartition des patients diagnostiqué sur l'ensemble du territoires selon le genre entre 2011 et 2017.....	7
Figure 4 : Répartition de la population par région (centre,ouest, l'est) du pays entre 2011 et 2017.	8
Figure 5 :Symptôme liée a la leucémie aigue myéloïde.....	10
Figure 6 : Exemples d'anomalies chromosomiques les plus courantes dans les LAM	18
Figure 7 :Schéma de la physiologie de l'hématopoïese	19
Figure 8: Comparaison de l'hématopoïese normale et leucémique	20
Figure 9 :Leucémogenèse selon le modèle de double hit d'après Gilliland et Griffin.....	21
Figure 10: classification fonctionnelle des mutations récurrentes dans les LAM.	23
Figure 11 : Schéma originale adapter résumant la thérapie dans la LAM.	24
Figure 12: Schéma adapté représentant les étapes d'allogreffe chez les patients leucémiques.....	25
Figure 13: Schéma de processus potentiels d'altération de la méthylation de l'ADN dans la LMA.	26
Figure 14 Selon le globale de modification épigénétique	27
Figure 15: Représentation schématique de la région DLK1-DIO3 dans les chromosomes paternels et maternels.	29
Figure 16 : Schéma montrant exemple de mutation épigénétique des LAM. (A) les acteurs de la méthylation des cytosines lors de l'hématopoïese normal, (B) l'impact des différentes mutations dans les hémopathies myéloïde	31
Figure 17: Interaction des micro-ARN avec les grandes voies de l'oncogenèse	33
Figure 18: Biogenèse des micro-ARN.....	34
Figure 19 : Les voies d'exportation possible des micro-ARNs.....	35
Figure 20: Représentation shématique de l'emploi des miRNA en tant que biomarqueurs dans la leucémie , basé sur des aproches invasives et non invasives pour l'analyse de l'expressions.	36
Figure 21: Mécanisme de régulation d'expression des miARN	40
Figure 22: Schéma Résume les micro-ARN les plus importants qui entre dans la régulation épigénétique	41

Figure 23 : Schéma originale montrant les micro-ARN associées à la myélopoïèse normale et leucémique.....	43
Figure 24: Un nouveau modèle de Leucémogénèse intégrant des mécanismes génétiques et épigénétiques et leurs implications clinique(modifier): + : augmentation, - : diminution, x: perturbation	44
Figure 25: Schéma résumant la démarche méthodologique approprié à ces travaux.....	50
Figure 26: Histogramme de l'expression des microARN sériques chez l'adultes atteint de LMA selon le genre.....	54
Figure 27: L'expression des micro-ARN sériques chez l'adulte atteint de LMA selon l'âge.....	55
Figure 28: Histogramme l'expression des micro-ARN sériques chez les enfants atteint de LMA selon le genre.....	57
Figure 29 : Histogramme de l'expression des micros ARN sériques chez les enfants atteints de LMA selon l'âge.....	57
Figure 30:Histogramme de l'expression des micro-ARNs chez les enfants atteint de LAM selon la cytogénétique.....	59
Figure 31: L'expression des micro-ARNs sérique chez l'enfant atteint de LAM selon la cytogénétique.....	60
Figure 32: Diagramme montrant le nombre patients atteint de LAM7 chez l'adulte et l'enfant....	60
Figure 33 :l'expression de mir en relation avec le pronostic et le diagnostic dans la totalité des articles.....	61
Figure 34: L'expression des micro-ARN sériques déterminant le diagnostic et le pronostic des patients atteint de LMA.	62
Figure 35: présentation des micro-RNA sérique parmi les micro-RNA impliqués dans la LMA chez l'adulte et l'enfant, considérés dans cette étude.....	65
Figure 36 : Exemple de mir chez l'adulte comme biomarqueur commun pour plusieurs cancers différents	67
Figure 37: Exemple des mir chez l'enfant comme biomarqueurs commun pour plusieurs cancers différents.....	68
Figure 38: Schéma résumant La régulation de mir-223 dans LMA selon les données des travaux de G. Yu et F. Fazi	70
Figure 39: Schéma résumant La régulation de EV mir-10b dans LMA selon les données des travaux de Z. Fang et al	71
Figure 40: La fusion ETO2-GLIS2 permet l'acquisition de propriétés leucémique	72

Figure 41: Schéma résumant La régulation de mir-381 dans LMA selon les données des travaux de P. Zhang et al	74
Figure 42:Schéma résumant La régulation de mir-370 dans LMA selon les données des travaux de X. Linet al	75
Figure 43:Schéma résumant La régulation de mir-335 dans LMA selon les données des travaux de X. Lin et al.....	76
Figure 44: Effet de l'expression du mir-381 sur la prolifération des cellules dans LAM	77
Figure 45: Diagramme résume le rôle des micro-ARN dans la LAM	78

Liste des tableaux

Tableau 1. Facteurs favorisent la leucémie aiguë.	9
Tableau 2 : Classification des LAM selon le group FAB le groupe FAB.....	11
Tableau 3. Classification des LAM selon l'OMS 2016	14
Tableau 4 .Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire.....	15
Tableau 5. Classification pronostique des LAM en fonction de leur profil cytogénétique et mutationnel.....	16
Tableau 6. Classification cytogénétique pronostique des LAM selon les critères du MRC.....	17
Tableau 7: Valeur diagnostic et pronostic des micro-ARN circulant.....	38
Tableau 8: Les micro-ARN circulants , des marqueurs prédictifs de la réponse et thérapeutique	38
Tableau 9. Corrélation entre altérations génétique et le micro-ARN dans les LAM.....	40
Tableau 10: le rôle des miARN dans la différenciation myéloïdes.....	42
Tableau 11.La totalité des Micro-ARNs sériques étudié;.....	47
Tableau 12: Le matérielle biologique utilisé dans la totalité d'article analysé	48
Tableau 13: Expression des miRNA sérique entre les patients atteint de LAM et les témoins normaux.....	52
Tableau 14.Expression des Micro-ARN sériques en fonction du genre.P.≤0.005	53
Tableau 15: Expression des Micro-ARN sériques par rapport à l'âge. P ≤0.05, NS : Non significative	55
Tableau 16: L'expression des micro-ARN sérique chez l'enfant. P ≤ 0.05 , NS : non significative.	56
Tableau 17: L'expression des micro-ARN sériques selon l'âge chez l'enfant P. ≤ 0.05.....	57
Tableau 18: Expression de micro-ARN sériques selon la cytogénétique chez l'adulte. (P ≤ 0.05)	58
Tableau 19: Expression des microARN sériques selon la cytogénétique chez l'enfant.....	59

Sommaire

Introduction	3
Chapitre I : Rappel bibliographique	4
I La leucémie myéloïdes aiguë.....	5
I.1 Épidémiologie.....	6
I.1.1Données relatives à la population Algérienne.....	6
I.2 Étiologie.....	8
I.3 Symptômes et diagnostique.....	9
I.3.1Cytologie des LAM.....	10
I.3.2Immunologie des LAM.....	15
I.3.3Cytogénétique et biologie moléculaire.....	15
I.4 Physiopathologie de LAM.....	19
I.4.1Hématopoïèse.....	19
I.4.2Hématopoïèse leucémiques.....	20
I.5 La leucémogénèse.....	21
I.6 Traitement de LAM.....	24
I.6.1La thérapie 24	
I.6.2La greffe de la cellule souche hématopoïétique.....	25
II Régulation épigénétique de la transcription.....	26
II.1 Méthylation de l'ADN.....	26
II.2 Modification des histones.....	27
II.3 L'EMPREINTE GÉNOMIQUE.....	28
II.3.1 La région DLK1-DIO3.....	28
II.4 Epigénétique et LAM.....	30
III Les Micro ARN.....	32
III.1 GÉNÉRALITÉS.....	32
III.2 Biogenèse des micro-ARN.....	33
III.3 Micro-ARN circulant.....	35
III.4 Micro ARN et LAM.....	39

IV	MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	46
IV.1	Matériels.....	46
1.1	Matériels non biologique	46
IV.2	Méthode.....	49
	CHAPITRE 3: RÉSULTATS ET DISCUSSION.....	51
V	Résultats.....	51
V.1	Profils d'expression des miRNA dans le sérum/plasma des patients atteints de LMA et les témoins normaux.....	51
V.2	Corrélation entre l' expressions des micro-ARN sérique / plasmatiques et les facteurs clinicopathologiques.....	52
V.2.1	Chez l'adulte.....	53
V.2.2	Chez l'enfant.....	56
V.2.3	Selon la cytogénétique.....	58
V.2.4	Corrélation du nombre de patients atteint de LAM7 chez l'adulte et l'enfant.....	60
V.3	Corrélation entre l'expression sérique des micro-ARN et le diagnostic et pronostique des patients atteints la LMA.....	61
VI	Discussion.....	64
VII	Conclusion.....	79
VIII	ANNEXE.....	80
IX	Références.....	89

Introduction

La leucémie aiguë myéloïde est un groupe de maladie homéopathique hétérogène causée par la transformation cancérigène des cellules progénitrices hématopoïétique[8].

Le dialogue clinicobiologique est indispensable pour le diagnostic, ce dernier nécessite des multiples disciplines de biologie médicale, la cytologie, la cytogénétique et examen immun phénotypique moléculaire.

Le progrès de la science et le développement de la technologie facilite l'identification des anomalies chromosomique fréquentes, qui permet de l'amélioration de connaissance sur la leucémogénèse. Ce processus est régulé par des petits ARN non codant possédant une taille moyenne de 22 nucléotide appelée micro-ARN [9].

L'expression des miRNA est fréquemment dérégulée au cours de la LAM par différents mécanismes, tels que : (i) des altérations du nombre de copies (ii) des changements épigénétiques ; (iii) la localisation du miRNA à proximité d'une région génomique oncogène en raison d'une translocation chromosomique ou d'une surexpression d'un gène codant pour une protéine, (iv) et un ciblage aberrant des régions promotrices des miARN par des facteurs de transcription altérés ou des oncoprotéines.

Dans le cadre du projet de fin d'études, et pour résoudre notre problématique nous avons réalisé une analyse bibliographique de 20 articles scientifiques afin de déterminer le rôle des micro-ARN dans la leucémogénèse et comme biomarqueurs invasif circulants de cette maladie.

Nous avons pour objectifs de :

- ✓ Répertoire les miARN différentiellement exprimés dans la LMA.
- ✓ Connaître leurs rôles dans la pathogenèse de la LMA.
- ✓ Déterminer leur utilisation potentielle comme biomarqueurs de la maladie pour le diagnostic et le pronostic et comme cibles thérapeutiques.

Chapitre I : Rappel bibliographique

I La leucémie myéloïdes aiguë

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une tumeur maligne hématologique hétérogène qui se caractérise par une prolifération incontrôlée de cellules myéloïdes immatures « blastes », au même temps qu'un arrêt de leurs processus de différenciation. Cela mène à une diminution de la production de cellules hématopoïétiques normales et à des complications liées à une hématopoïèse inefficace. Le caractère aigu de cette hémopathie défini par le pouvoir évolutif rapide des symptômes et des signes biologiques[10] [11].

L'hétérogénéité de la LAM repose sur les multiples anomalies chromosomiques qui influencent sur l'impact du phénotype[11].

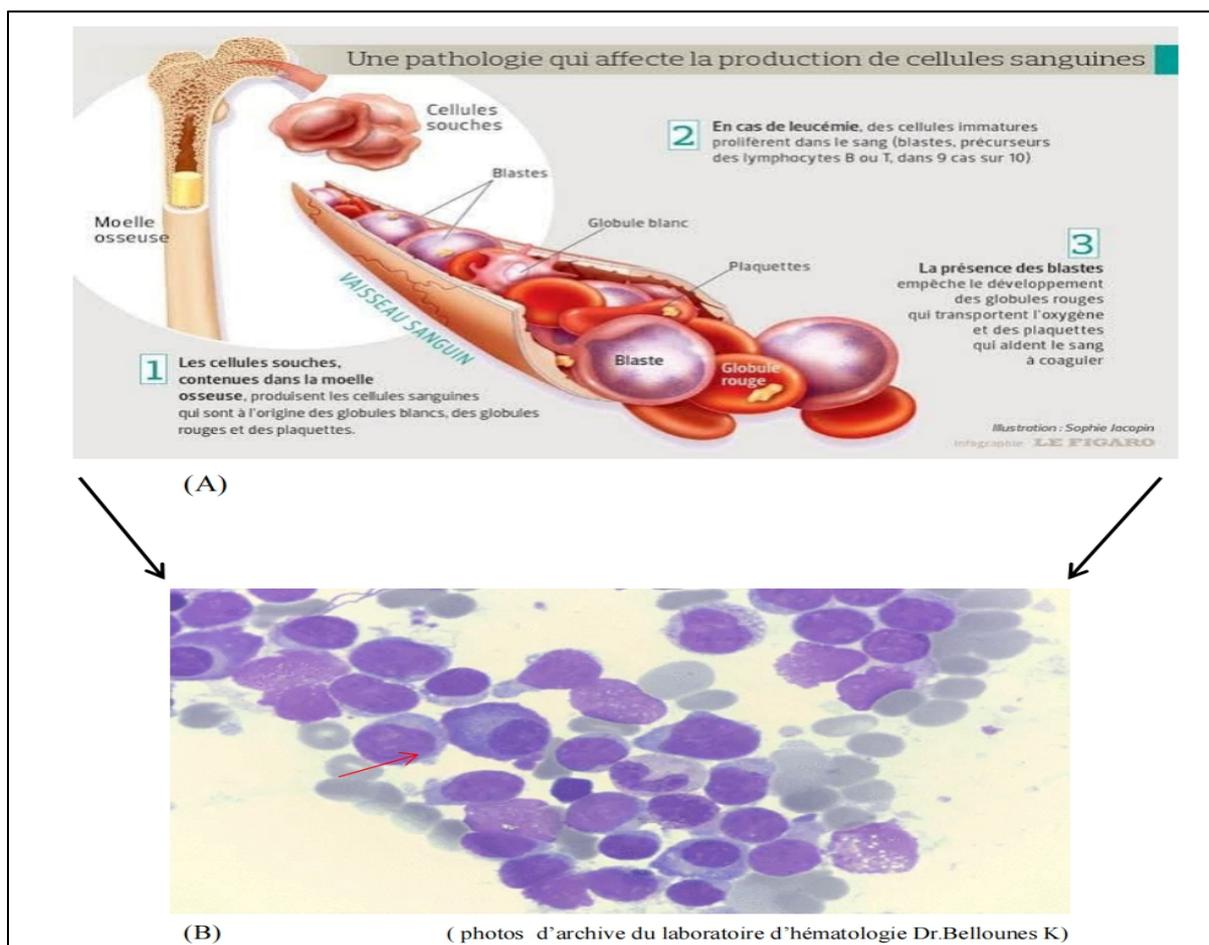


Figure 1 : La leucémie myéloïdes aiguë [12]

A: Schéma du mécanisme de la leucémie,

B: frottis sanguin, d'un patient atteint de LMA, la flèche indique la cellule blastiques.

I.1 Épidémiologie

Les leucémies aiguës sont des hémopathies malignes rares représentant entre 10 et 15% des pathologies rares et 1% de l'ensemble des cancers selon les données de groupe européen RARE Care [13].

Ils sont le 18^e cancer le plus courant chez l'homme et le 17^e chez la femme dont [13] :

- 2,8 hommes sur 100 000 habitants/an (**28% des leucémies**).

- 2,5 femmes sur 100 000 habitants/ an (**25% des leucémies**).

Les LAM, tous types confondus, ont une un taux d'incidence brute de 4,7 / 100 000 h / an selon les données du réseau FRANCIM [13].

La leucémie aiguë myéloïdes est nettement fréquente chez les adultes (75 à 80%) par rapport à chez l'enfant dont l'incidence est en constante d'augmentation [13].

L'âge médian d'apparition était de 63 ans. À l'exception des formes présentant des anomalies cytogénétiques, en particulier la LAM promyélocytaire, son taux de survie à 5 ans est d'environ 60 %, tandis que la LAM est inférieur à 20 % [13].

I.1.1 Données relatives à la population Algérienne

Selon la revue algérienne d'hématologie, les leucémies aiguës chez l'adulte sont dominées par les LAM dont l'incidence évaluée en 2010 est de 0,91/100.000 habitants avec un âge médian au diagnostic de 44 ans, celle des LAL est de 0,47/100.000 habitants avec un âge médian au diagnostic de 35 ans. [14]

Entre la période entre 2011 et 2017, un formulaire d'enquête a été adressé à tous les services d'hématologie des 21 centres participant au groupe d'étude algérien sur la LAM (A.AMLSG), 2 231 patients ont été examinés dans une période allant de 2011 à 2017 (Figure2) [15].

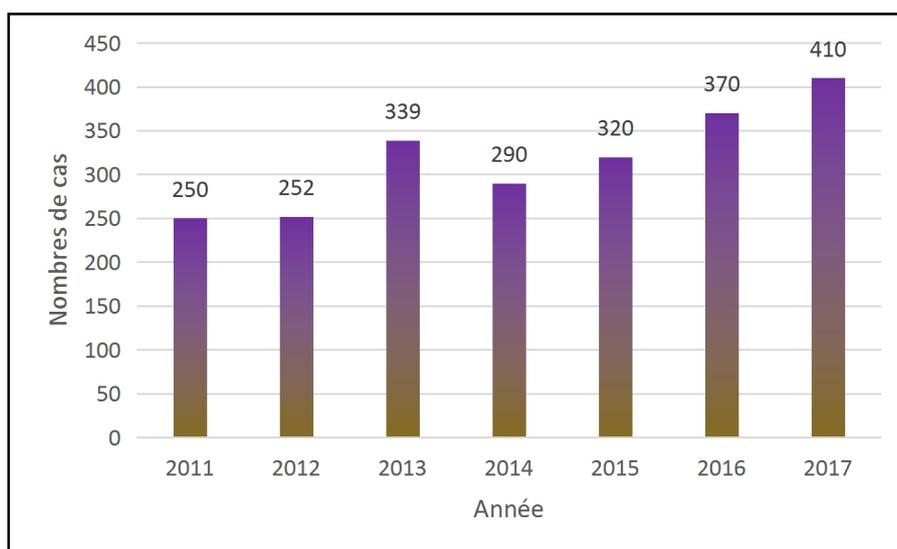


Figure 2 : Répartition de nombres des cas de LAM par année de diagnostic entre 2011 et 2017.[15]

Sur les 2 231 patients, 1059 (47 %) sont des femmes et 1 172 (53 %) des hommes, avec une moyenne de 318,7 cas par an pour l'ensemble du territoire[15].

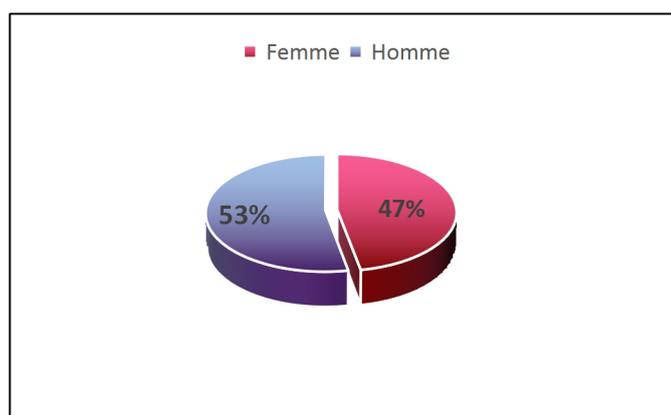


Figure 3 : Répartition des patients diagnostiqué sur l'ensemble du territoires selon le genre entre 2011 et 2017. [15]

La répartition des patients en fonction de leur lieu de résidence montre que la ville d'Alger présente la fréquence la plus élevée avec 12,9 %. Globalement : 28 %: l'ouest; 43%: le centre; 29%: l'est[15].

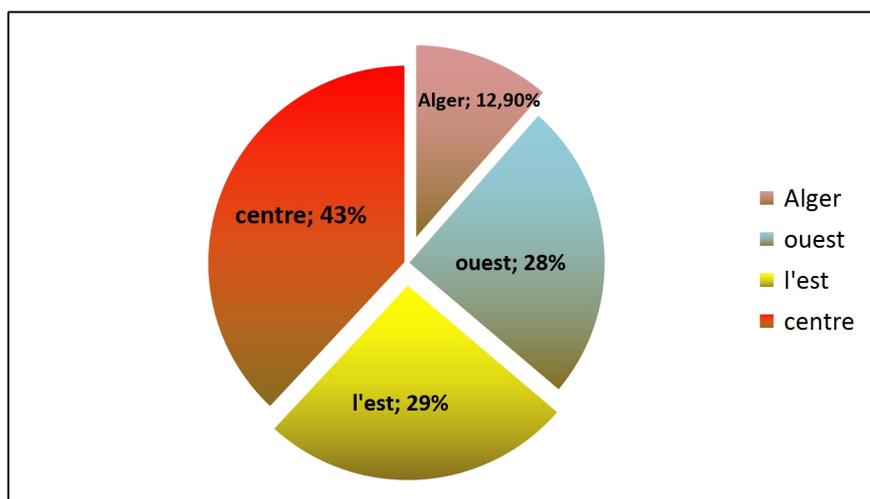


Figure 4 : Répartition de la population par région (centre, ouest, l'est) du pays entre 2011 et 2017. [15]

L'incidence annuelle brute pour 100 000 habitants a continué de croître, passant de 0,94 en 2011 à 1,39 en 2017[15].

L'incidence par âge variait de 0,72 pour les âges de 15 à 20 ans, avec une tendance à une augmentation continue du taux, et une forte augmentation à 2,44 après l'âge de 60 ans, pour atteindre le taux le plus élevé de 2,63 après l'âge de 80 ans[15].

L'augmentation générale du nombre de patients atteints de LAM diagnostiqués à l'échelle nationale au cours des sept dernières années indique un grand besoin de moyen supplémentaires pour les systèmes de santé, y compris des stratégies thérapeutiques curatives et intensives telles que des installations de greffe de cellules souches, afin d'optimiser les résultats, et d'autre teste médicaux afin d'optimiser un meilleur diagnostic et pronostic [15].

I.2 Étiologie

En grande majorité, les leucémies aiguës n'ont pas de cause ou de facteur déclenchant connu et surviennent chez des individus auparavant en bonne santé. Certains facteurs de risque ont été identifiés, représenter dans le tableau suivant :

Tableau 1. Facteurs favorisent la leucémie aiguë. [16]

Facteurs constitutionnels	Facteurs acquis	Facteurs environnementaux
Déficits congénitaux Trisomie 21 Neurofibromatose	Syndromes myéloprolifératifs Syndromes myélodysplasiques	Médicaments cytotoxiques Alkylants Inhibiteurs de la topo-isomérase II
Instabilité chromosomique Syndrome de Bloom Maladie de Fanconi Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner	Hémoglobinurie paroxystique nocturne Autres néoplasies Myélome multiple Maladie de Hodgkin Lymphome malin non Hodgkinien Cancer du sein Cancer de l’ovaire	Radiothérapie Solvants organiques Benzène Agents physiques Radiations ionisantes Radon Radiations non ionisantes : champs électro-magnétiques
Déficit immunitaire Syndrome de Wiskott-Aldrich Ataxie télangiectasie	Virus HTLV1	Pesticides
Antécédents familiaux Présence d’un jumeau leucémique		

I.3 Symptômes et diagnostique

La leucémie aiguë peut causer des signes et des symptômes semblables à ceux de la grippe. Ils apparaissent soudainement en quelques jours ou en quelques semaines, se dévisse en deux catégories : les symptômes liés à l’envahissement de la moelle osseuse et à l’insuffisance médullaire qui en découle (infections, anémie, saignements, etc.), et dans autre qui sont liés au syndrome tumoral (l’hypertrophie gingivale, splénomégalie, atteinte cutanée (leucémide), adénopathies, etc.) [17]

Les critères diagnostiques reposent sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie (enzymes actives dans le cytoplasme cellulaire donnant une coloration spécifique), la

présentation clinique, l'immunophénotype des blastes par cytométrie de flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires. [18]

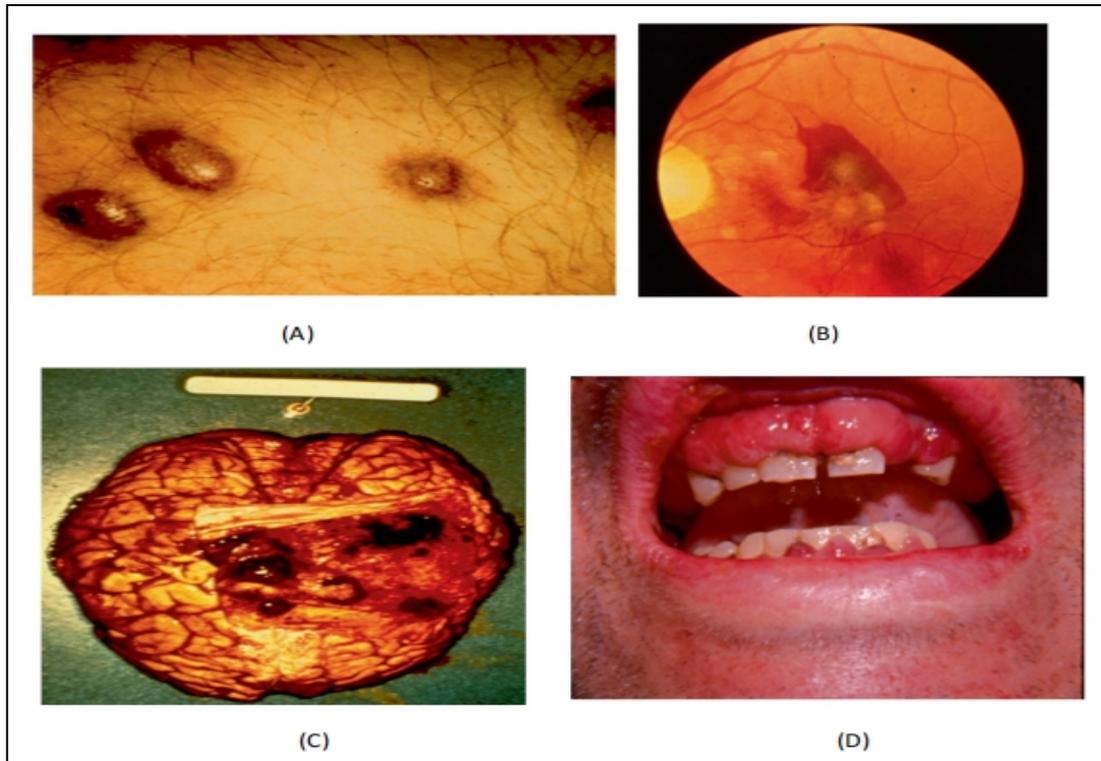


Figure 5 :Symptôme liée a la leucémie aigüe myéloïde.[17]

Cette Figure représente les symptômes liée à la leucémie myéloïde aigüe : **(A)** Leucémie cutis chez un patient avec le sous-type FAB « M4 » de la LAM, **(B)** Hémorragie du fond de l'œil chez un patient atteint de LAM et souffrant de thrombocytopénie, **(C)** Un sarcome granulo-cytaire provenant de la dure-mère du cerveau chez un patient atteint de LAM de sous-type FAB «M2» avec un caryotype t(8;21), **(D)** Hypertrophie gingivale chez un patient atteint d'une LAM de sous-type FAB M5 . [17]

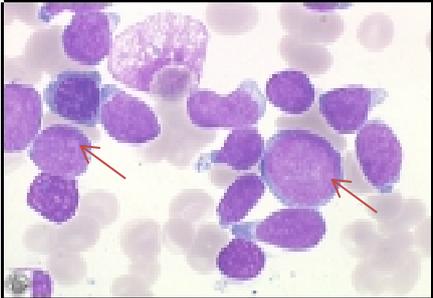
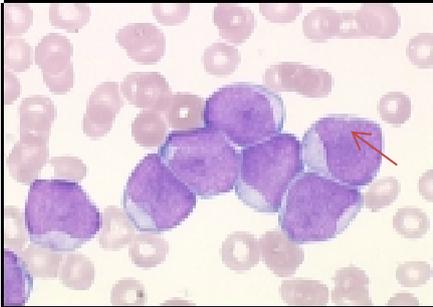
1.3.1 Cytologie des LAM

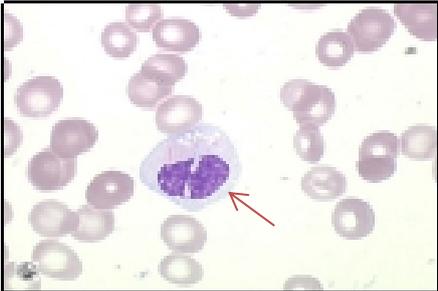
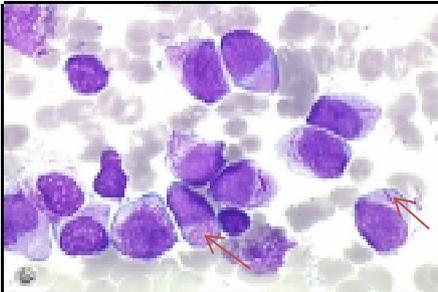
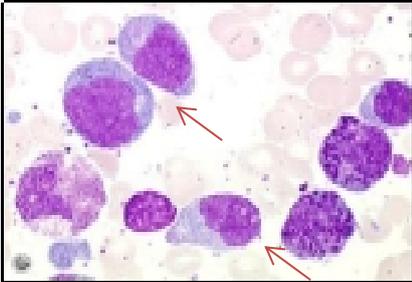
Le myélogramme permet de faire l'examen cytologique de la moelle osseuse, et d'affirmer le diagnostic et de classer la leucémie, réaliser à partir des frottis médullaires est obtenus par une ponction de moelle osseuse au niveau du sternum du patient après étalement au lit du malade et coloration au May-Grünwald-Giemsa.[19]

La méthode la plus courante de la classification utilisée a été déterminé par le groupe French-American-British (FAB) (Tableau 2) par l'identification de huit sous type distinct de LAM, sont différent selon le stade de différenciation des cellules leucémiques, repose sur l'apparence morphologique des blastes et des marquages cytochimique (ex : Myélopéroxydase). [19]

La classification a été mise à jour en 2008 après en 2016 par l'OMS (Tableau 3), cette approche prend en compte la caractérisation génétique, par le quelle elle sera utile pour déterminer le pronostic et le traitement optimale. Cette classification OMS complète de manière systématique la classification FAB. [19]

Tableau 2 : Classification des LAM selon le group FAB le groupe FAB (originale) [20] [11]

Sous types de FAB	Caractéristiques	Observation microscopique (Coloration MGG)
<p>LAM0</p> <p>Leucémie myéloblastique aiguë à différenciation minimale (3 %)</p>	<p>Myéloblastes > 90% cytoplasme de basophilie variable est dépourvu de granulation ou de corps d'Auer.</p> <p>- Cytochimie MPO négative.</p>	 <p>Blastes non différenciés</p>
<p>²</p> <p>LAM1</p> <p>Leucémie myéloblastique aiguë peu ou pas de maturation (15-20%)</p>	<p>Myéloblastes > 90% avec quelques granulations azurophiles et/ou un corps d'Auer ou les deux.</p> <p>- Cytochimie MPO positive.</p>	 <p>Blastes sanguins</p>

<p>LAM2</p> <p>Leucémie myéloblastique avec maturation</p> <p>(25-30%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Myéloblastes > 20% avec granulations et souvent un corps d'Auer volumineux, persistance d'une lignée granulocytaire. - Anomalies cytogénétiques récurrentes t(8;21). 	 <p>LAM avec t (8;21) ! présence d'un corps d'Auer dans un neutrophile (sang)</p>
<p>LAM 3</p> <p>Leucémie promyélocytaire</p> <p>(5-10%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Blastes hyper granuleux, contenant de très nombreux corps d'Auer. - Cytochimie MPO fortement positive dans tous les blastes. - Anomalie récurrente t(15;17). 	 <p>Plusieurs blastes contenant de nombreux (fagots) corps d'Auer.</p>
<p>LAM 4</p> <p>Leucémie myélomonocytaire</p> <p>(20%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec monocyte sanguine > 5 G/L. - Anomalies (si elle est présente) cytogénétiques récurrentes, inversion ou translocation du chromosome 16 avec éosinophiles anormaux. 	 <p>LA myélomonocytaire avec inv. (16) (moelle)</p>

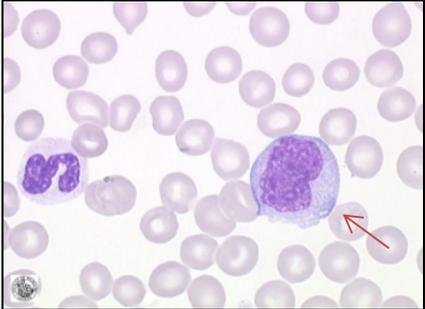
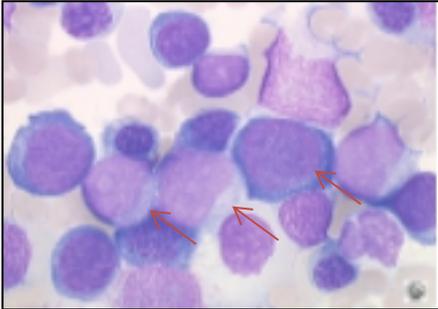
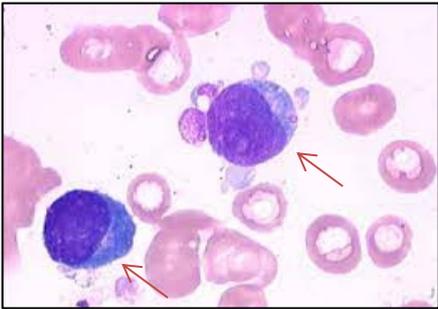
<p>LAM 5</p> <p>Leucémie aiguë monoblastique</p> <p>(2–9%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LAM5a: peu de maturation (> 80% de monoblastes). - LAM5b: maturation (< 80% de monoblastes). - MPO est négative ou légèrement positive en grains dispersés. - Anomalies cytogénétiques récurrentes t (9 ; 11) ; t (8 ; 16). 	 <p>LAM 5</p>
<p>LAM 6</p> <p>Érythroleucémie</p> <p>(3-5%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Erythroblastes > 50% - Myéloblastes > 20% <p>sur un décompte excluant les érythroblastes et les lymphocytes.</p>	 <p>Trois blastes et des érythroblastes à divers stades de différenciation</p>
<p>LAM 7</p> <p>Leucémie aiguë mégacaryocytaire</p> <p>(3-12%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Blastos mégacaryocytaire (> 20 %) - Anomalies cytogénétiques récurrentes t (1;22)(p13;q13) - Cytochimie MPO négative. 	

Tableau 3. Classification des LAM selon l'OMS 2016 [21]

<p>LAM avec anomalies génétiques récurrentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1 - LA promyélocytaire avec PML - RARA - LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11 - LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL) - LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214 - LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM - LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1 - LAM avec mutation NPM1 - LAM avec mutation bi-allélique CEBPA - LAM avec BCR-ABL1 -LAM avec mutation RUNX1
<p>LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies</p>	
<p>Néoplasies myéloïdes post chimiothérapie</p>	<p>LAM ou syndrome myélodysplasique</p>
<p>LAM sans autre spécification (NOS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LA myéloblastique avec différenciation minimale - LA myéloblastique sans maturation - LA myéloblastique avec maturation - LA myélomonocytaire - LA monoblastique / monocytaire - LA érythroïde pure (ancienne érythroleucémie ou FAB M6) - LA mégacaryoblastique - LA myéloblastique à composante basophile - LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)
<p>Sarcome granulo-cytaire</p>	
<p>Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction leucémoïde transitoire - LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle
<p>Leucémies aiguës de lignée ambiguë</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Leucémie aiguë indifférenciée -Leucémie aiguë de lignée mixte (LALM) avec t(9;22)(q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1 - LALM avec t(v;11q23.3); réarrangement de KMT2A - LALM B/myéloïde, NOS - LALM, T/myéloïde, NOS

1.3.2 Immunologie des LAM

L'immunophénotypage est devenu une étape incontournable du diagnostic des leucémies aiguës, complément indispensable de l'examen morphologique des cellules au microscope. Il permet de confirmer la lignée cellulaire engagée dans le processus leucémique, de préciser le stade de blocage des blastes dans leur différenciation (Tableau 3).[22]

Tableau 4 .Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire.[22]

Lignée	Marqueurs
Lignée myéloïde	MPO ; CD33 et CD13, CD117, CD15, CD65
Lignée lymphoïde B	CD19, CD20, CD79a cytoplasmique et CD22
Lignée lymphoïde T	CD3 cytoplasmique et TCR à la surface (récepteur cellules T)
Marqueurs mégacaryocytaires	CD61, CD41 (CD42b)
Marqueurs monocytaires	CD14,CD11b, CD64, CD36
Marqueurs précurseurs hématopoïétiques	CD34, HLA-DR, TdT, CD45 (faible)

1.3.3 Cytogénétique et biologie moléculaire

Les méthodes cytogénétiques (analyse complète du caryotype) et les techniques moléculaires d'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) sont maintenant intégrées dans le panel d'analyses indispensables au diagnostic de la leucémie aiguë [23].

Le but de cet examen est de détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques qui permettent de définir le type de leucémie et ont par ailleurs l'intérêt d'être des facteurs pronostiques, indispensables aux choix thérapeutiques [24].

Aujourd'hui, les deux classifications génétiques les plus utilisées sont la classification ELN (Tableau 5) , qui prend en compte les données de biologie moléculaire dans les caryotypes normaux et la classification MRC révisée en 2010 (Tableau 6) [25].

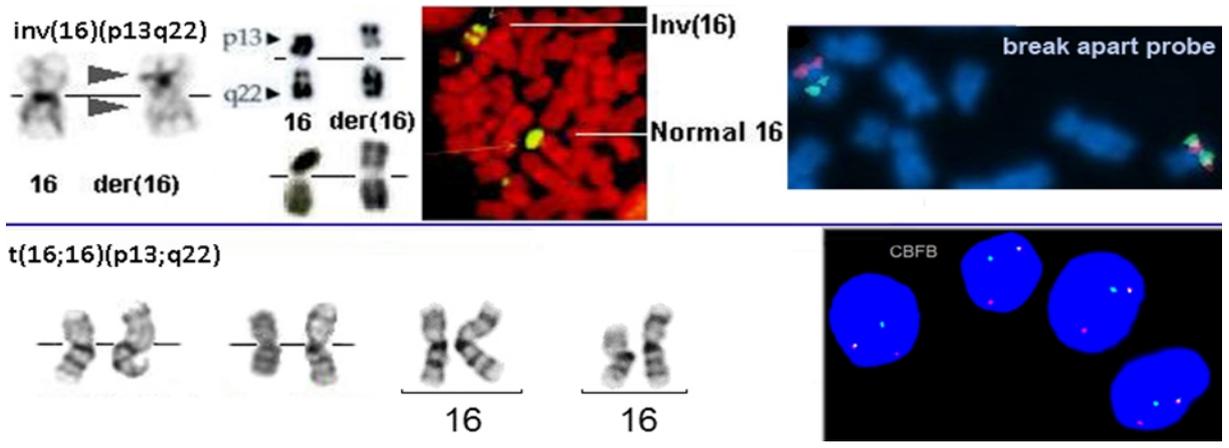
Tableau 5. Classification pronostique des LAM en fonction de leur profil cytogénétique et mutationnel.[26]

Catégorie de risque	Anomalie (cyto)génétique
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 muté sans FLT3-ITD ou avec FLT3-ITD low [†] Mutation biallélique de CEBPA
Intermédiaire	NPM1 muté et FLT3-ITD high [†] NPM1 sauvage sans FLT3-ITD ou avec FLT3-ITD low [†] (sans lésions génétiques défavorables) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A [‡] Anomalies cytogénétiques non classifiées comme favorables ou adverses
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); réarrangement de KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p) Caryotype complexe§, caryotype monosomique NPM1 sauvage et FLT3-ITD high [†] RUNX1 muté [¶] ASXL1 muté [¶] TP53 muté [#]

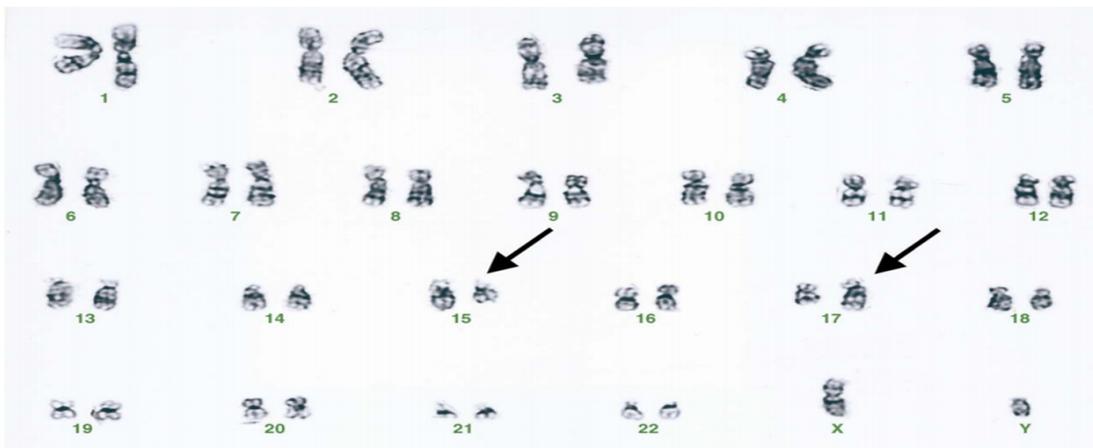
Tableau 6. Classification cytogénétique pronostique des LAM selon les critères du MRC.[27]

Groupe pronostique	Anomalies chromosomiques
Favorable	t(15;17)(q22;q21) t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13q22) ;CBFB-MYH11
Intermédiaire	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable	anomalie 3q [sauf t(3;5)(q21~25;q31~35)] inv(3)(q21q23.2) ou t(3;3)(q21q23.2) add(5q), del(5q), -5 -7, add(7q)/del(7q) t(6;11)(q27;q23) t(10;11)(p11~p13;q23) t(11q23)/MLL [sauf t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13) t(9;22)(q34;q11) -17/anomalie 17p Caryotype complexe (≥ 4 anomalies indépendantes)

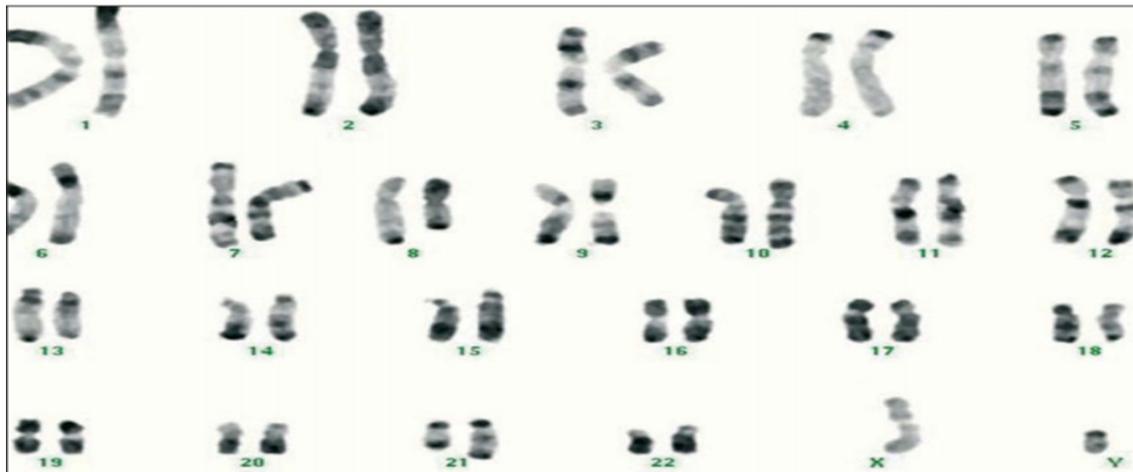
Les techniques de la biologie moléculaire sont caractérisée par une grande sensibilité, ce qui permet d'identifié les anomalies génétiques récurrente dans LAM, dont on observe principalement : inv16, t (8 ,21) et t(15,17) liée à la LAP.



(A)



(B)



(C)

Figure 6 : Exemples d'anomalies chromosomiques les plus courantes dans les LAM .[28]

La figure suivante représente les anomalies chromosomiques récurrentes dans la LAM: **(A)** l'inversion de chromosome 16, **(B)** Translocation de chromosome 15et 17 (LAP), **(C)** translocation des chromosomes 8 et 21[28].

I.4 Physiopathologie de LAM

I.4.1 Hématopoïèse

L'hématopoïèse normale a une organisation hiérarchique pyramidale au sommet de laquelle se trouvent les cellules souches hématopoïétiques (CSH), capables d'autorenouveaulement et de différenciation, ces derniers sont régulées par un ensemble de protéines principales de l'hématopoïèse pouvant être classées en deux groupe : les cytokines et leurs récepteurs et les facteurs de transcriptions (Figure 7). [29]

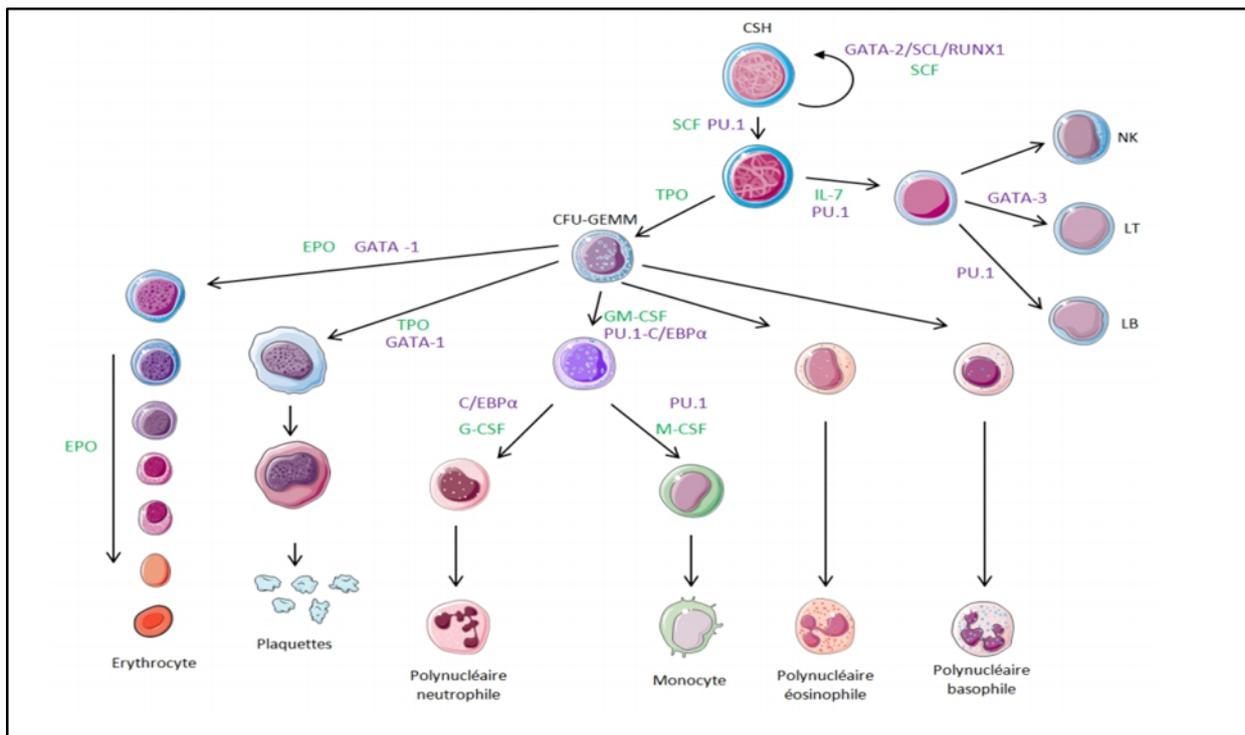


Figure 7 :Schéma de la physiologie de l'hématopoïèse .[30]

1.4.2 Hématopoïèse leucémiques

La LAM est due à un dérèglement de l'hématopoïèse où une apparition de mutations et avec des aberrations chromosomiques dans les CSH ou les cellules progénitrices myéloïdes vont engendrer à l'apparition des cellules souches leucémiques (CSL) puis seront engagés dans la voie myéloïdes mais incapables de se différencier complètement. Ces derniers ont un potentiel de prolifération particulièrement élevé, ce qui aboutit à une concentration de cellules myéloïdes leucémiques immatures, appelées blastes leucémiques dans la moelle osseuse et le sang (Figure 8). [29][31]

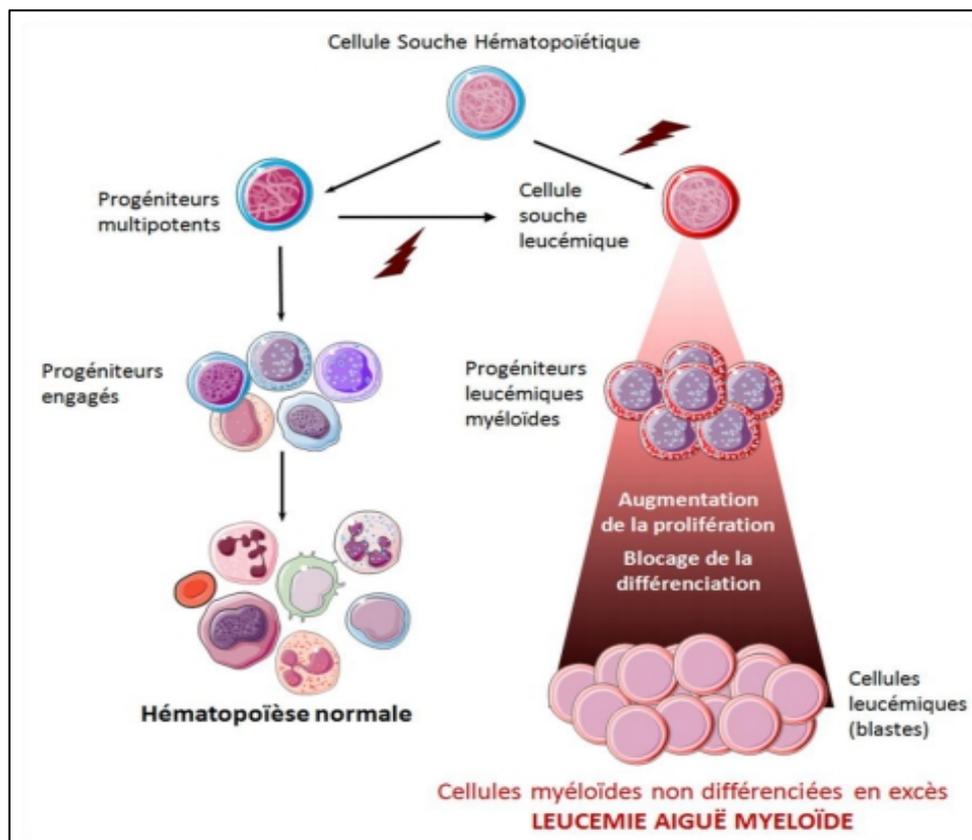


Figure 8: Comparaison de l'hématopoïèse normale et leucémique [30].

Des événements mutagènes (éclairs sur le schéma) affectant la CSH ou les progéniteurs sont à l'origine d'une hématopoïèse anormale donnant lieu à l'accumulation de cellules leucémiques dans la moelle et le sang. [30].

1.5 La leucémogénèse

Le premier modèle, appelé modèle du "double hit", proposé par Gilliland et Griffin en 2002, montrait que l'apparition de la leucémie ne nécessitait que deux mutations « drivers », c'est-à-dire celles qui provoquent la maladie[32]. Ces mutations génétiques ont été classées en deux catégories, résumées dans la figure ci-dessous (Figure 9).

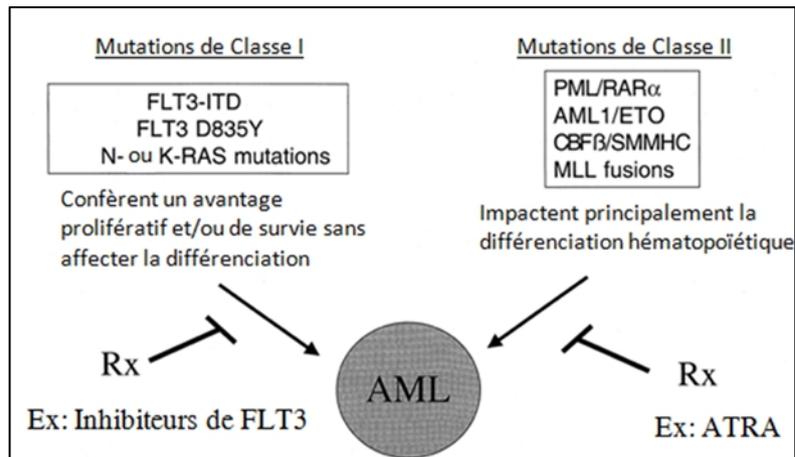


Figure 9 :Leucémogénèse selon le modèle de double hit d'après Gilliland et Griffin.[32]

Elle s'effectue par des altérations des mutations génétiques ont distingué 8 classes fonctionnelles résumées dans la figure si dessous et représentée dans la Figure10. [33]

1. Les mutations dans les gènes codant pour des protéines des voies de signalisation (*FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *JAK2*) dite mutation de classe I, confèrent un avantage en termes de prolifération et/ou de survie aux progéniteurs (1). [33]
2. Les mutations ou les réarrangements des gènes codant pour des facteurs de transcription myéloïdes (*RUNX1*, *CEBPA*, *RUNX1-RUNX1T1*,...) dite mutation de classe II présentée dans le, entraînent un blocage de la différenciation myéloïdes (2).[33]
3. Le gène *NPM1* ou nucléophosmine code pour une phosphoprotéine nucléaire multifonctionnelle, dont les mutations altèrent le transport nucléo-cytoplasmique et ses fonctions nucléaires (régulation transcriptionnelle notamment)(3). [33]

4. Des mutations dans les gènes régulant la méthylation de l'ADN sont également décrites (*DNMT3A, IDH1/2, TET2*) (4). [33]
5. Les mutations des gènes modulant le remodelage chromatinien (*ASXL1, EZH2, KMT2A*) sont responsables de perturbation des modifications post-traductionnelles(5). [33]
6. Les mutations des gènes du spliceosome (*SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2*) altèrent le processus d'épissage des ARN pré-messagers(6). [33]
7. Les mutations dans les gènes du complexe de la cohésine (*STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3*) altèrent la ségrégation des chromosomes lors de la division cellulaire et la régulation transcriptionnelle(7). [33]
8. Les mutations des suppresseurs de tumeur (tels que TP53) dérèglent la voie de signalisation des dommages de l'ADN (8)(voire la figure 10).[33]

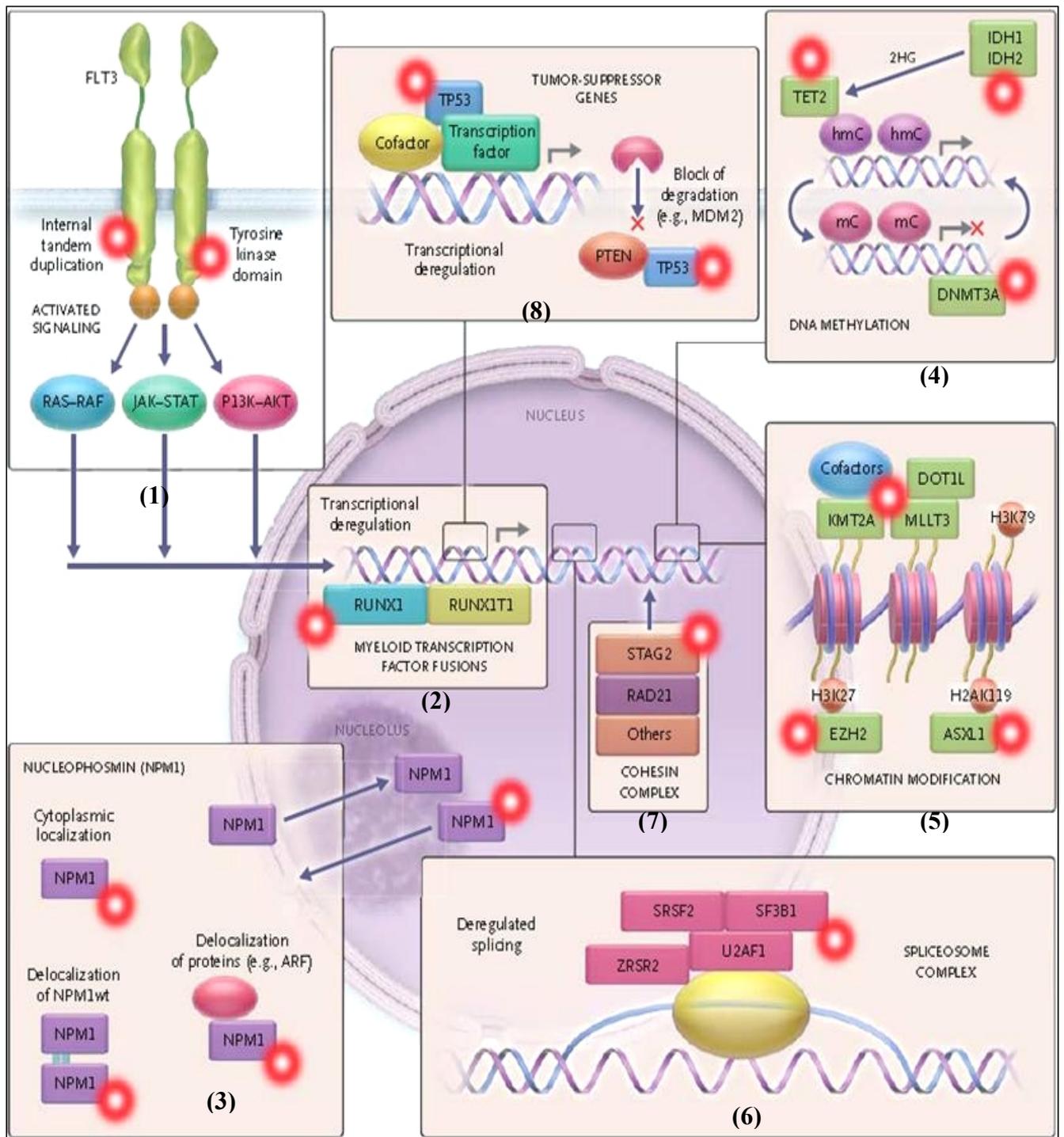


Figure 10: classification fonctionnelle des mutations récurrentes dans les LAM. [33]

1.6 Traitement de LAM

1.6.1 La thérapie

Les patients atteints de leucémie aigüe myéloïde ils ont traité par le traitement standard c'est la chimiothérapie intensive, à base d'anthracycline et de cytarabine (+ATRA : acide tout transrétinoïque dans les LAP) (Figure 11). La transplantation allogénique de CSH en CR1 n'est pas conseillée en cas de LAM pédiatrique avec des facteurs de risque favorables. [34] [35]

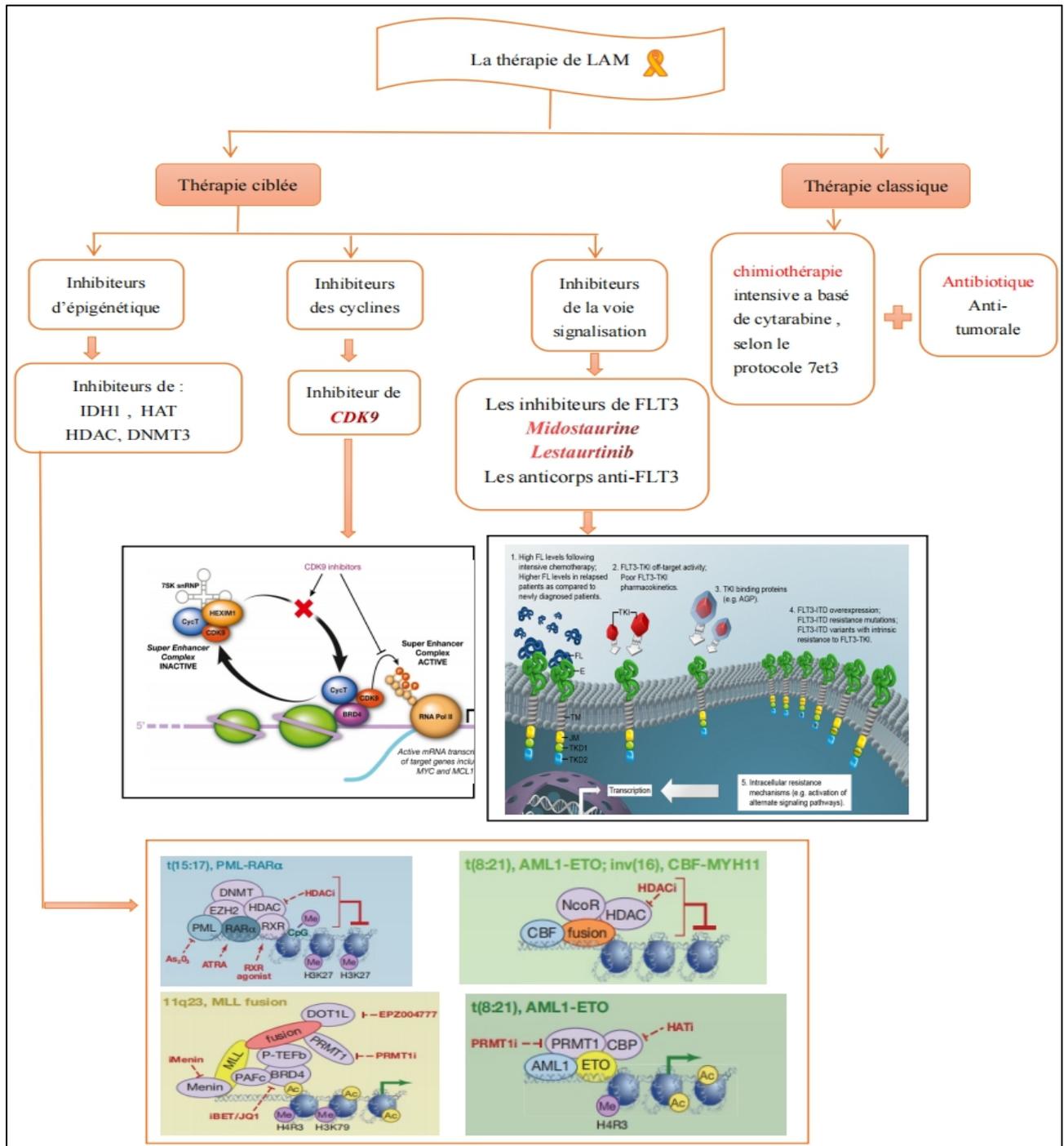


Figure 11 : Schéma originale adapter résumant la thérapie dans la LAM. [36] [37]

1.6.2 La greffe de la cellule souche hématopoïétique

Chez certaines personnes atteintes de Leucémie myéloïde aigüe auront une greffe de la CSH qui sont utilisés pour remplacer les cellules endommagées à cause de la chimio ou la radiothérapie à une forte dose. Dans le cas de transplantation allogénique, les CSH sont extraites sur un donneur et transmises au receveur, la compatibilité du donneur et du receveur est identifiée par le processus de typage des Antigènes d'histocompatibilité (HLA) (Figure 12). [34]

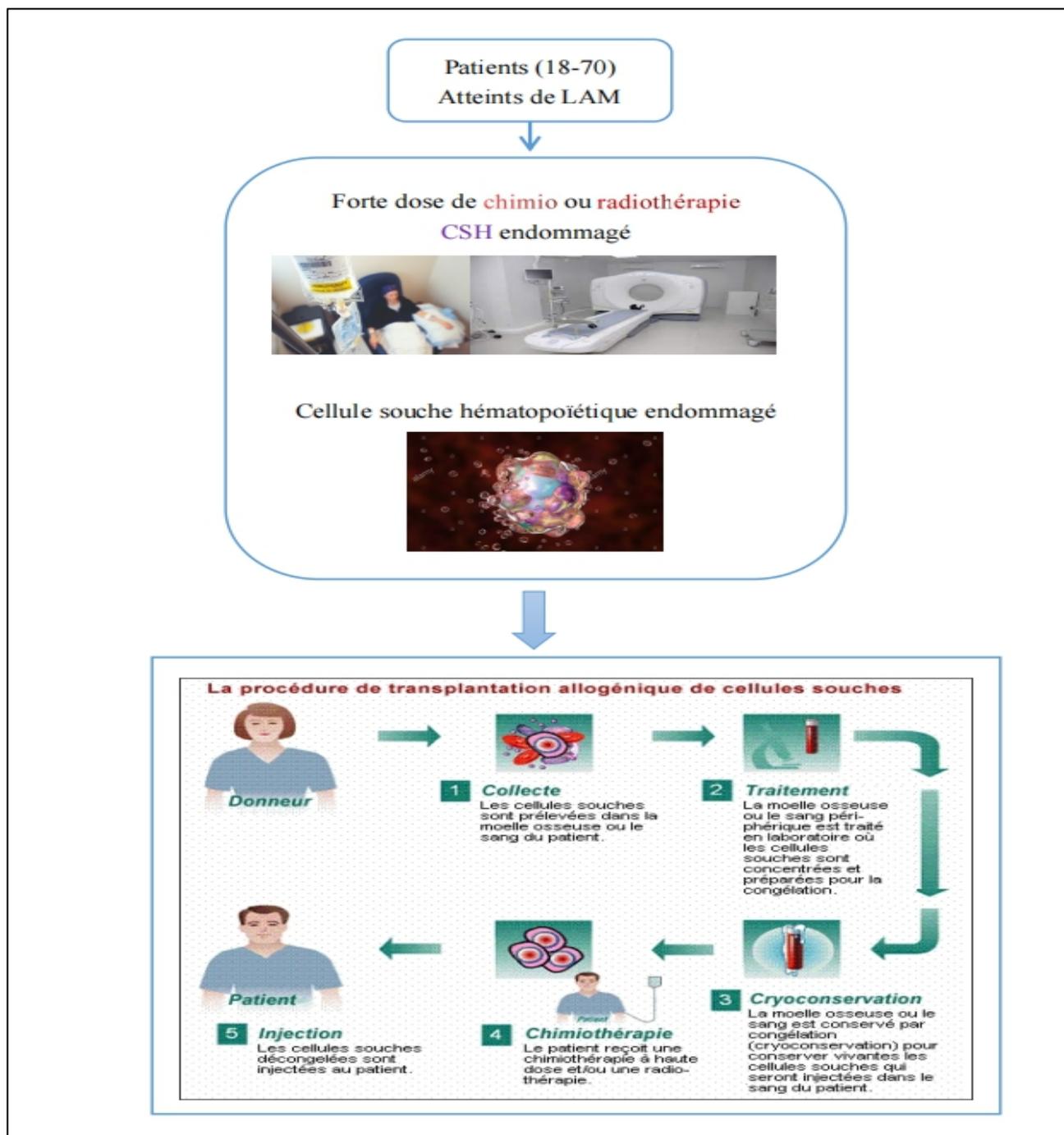


Figure 12: Schéma adapté représentant les étapes d'allogreffe chez les patients leucémiques.[38]

II Régulation épigénétique de la transcription

La régulation épigénétique est cruciale dans le développement des organismes et la stabilité des facteurs épigénétiques est essentielle pour le maintien de fonctions spécifiques des tissus et des différents types de cellules [39]. Il est donc évident que la régulation épigénétique des gènes est globalement caractérisée par un haut degré d'intégrité et de stabilité [39]. Il existe trois principaux mécanismes de régulation épigénétique [40] :

- Méthylation de l'ADN au niveau de la cytosine.
- Modifications des histones au niveau de leur queue.
- L'empreinte génomique.

II.1 Méthylation de l'ADN

La mise en place de la cytosine méthylée joue un rôle primordial dans la différenciation cellulaire ou l'inactivation du chromosome X chez la femme [41]. On retrouve dans les cellules cancéreuses et en particulier les cellules leucémiques, une hypo méthylation globale de l'ADN. Tout fois l'expression de nombreux gènes suppresseur de tumeur qui peuvent être inhibées par l'hyper méthylation de la séquence de leur promoteur [40] .

L'hyperméthylation de l'ADN des îlots CpG au niveau des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs pourrait être liée au recrutement de l'activité DNMT par les produits de translocation chimériques. la DNMT3A réduit l'activité de l'ADN méthyltransférase suggère une implication directe dans l'hypométhylation globale de l'ADN. [42]

Ce pendant les premiers rapports sur les mutations de la DNMT3A n'ont pas permis d'établir un lien entre la DNMT et l'hypométhylation de l'ADN chez les patients atteints de LMA présentant des mutations de la DNMT3A, alors cette recherche n' nécessite d' autre analyse nécessaires pour étayer la relation entre la méthylation de l'ADN et les mutations de la DNMT3A (**Figure13**)[42].

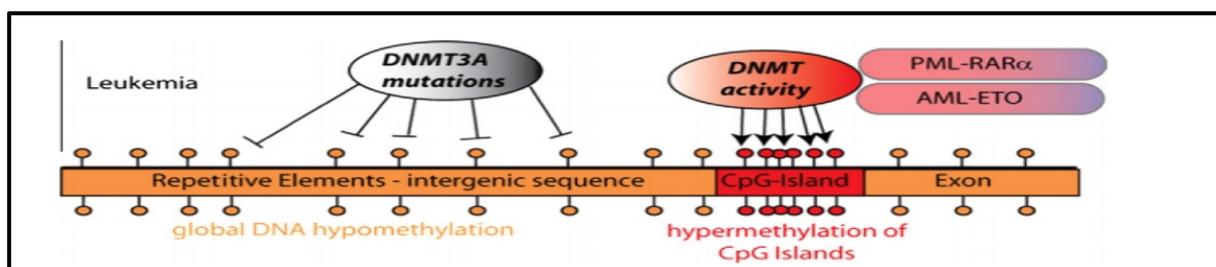


Figure 13: Schéma de processus potentiels d'altération de la méthylation de l'ADN dans la LMA.[42]

II.2 Modification des histones

Le nucléosome est l'unité de base de la chromatine et la cible principale des processus de régulation épigénétique, à la fois au niveau de leur composition que leur arrangement [43]. Le nucléosome est constitué d'ADN spiralée en deux tours autour d'un octamère d'histone composée de deux sous-unité de chacune des histones suivantes : H2A, H2B, H3, H4 .La liaison entre le noyau du nucléosome et l'histone H1 augmente la compaction de l'ADN [39].

Les modifications des histones, qui consistent essentiellement en l'acétylation, la méthylation et la phosphorylation, sont des éléments importants dans la régulation transcriptionnelle. Les protéines qui interviennent dans ces modifications sont souvent liées au complexe qui régule la méthylation de l'ADN [43].

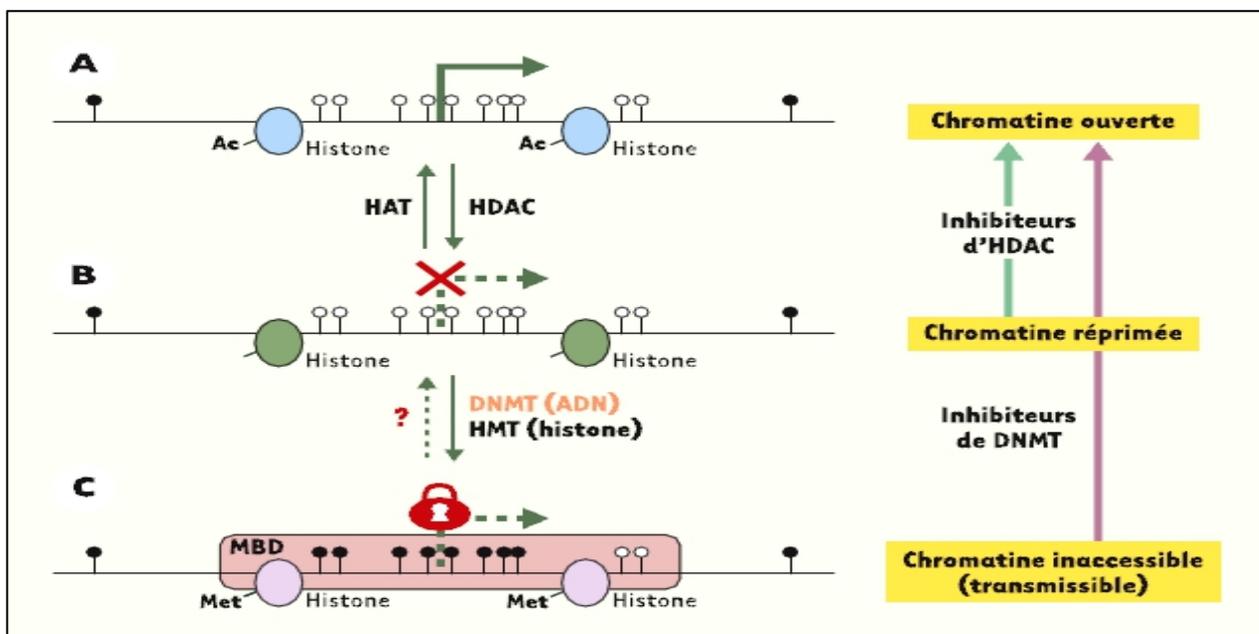


Figure 14 Selon le globale de modification épigénétique [43].

Les modifications épigénétiques des histones se fait grâce à une série d'étapes étroitement dépendante, cela permet de passer d'une chromatine active (A) sur le plan transcriptionnelle vers une chromatine fermer (répression de transcription) (B) en premier de façon réversible (acétylation / déacétylation) puis de façon plus stable (méthylation). Néanmoins, l'extinction génique transmissible lors de la mitose/ou de la méiose est résultat d'un «verrouillage» (C) (Figure 14). [43]

II.3 L'EMPREINTE GÉNOMIQUE

L'empreinte génomique parentale est un mécanisme fondamental de développement chez les mammifères, qui permet à certains d'entre eux de réprimer certains loci pour l'un des deux allèles, cette répression est fonction de l'origine parentale, donc les gènes soumis à cette empreinte sont différents des autres gènes, car au maximum on a un seul des deux allèles est exprimé dans les cellules somatiques, ils sont souvent organisés en cluster plutôt que dispersés dans le génome, ces derniers sont situés dans la région CpG ainsi dans des régions ayant plusieurs séquences répétées [44].

Le processus de cette empreinte consiste à la modification de cette structure chromatinienne qui rend la lecture d'un domaine de l'ADN possible, car il peut parfois renfermer plusieurs gènes[44].

Néanmoins, cette modification fait intervenir des mécanismes de méthylation de l'ADN ou des histones (acétylation/déacétylation) à proximité de ces gènes [44].

Ces gènes soumis à cette empreinte sont capables d'affecter la différenciation cellulaire et la croissance de nombreux tissus ou organes [45].

Des éléments de contrôle, les DMR (Differentially Methylated Regions), ont été identifiés au niveau de la plupart des gènes soumis à l'empreinte; la méthylation de ces séquences permettant de contrôler la transcription des gènes concernés[46].

II.3.1 La région DLK1-DIO3

Chez l'homme, cette région est localisée sur le bras long du chromosome 14 en 14q32, présente les gènes parentaux liés à l'empreinte DLK1, RTL1 et DIO3, ainsi que les gènes maternels liés à l'empreinte MEG3, MEG8, MEG9 et anti sens RTL1 [47]. Elle regroupe deux groupes de gènes codant des petits ARN nucléaires ou snoARN, ainsi que 53 micro-ARN sur le brin sens et un micro-ARN (hsa-1247) sur le brin anti-sens [47].

L'étude des micro-ARN de la région 14q32 a un intérêt important, car cette région dérégule de nombreuses maladies, et comporte des propriétés oncogéniques (dite région du cancer) et peut être impliquée dans la régulation de l'empreinte 14q32 [48].

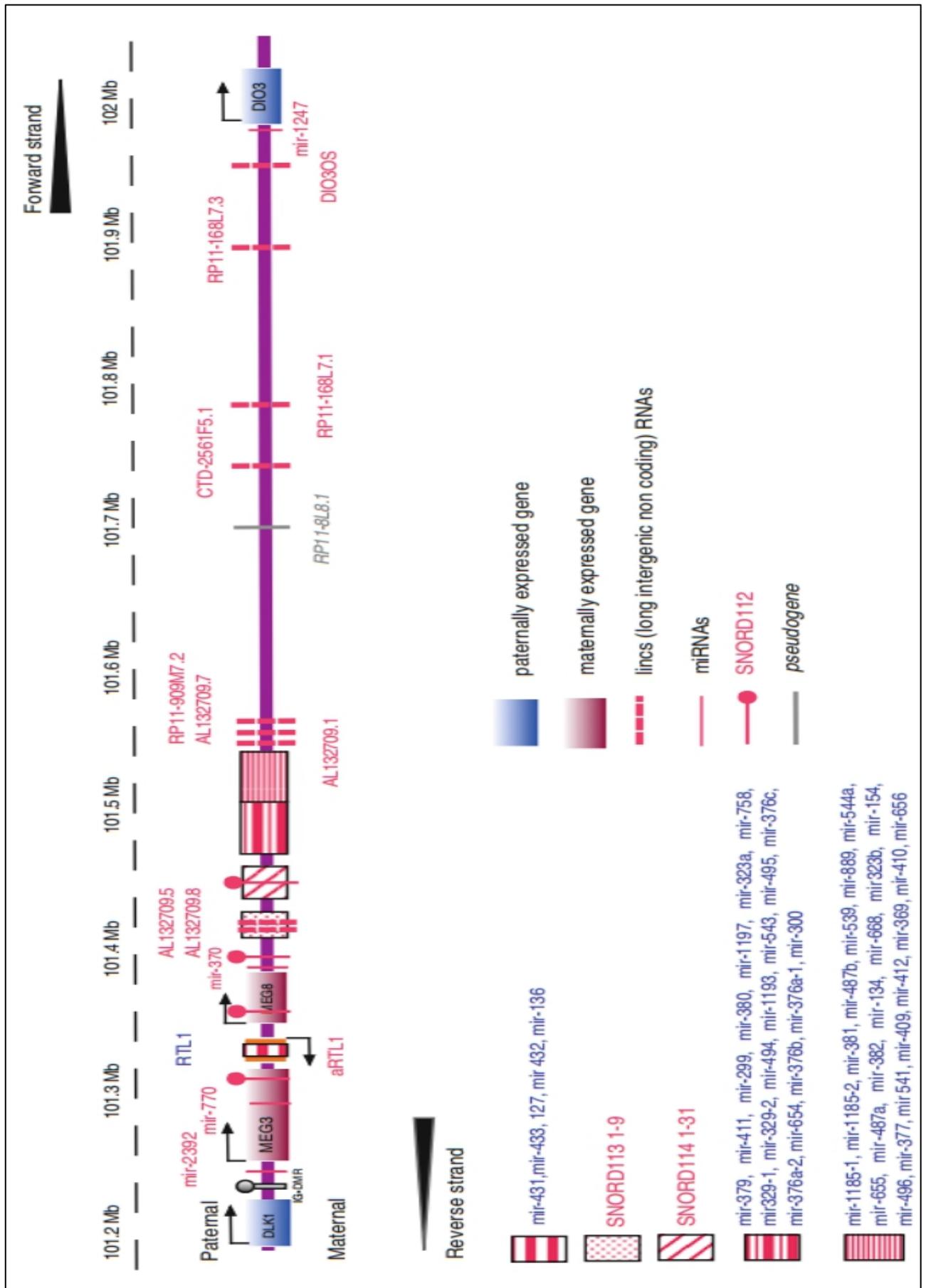


Figure 15: Représentation schématique de la région DLK1-DIO3 dans les chromosomes paternels et maternels. [47]

II.4 Epigénétique et LAM

Les modifications des histones dans les LAM ont été associées à des mutations affectant des gènes régulateurs épigénétiques tels que ASXL1 ou à des surexpression d'oncogènes spécifiques, tels que EZH2 [42].

Ces mutations de la DNMT3A agissent sur l'autorenouveaulement des cellules souches hématopoïétiques normales dans les modèles de souris KO. De plus, chez l'homme, elles ont été mises en évidence dans des cellules pré-leucémiques, ce qui leur confère un avantage en termes de prolifération par rapport aux cellules non leucémiques [42].

Il convient de noter que la proportion de LAM présentant des mutations dans les gènes régulateurs de la méthylation de la cytosine est très élevée (44 %). Environ 20 à 26 % des LAM présentent une mutation du gène DNMT3A, la pourcentage étant plus faible pour les patients atteints de SMD (10 %).pour les patients atteints de SMD (10 %)[49] . Il apparaît qu'au sein des groupes, la présence d'une mutation de DNMT3A est liée à une moins bonne survie globale et que la présence de DNMT3A serait persistante après la chimiothérapie [50] .

Au cours de l'hématopoïèse normale, la DNMT3A est responsable de la méthylation de " novo" de l'ADN. La TET2 est la principale enzyme catalysant la conversion du 5mC en 5hmC, une réaction renforcée par la liaison à WT1 (Figure 16). Dans les CSH de LAM et de SMD, les mutations de la DNMT3A induisent une méthylation aberrante de l'ADN. Le TET2 est muté et entraîne une altération de l'hydroxylation de l'ADN. Le TET2 est muté et entraîne une altération de l'hydroxylation de l'ADN. De plus, les mutations de l>IDH conduiraient à une forte hyperméthylation de l'ADN expliquée par une augmentation du 2-Hydroxyglutarate (au lieu de l' α -KG) qui causera une rétro-inhibition sur les enzymes α -KG-dépendantes comme TET2 [51] .

Les mutations de WT1 entraînent aussi une diminution de l'activité de TET2 et une des taux de 5hmC [49][52] . Bien que les mécanismes ne soient pas encore bien élucidés, les liens entre la méthylation de la cytosine et les hémopathies myéloïdes semblent être clairs puisque les agents hypométhylants (azacitidine et décitabine) sont couramment utilisés en pratique clinique pour le traitement des SMD (Figure16) [53][54].

De manière générale, il a également été démontré dans les CSH que plus une cellule hématologique était mature, plus elle avait de chances de se développer, plus le taux de 5hmC diminue . De plus, on observe dans les LAM une hyperméthylation focale avec une hypométhylation globale(Figure16). [49]

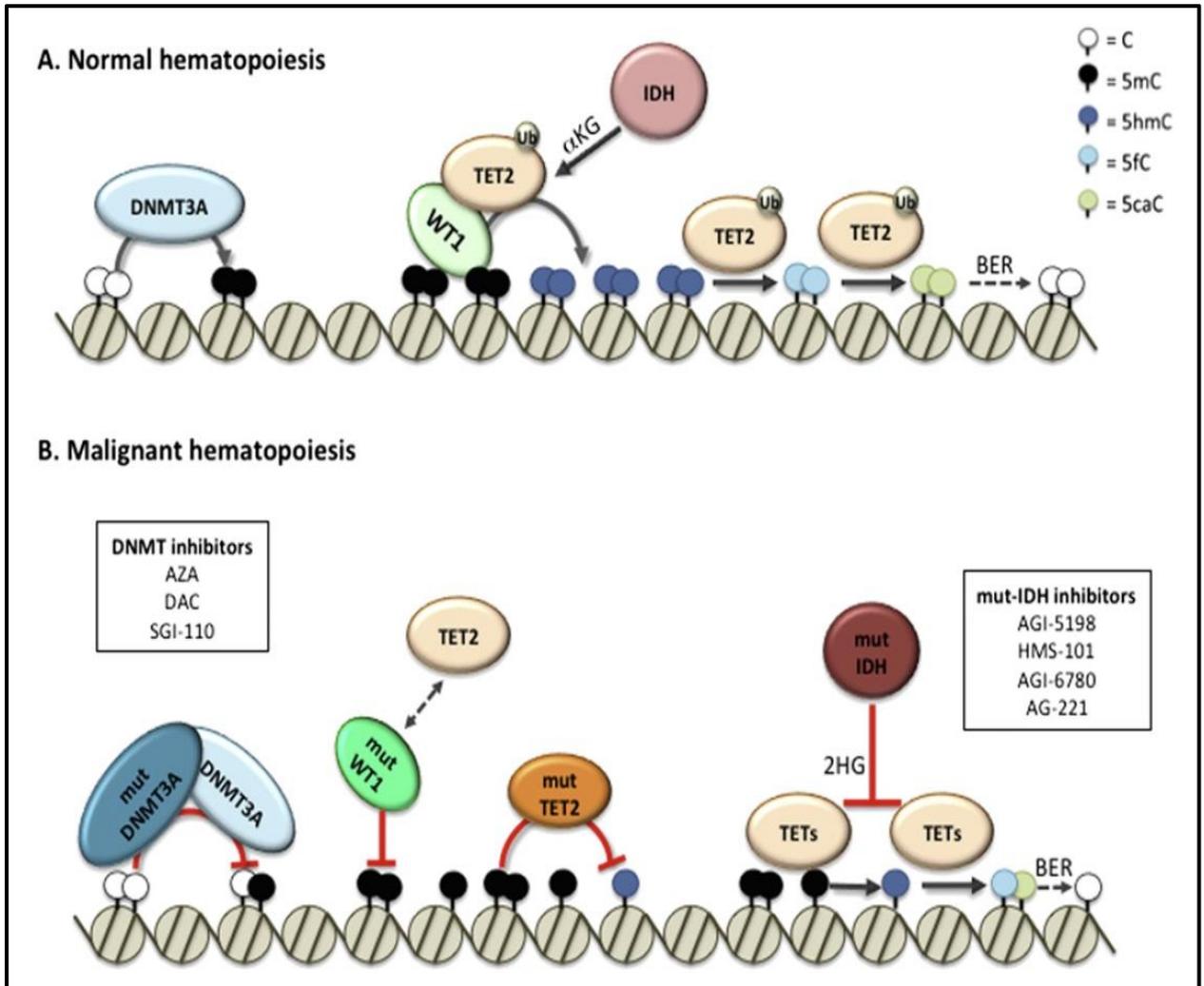


Figure 16 : Schéma montrant exemple de mutation épigénétique des LAM. (A) les acteurs de la méthylation des cytosines lors de l'hématopoïèse normal, (B) l'impact des différentes mutations dans les hémopathies myéloïde [49]

III Les Micro ARN

On a vu dans la partie précédente les complications de LMA, ou il reste nettement l'implication des miRNA ainsi leur perturbation dans l'hématopoïèse, dans cette partie avec plus de détaille.

III.1 GÉNÉRALITÉS

Les micro-ARN sont de petits acides ribonucléiques non codant intracellulaire composée d'environ de 22 nucléotides, intervienne dans la voie d'extinction des gènes, et la régulation post-transcriptionnelle, chez les eucaryotes [55].

en 1983, il a été mis en évidence le premier micro-ARN identifié chez *C.elegans*, il s'agit d'un micro-ARN codé au locus LIN-4, qui régule de manière négative l'expression de la protéine Lin-14 par complémentarité avec son ARNm, cette régulation est indispensable au développement larvaire du nématode . Depuis cette découverte, 2600 micro-ARN ont été annotés chez l'homme sur la base de la miRBase. [43]

Il est parfois un peu compliqué de déchiffrer ce qui se cache derrière l'identité d'un miARN sa nomenclature est codée mais reste imprécise sur quelques points. Leur nomenclature se fait de la façon suivante : les séquences commencent toujours par un nom abrégé d'une espèce (ex : hsa pour homo sapiens), le gène et le précurseur (pré-micro-ARN) d'un micro-ARN sont suivi de « mir », alors que le produit mature correspondant est noté « miR », puis suivi de un numéro qui représente la famille et qui s'incrémente par ordre de découverte dans cette espèce et celle de son incorporation dans la base de données miRBase, une lettre {a-z} correspondant à un membre de la même famille est ajoutée (exemple: hsa-mir-34a). En cas d'obtention de micro-ARN similaires à partir de deux gènes différents on écrira hsa-mir-34-1 et hsa-mir-34-2 pour décrire les gènes, par ailleurs hsa-miR-34-3p (3'UTR) ou hsa-miR-34-5p (5'UTR) pour désigner l'une des formes du micro-ARN mature [56].

Ils exercent un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques, telles que la croissance, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules [9]. Étant donné qu'un micro-ARN peut cibler plusieurs centaines d'ARN messagers (ARNm), l'expression des micro-ARN peut affecter une majorité de transcrits et entraîner une dérégulation de diverses voies de signalisation [57].

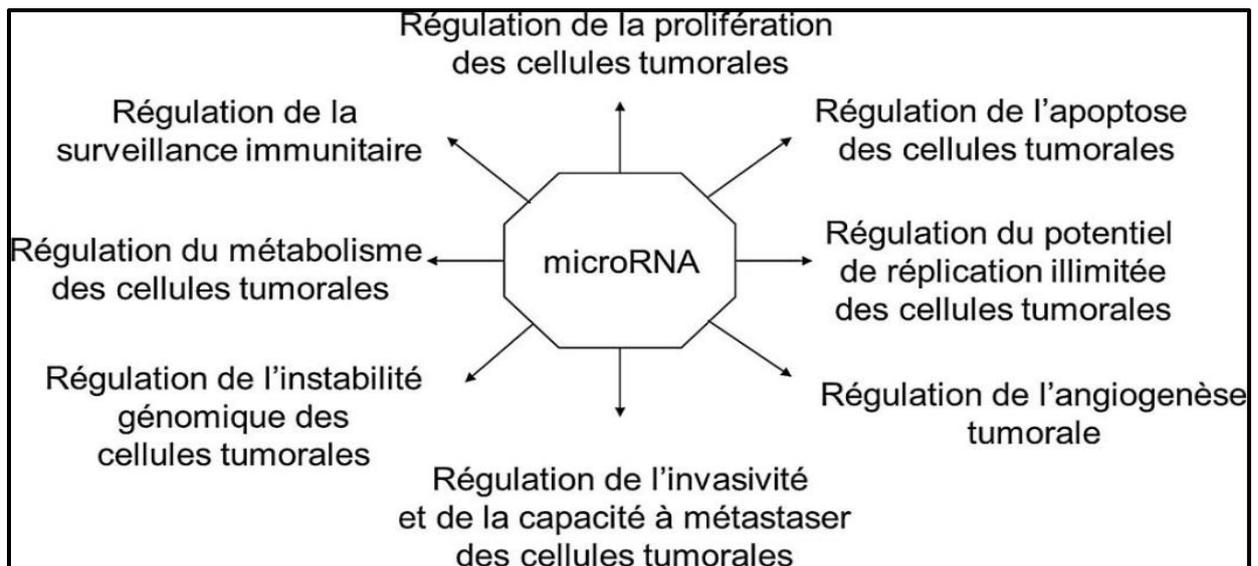


Figure 17: Interaction des micro-ARN avec les grandes voies de l'oncogénèse [56].

III.2 Biogenèse des micro-ARN

Plus de la moitié des gènes codant pour les micro-ARN sont localisées dans des régions sans gène (régions intergéniques), chacune est sous le contrôle de son propre promoteur.

Les gènes codant pour les micro-ARN sont généralement transcrit par l'ARN polymérase II en un pri-miARN (long transcrit primaire) possède une 'coiffe' m7G (triphosphate) à son extrémité 5' et une 'queue' poly (A) n (polyadénylée) à son extrémité 3'. Ce pri-miARN comporte une région en épingle à cheveux comportant la / les séquence(s) du/des future(s) mi-ARN, cette structure est clivée à la base de sa tige par le complexe Drosha / DGCR8 qui donne naissance au précurseurs pré-miARN qui est transportée ensuite du noyau au cytoplasme par le complexe Exportine-5/RangGTP, après est clivé à la base de sa boucle par le complexe Dicer/TRBP/PACT qui génère un ARN double brin (miARN/miARN*) ce dernier est pris en charge par les protéines de la famille Argonautes (Ago) pour former un complexe dont le rôle de choisir, entre les deux brins du duplex, lequel sera conservé et lequel sera éliminer dont on distingue deux brins 3'-p et 5'-p si l'un est conservée l'autre est éliminer(ex : mir-155) ; à la fin on obtiens un complexe ribonucléoprotéique stable entre un brin d'ARN(mir-155-3p ou mir-155-5p) et une protéine Argonautes (**Figure18**) [56].

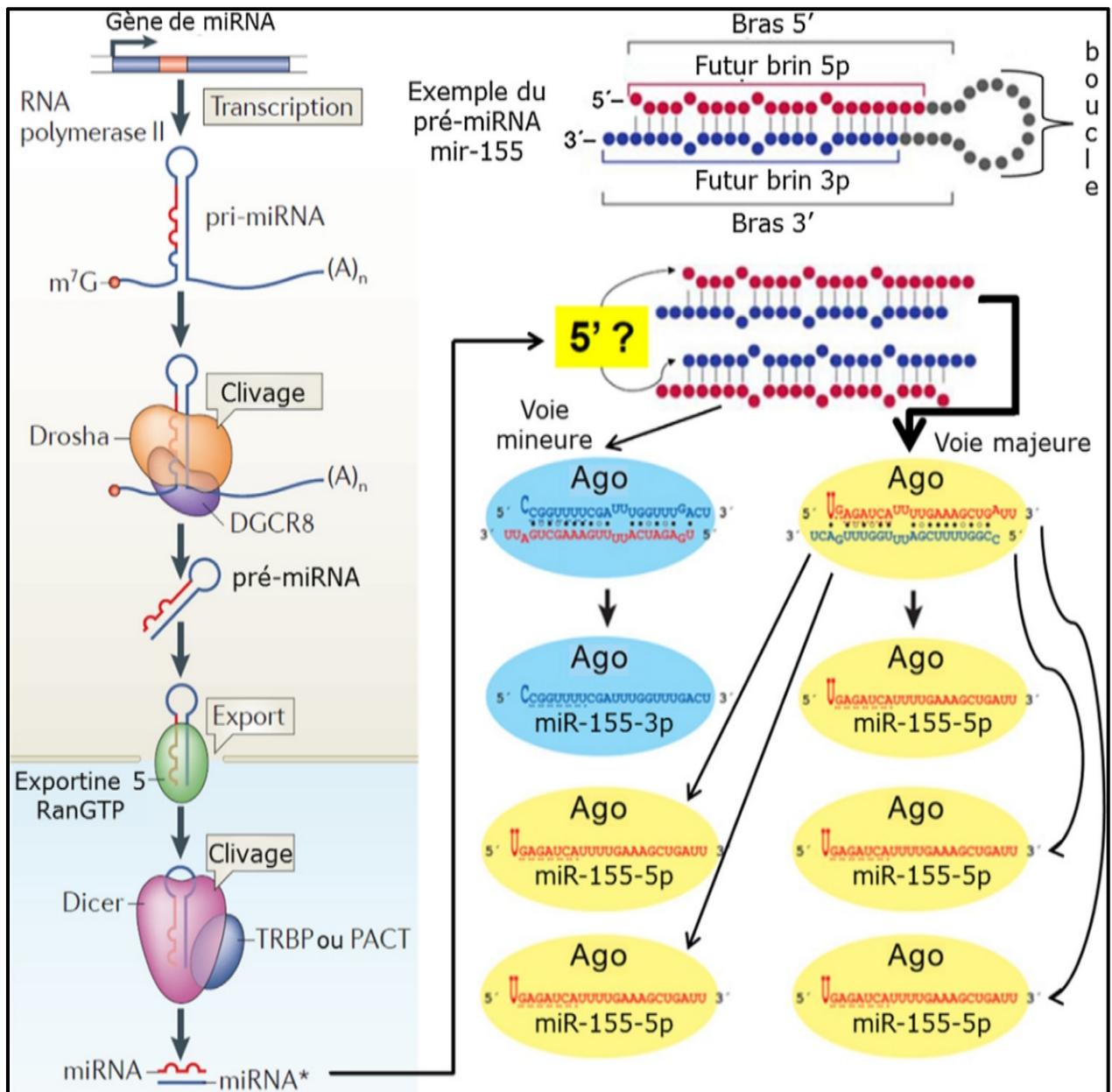


Figure 18: Biogenèse des micro-ARN.[56]

Après maturation, les micro-ARN ont trois possibilités: (i) retourner dans le noyau de la cellule où ils vont réprimer la transcription de certains gènes ou bien (ii) rester dans le cytoplasme où ils vont se lier de manière complémentaire à leur ARNm cible pour induire la répression ou la dégradation de ceux-ci ou il vont être (iii) sécrétés par les cellules via des exosomes ou liés à des protéines comme AGO2 [58].

III.3 Micro-ARN circulant

La plupart des miARN sont localisés au niveau intracellulaire. Néanmoins, ils sont également acellulaires, présente dans les fluides biologiques aussi diverses que le sérum, le plasma, l'urine, le liquide céphalo-rachidien (LCR) et la salive [56], ces miRNA sont généralement définis comme des miRNA circulants, qui sont : (i) protégés dans les corps apoptotiques et les EVs ; (ii) associés à des protéines de la famille Argonaute; (iii) liés à la lipoprotéine de haute densité (HDL) avec la lipoprotéine de haute densité (**Figure19**) .[59]

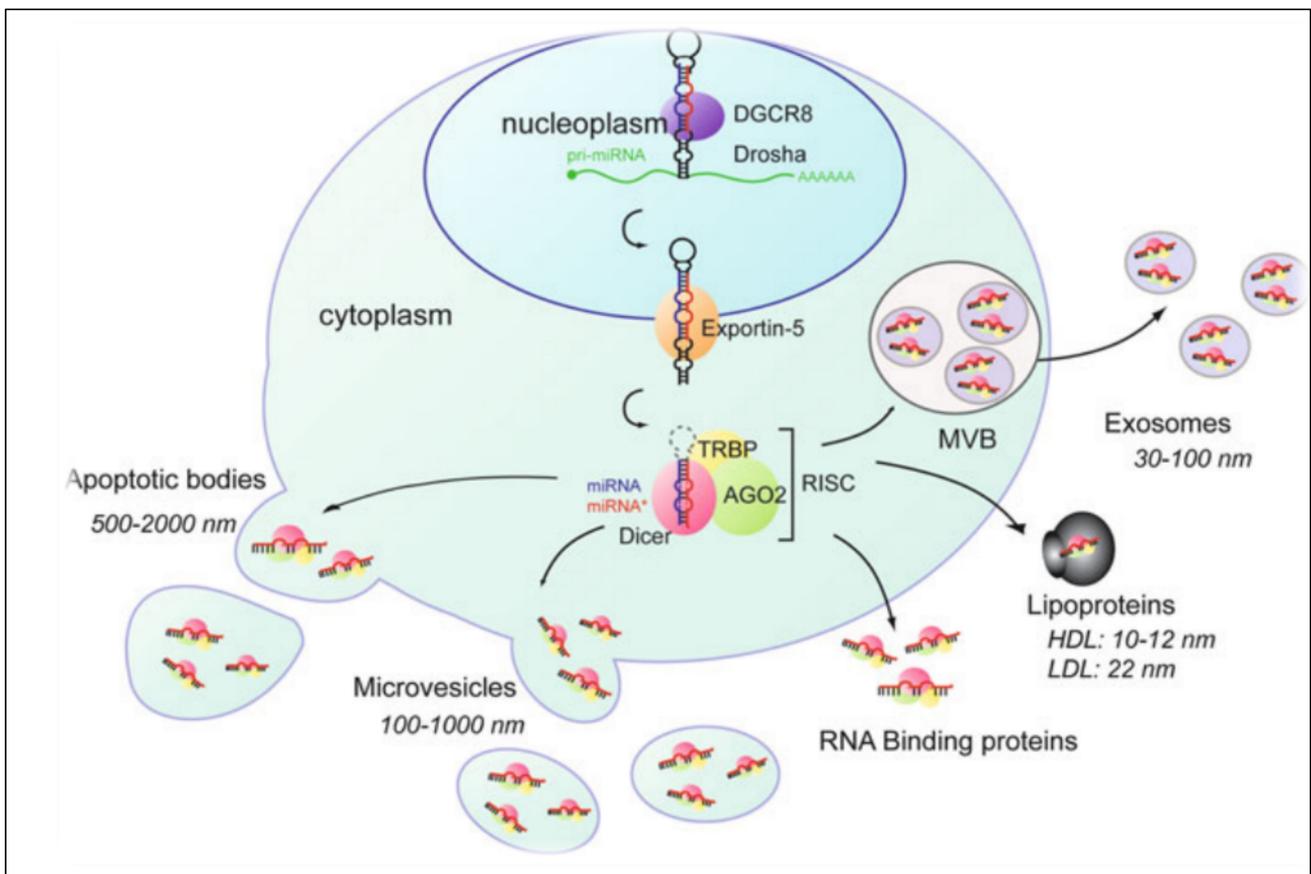


Figure 19 : Les voies d'exportation possible des micro-ARNs.[60]

En particulier, ils sont très stables et capables de survivre à des conditions défavorables telles que des variations extrêmes de pH, des températures élevées, de multiples cycles de congélation et de décongélation et un stockage prolongé[59]. Pour cela ces miRNA circulants ont pris de l'importance en raison de leur capacité à fournir des biomarqueurs précoces, sensibles et non invasifs dans les

tumeurs solides et hématologiques [61] [62], ce pendant différentes études ont identifié des miRNA circulants spécifiques comme nouveaux biomarqueurs de la LMA (Figure 23) [63] [64].

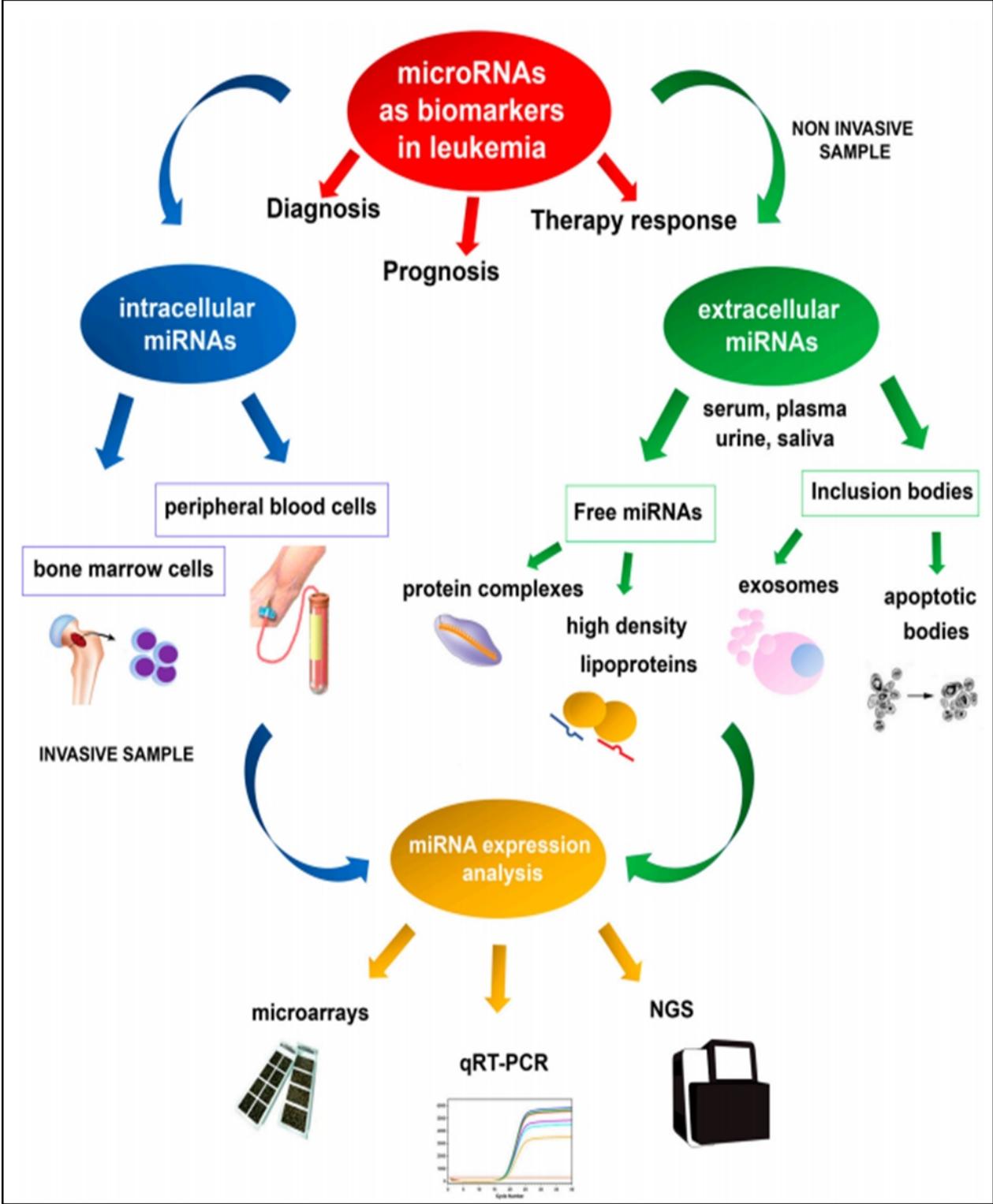


Figure 20: Représentation schématique de l'emploi des miRNA en tant que biomarqueurs dans la leucémie, basé sur des approches invasives et non invasives pour l'analyse de l'expressions[65].

La LAM est une pathologie cancéreuse aigue qui se manifeste par un très forte présence de cellules blastiques leucémique dans la circulation sanguine, la progression de LAM c'est a cause de l'incapacité de la réponse immunitaire à éliminer les cellules leucémiques[66].

Nombreuse études et expériences sont fait pour comprendre le dysfonctionnement de système immunitaire en particulier le lymphocyte T, la relation entre les miRNA et l'apoptose des cellules T, ils ont utilisé des VE provenant de lignée des cellules myéloïde qui porte plusieurs miRNA, et ils ont remarqué que la mortalité des cellules T est de 75%, les résultats confirme que les microARN circulent capté par la cellule T sont capable d'induire la mort des cellules par l'activation des gènes proapoptotique (plus de 20 gènes : FAS, CFL,CASP1,2,3, BAX...) et ils augmente le profile immunosuppresseur des LT (les gènes : IL3,IL4, IL10 et FOXP3)[66].

Ces résultats peuvent aider les médecins pour une nouvelle stratégie immunothérapeutique dans LAM[66] :

- Cellule T spécifique à l'antigène associé à la tumeur (TAA).
- Thérapie par NK (Natural killer).
- Le blocage de point de contrôle.
- La suppression des régulateurs T.

L'évaluation d'un seul ou d'un panel de micro ARN circulants pourrait identifier des signatures de micro ARN ayant une fonction biomarqueurs et préciser avec précision le pronostic de différents types de cancer, qui pourrait mettre en œuvre des données de cytogénétiques (**Tableau 7**). [58]

Tableau 7: Valeur diagnostic et pronostic des micro-ARN circulant[58]

Cancer type	n	microRNAs	Diagnosis	Prognosis	Source	Time point	Tumour stages
Lung cancer	400	miR-20a, miR-24, miR-25, miR-145, miR-152, miR-199-5p, miR-221, miR-222, miR-223, miR-320	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Breast cancer	193	miR-200b	No	Yes	Plasma	Metastases	-
Ovarian cancer	96	miR-221	Yes	Yes	Serum	Pre-operative	I-IV
Cervical cancer	90	miR-218	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Prostate cancer	84	miR-375, miR-141, miR-378*, miR-409-3p	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-III
Renal cell cancer	90	miR-378, miR-451	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Colorectal cancer	161	miR-409-3p, miR-7, miR-93	Yes	No	Plasma	Pre-operative	I-IV
Gastric cancer	164	miR-1, miR-20a, miR-27a, miR-34, miR-423-5p	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Hepatocellular cancer	390	miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a, miR-801	Yes	No	Plasma	Pre-operative	I-IV
Pancreatic cancer	197	miR-21	No	Yes	Serum	Pre-operative	I-IV
Oesophageal cancer	290	miR-10a, miR-22, miR-100, miR-148b, miR-223, miR-133a, miR-127-3p	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Head and neck cancer	50	miR-21	Yes	No	Plasma	Pre-/post-operative	I-IV
Thyroid cancer	106	let-7 e, miR-151-5p, miR-222	Yes	No	Serum	Pre-operative	I-IV
Brain tumours	122	miR-15b*, miR-23a, miR-133a, miR-150*, miR-197, miR-497, miR-548b-5p	Yes	No	Serum	Pre-operative	III-IV
Melanoma	94	miR-221	Yes	Yes	Serum	Pre-/post-operative	II-IV
Myelodysplasia	50	let-7 a, miR-16	No	Yes	Plasma	-	I-II
Lymphoma	79	miR-221	Yes	Yes	Plasma	-	I-IV
Leukaemia	228	miR-155	No	Yes	Plasma/vesicles	-	I-IV

En outre, les micro-ARN circulants semblent être des marqueurs de prédiction de la réponse thérapeutique dans différents cancers (**Tableau 8**)[58]

Tableau 8: Les micro-ARN circulants , des marqueurs prédictifs de la réponse et thérapeutique [58]

Cancer type	n	miRNAs	Methods	Source	Time point	Clinical stage	Drug	Result	Reference
NSCLC	260	miR-125b	RT-PCR	Serum	Before therapy	Stages III and IV	Cisplatin-based	MiR-125b was highly expressed in non-responsive patients	46
Breast cancer (HER2+)	27	miR-210	RT-PCR	Plasma	Before and after therapy	Stages I, II and III	Trastuzumab plus chemotherapy	Plasma levels of miR-210 were significantly higher in patients with residual disease than in patients with CR	104
Breast cancer	29	miR-155	RT-PCR	Serum	Before and after therapy	All stages	FEC and others	Decreased level of miR-155 was associated with therapeutic response	106
NHL	126	miR-92a	RT-PCR microarray	Plasma	Before and after therapy	All stages	CHOP-based	The low plasma levels of miR-92a were associated with relapsed disease	107
NSCLC	35	miR-21	RT-PCR	Plasma	Before therapy	Stages IIIB and IV	Cisplatin or carboplatin-based	Plasma levels of miR-21 were higher in samples from patients with PD and SD than in PR samples	108
Pancreatic cancer	177	miR-21	RT-PCR	Serum	Before therapy	Stages III and IV	Gemcitabine-based	High levels of miR-21 were correlated with a shortened time-to-progression and lower overall survival	110
Breast cancer	26	miR-125b	RT-PCR	Serum	Before therapy	Stages II and III	FEC based	MiR-125b was highly expressed in non-responsive patients	112
ESCC	64	miR-200c	RT-PCR	Serum	Before therapy	Stages II, III and IV	ACF or DCF	High expression of miR-200c correlated with poor response to chemotherapy	132

Abbreviations: ACF, adriamycin, cisplatin and 5-fluorouracil; CHOP, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, vincristine, and prednisone; CR, complete response; DCF, docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil; ESCC, oesophageal squamous cell carcinoma; FEC, 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NSCLC, non-small-cell lung cancer; PD, progressive disease; PR, partial response; RT-PCR, reverse transcription PCR; SD, stable disease.

III.4 Micro ARN et LAM

Il est reconnu que les altérations des micro-ARN sont impliquées, par divers mécanismes, dans pathogenèse de la LAM [67]. En effet, les données de la littérature montrent que les miARN peuvent induire la leucémogenèse, en altérant de nombreux processus biologiques, y compris l'auto-renouveaulement, la survie, la prolifération, la différenciation, et la régulation épigénétique. Leur participation au développement et à la progression des leucémies est due à leur coopération avec des protéines dérégulées (oncogènes ou suppresseurs de tumeurs), soit par un contrôle direct de la traduction des protéines, soit en travaillant de manière conjointe avec d'autres protéines. Traduction des protéines, soit en travaillant conjointement avec elles pour promouvoir la malignité [58] [68] .

L'expression des microARN peut être affectée par des anomalies chromosomiques, des mutations, des polymorphismes (SNP), une dérégulation transcriptionnelle, des défauts dans le mécanisme de biogenèse des microARN et des changements épigénétiques (**Figure 20**) [69] .

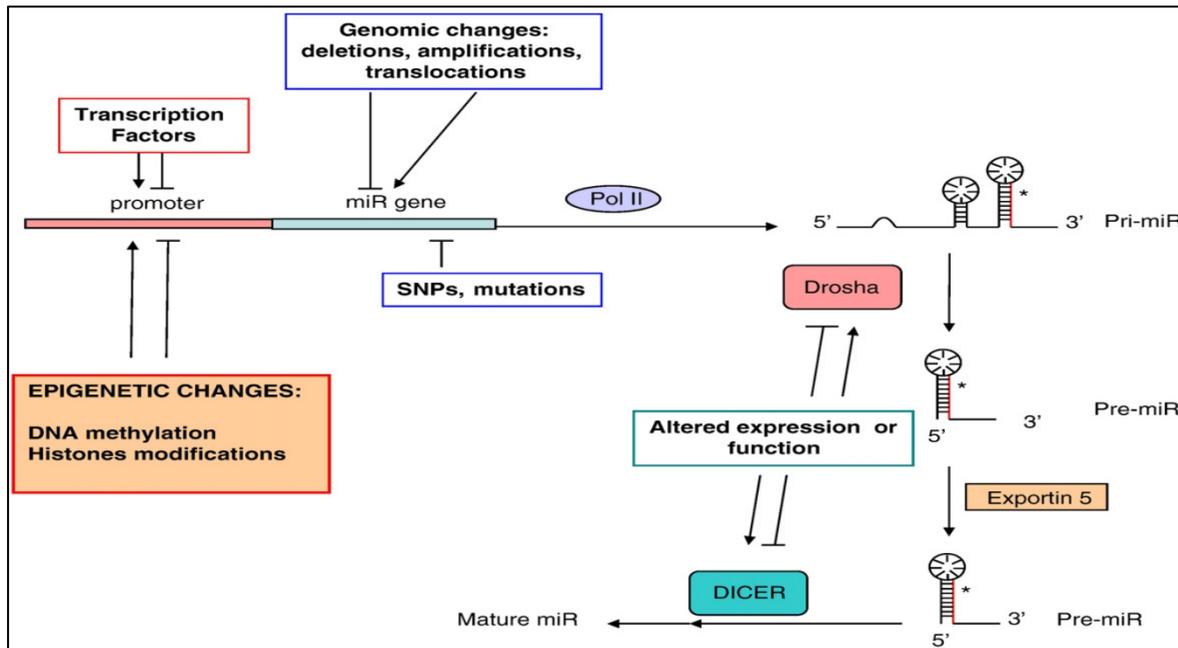


Figure 21: Mécanisme de régulation d'expression des miARN [69]

Tableau 9. Corrélation entre altérations génétique et le micro-ARN dans les LAM [70]

Genetic alteration	Highlighted upregulated miRs	Highlighted downregulated miRs
t(8;21)	miR-126, miR-126*	
inv(16)	miR-146a	miR-133a
t(15;17)	miR-126, miR-126* miR-99a, miR-100 and miR-224 miR-127, miR-134, miR-323, miR-376a and miR-382 miR-127, miR-154, miR-154*, miR-299, miR- 323, miR-368, miR-370 miR-368, miR-382	
MLL rearrangements	miR-17-3p, miR-17-5p, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a and miR-92	miR-10a, miR-331, miR-340 let-7, miR-15a, miR-29a, miR-29b, miR-29c, miR-34b and miR-196a
NPM1 mutation	miR-10a, miR-10b miR-10a, miR-10b miR-10a, miR-10b	
CEBPA mutation	miR-181a, miR-181a*, miR-181b, miR-181c and miR-181d	
High MN1	miR-126, miR-126*, miR-129-5p, miR-130b and miR-424	miR-16, miR-19a, miR-20a, miR-100 and miR-196a
FLT3-ITD	miR-10a, miR-10b and miR-155	

Il existe quelques mi-ARN considérés comme des épigénétiques (épi-miARN), ils peuvent influencer directement ou indirectement l'expression des facteurs épigénétiques (DNMT, HDAC), parmi ces miARN identifier (**Figure 21**), dont le membre de la famille de mir-29 (29a, 29b, 29c) régule l'expression de DNMT3A et le DNMT3B, dans la leucémie myéloïde aigüe. D'autre expérience révèle que cette famille peut inhiber les différents DNMT et l'hypo-méthylation pour réactiver d'autres gènes cibles [65].

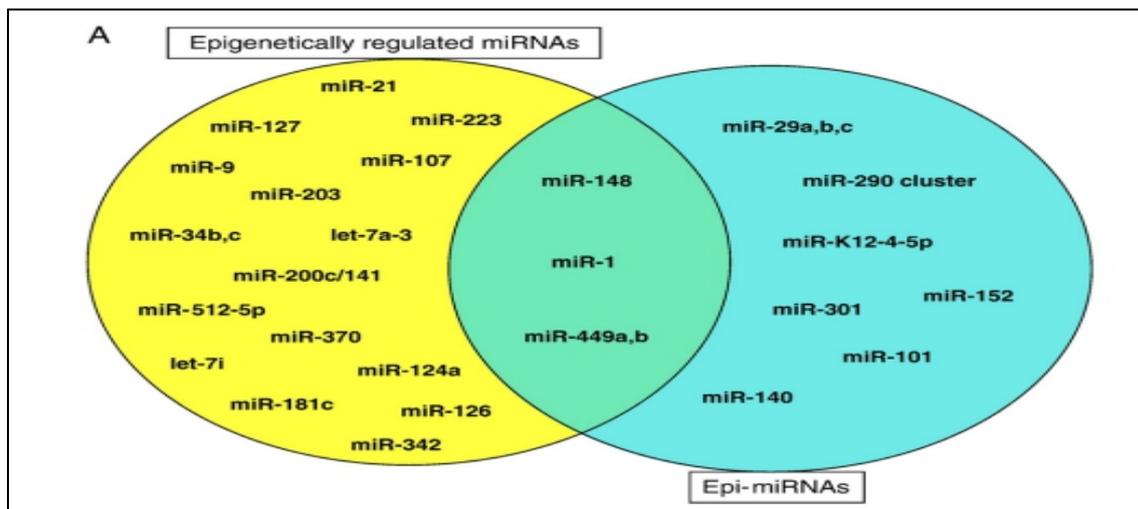


Figure 22: Schéma Résume les micro-ARN les plus importants qui entre dans la régulation épigénétique [69]

Au niveau régulation et signalisation du phénomène de hématopoïèse ont a réalisé un schéma explicative qui comprend les différents micro-ARNs essentiel a fin de révéler l'importance de ces miARN dans les lignée des cellules sanguine et dans la détermination des sous types de LMA et sa progression.

Le schéma ci-dessus représente les Micro-ARN associés à l'hématopoïèse normale (en noire) et leucémique (en rouge) ou les deux (en violet) et leur régulations (Up/Down) qui est essentiel pour les différentes étapes de prolifération et de différenciation des précurseurs et des progénitures hématopoïétique, lors de la dérégulation du profile d'expression de ces miARN, provoque la dérive de la ligné hématopoïétique normale vers une ligné leucémique en ciblent des facteurs de transcriptions et de signalisation cellulaire (**Figure 23**) [29] [31] (Annexe, Tableau III).

Tableau 10: le rôle des miARN dans la différenciation myéloïdes.[29] [31]

micro-ARN	Cellules	Cible et Fonction
<p>mRi-223 surexprimé (up-regulation)</p> <p>miR-107</p> <p>miR-16</p> <p>miR-181a</p> <p>La co-expression de miR-21 et miR-196b</p>	Erythrocytes	<p>-L'inhibition va réduire la différenciation réguler négativement l'expression granulocytaires.</p> <p>- régulé par le RUNX1 et bloque la différenciation de granulocyte.</p> <p>-Inhibe l'expression de RUNX-1 entraînant une augmentation de la différenciation granulocyttaire.</p> <p>-bloque la différenciation granulocyttaire en réprimant un certain nombre d'ARNm (STAT ; JUND ; BAK1) qui contrôlent par des facteurs de croissance.</p> <p>-récapitule le ralentissement de la différenciation granulocyttaire.</p> <p>-La protéine de fusion PML-RARA réprime le miR-210, le cluster miR-23a/24-2, miR-342 et let-7c</p>
<p>miR-125b-2</p> <p>miR-145 et -146a</p>	Mégacaryopoïèse	<p>-Augmente la prolifération et l'auto-renouvellement .</p> <p>- La perte d'expression de ces mir à cause d'une délétion de la région 5q.</p>
<p>Mir-223</p> <p>miR-424</p> <p>miR-17-92</p> <p>miR-21 miR-196a</p>	Myélopoïèse	<p>- Inhibe la prolifération granulocyttaire et l'activité des gènes NFI-A/E2F1 MEF2C</p> <p>Cibles les gènes : CEBPa, NFI-A, E2F1</p> <p>- Induit la différenciation et la prolifération des cellules myéloïdes, régulées par PU.1</p> <p>Cible le gène : NFI-A</p> <p>- Inhibe la monopoïèse in vitro mais aucun effet in vivo, régulée par AML1</p> <p>Cible le gène : AML1</p> <p>-Régulation entre transition CMP-GMP</p>

La leucémie myéloïde aigue et une maladie hétérogène , caractérisé par une multiplication anarchique des cellules souches hématopoïétique , à cause d'une dérégulation au niveau de génome et épigénome , par des facteurs héréditaires et des facteurs environnementaux, provoque des mutations et active les gènes oncogènes et réprime les suppresseurs de tumeurs, tous ces dérégulations a la formation des cellules leucémique qui active la prolifération , invasion ,et diminue l'apoptose et la différenciation qui permet à l'apparition de la leucémie myéloïde aigüe. Les protéines déréglé sont aujourd'hui des thérapies cible la maladie (inhibiteurs) (figure 24). [59]

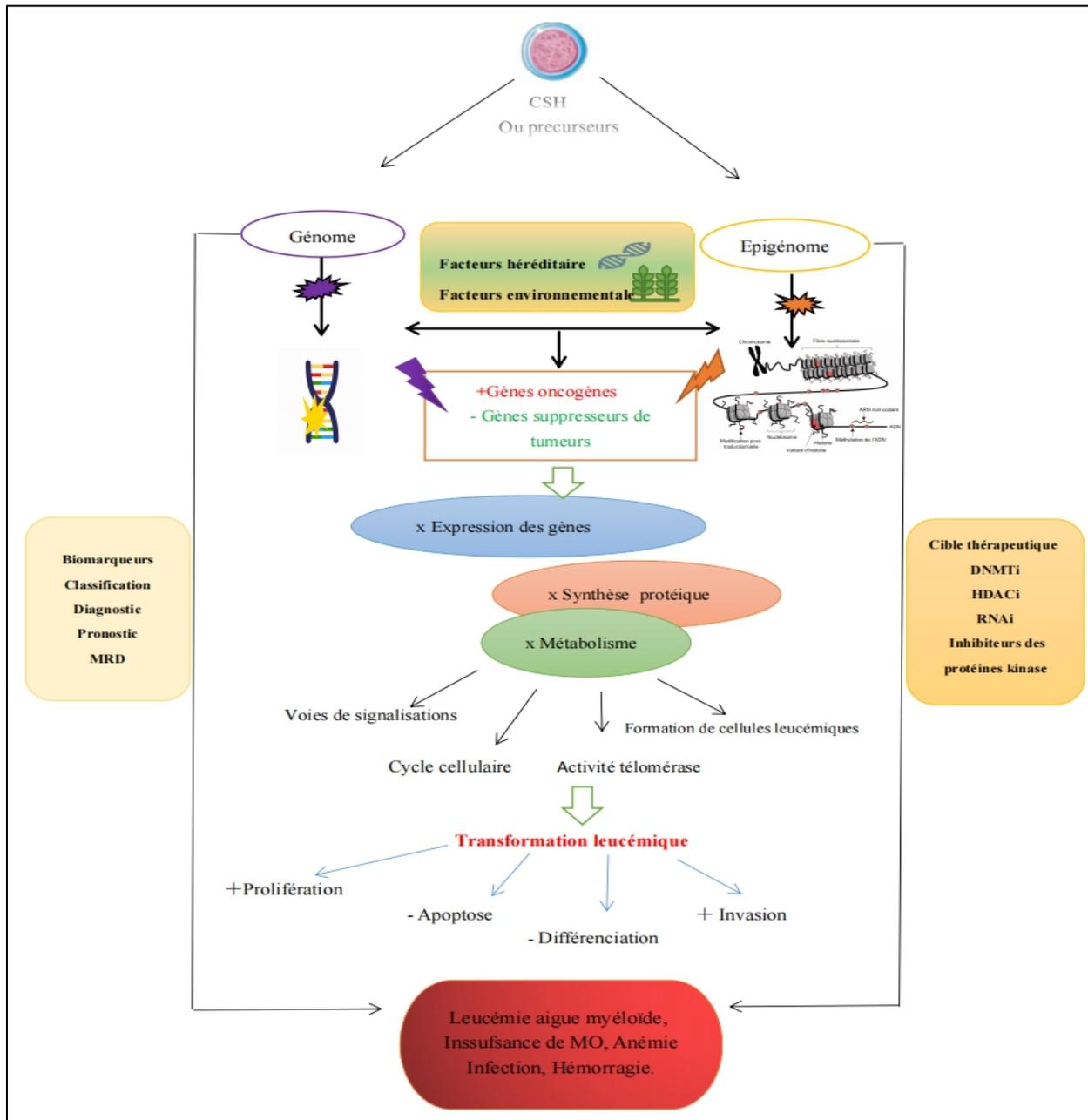


Figure 24: Un nouveau modèle de Leucémogénèse intégrant des mécanismes génétiques et épigénétiques et leurs implications clinique(modifier): + : **augmentation**, - : **diminution**, x: **perturbation** [71].

Chapitre II : Matériels et Méthodes

IV MATÉRIELS ET MÉTHODES

Chez les patients atteints de LAM, une détection précoce et une intervention rapide peuvent augmenter les chances de survie. Par conséquent, pour développer des protocoles de prévention et de traitement plus efficaces, il est nécessaire de trouver de nouveaux biomarqueurs du diagnostic et du pronostic de la LAM.

Dans notre mémoire nous sommes intéressées à la régulation des micro-ARN dans le sérum comme des biomarqueur invasif dans cette pathologie afin de révéler un meilleur diagnostic et l'ouverture d'un nouveau champ d'exploration du domaine pronostique.

Cette recherche bibliographique a pour objectif de :

- ✓ Identification des Micro-ARN circulant comme biomarqueur pour le diagnostic et le pronostic de la leucémie myéloïdes aiguë.
- ✓ Identifier des micros ARN sérique comme des acteurs futur dans la thérapie de LMA

IV.1 Matériels

1. Matériels non biologique :

Afin d'ouvrir une voie du développement des miRNA en tant que nouvelle catégorie de biomarqueur sanguins dans la leucémie aigüe myéloïde, soulèvent des questions provocantes concernant le mécanisme de stabilité et la fonction biologique potentielle des miRNA circulants.

Pour répondre à ces nous avons élaboré une synthèse des différents travaux de recherche, 20 travaux de recherche.

Tableau 11.La totalité des Micro-ARNs sériques étudié;

Pays	Articles	Micro-ARNs	Références	Méthode
Chine	18	Mir-223,Mir-133,Mir-217,Mir-203, Mir-10a5p,Mir-34a,Mir328,Mir-210,Mir-10b,Mir-22,Mir-335,Mir-370,Mir-195,Mir-381,Mir-192 ,Mir-29a, Mir-142-3p,Mir-155,Mir-210,Mir-221,Mir-93-5p,Mir-320d,Mir-181-5p, Mir-10b	[72],[73],[74],[75],[76],[77],[78] [79],[80],[81],[82],[83],[84],[85],[86],[87],[88],[89]	- collection des patients et des échantillons du sang -Extraction de l'ARN total qui a été isolé du sérum avec le kit miRNeasy Serum/ Plasma (Qiagen) selon les instructions du fabricant.
Belgique	01	Mir-150,Mir- 342	[90]	-mi-ARN a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre.
Egypte	01	Mir-92a ,Mir-143 ,Mir-342	[91]	-L'ADNc a été transcrit de manière inverse à partir de l'ARN total à l'aide du kit de transcription inverse TaqMan MicroRNA. -L'amplification des ADNc a été réalisée sur le système PCR en temps réel . -Analyse statistique .

2. Matérielle biologique :

2-1Sérum humain :

Pour l'analyse de régulation des micro-ARNs de la leucémie aigu myéloïde , il nécessite des prélèvements du sérum des patients atteints de LAM . les techniques sont réalisé dont le tableaux suivent:

Tableau 12: Le matériel biologique utilisé dans la totalité d'article analysé .

Référence	Micro-ARNs	Nombre des patients	Prélèvements	Technique d'identification
<i>Zhao et al. 2019</i>	Mir-223	131	Sérum 100%	qRT-PCR
<i>Zheng et al.2019</i>	Mir-203	134	Sérum100%	qRT-PCR Analyse Bioinformatic Des gènes de mir-203 (the Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) Analyse statistique (ROC,AUC)
<i>Huang et al.2018</i>	Mir-34a	117	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC)
<i>Zhi et al.2015</i>	Mir-10a-5p	108	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique (test χ^2 , AUC,ROC)
<i>Tang et al.2015</i>	Mir-210	212	Sérum Moelle osseuse 100%	RT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC)
<i>Liu et al.2015</i>	Mir-328	176	Plasma100%	qRT-PCR Analyse statistique (the log-rank test, ROC,AUC)
<i>ZHENG et al .2020</i>	Mir-133	145	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC)
<i>Fang et al.2019</i>	Mir-10b	95	Sérum100%	qRT-PCR Western blot Analyse statistique (ROC,AUC)
<i>Hong et al.2019</i>	Mir-22	124	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique(ROC,AUC)
<i>Yan et al.2018</i>	Mir-217	89	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC)

<i>Lin et al.2014(P)</i>	Mir-335	106	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC,ANNOVA)
<i>Lin et al.2015 (P)</i>	Mir-370	106	Sérum100%	qRT-PCR Analyse statistique(ROC,AUC)
<i>Hong et al.2017(P)</i>	Mir-195	106	Sérum Moelle osseuse100%	qRT-PCR Analyse statistique(ROC,AUC, Student's t test.)
<i>Zhang e al.2020(P)</i>	Mir-381	102	Sérum Moelle osseuse100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC , Student's t test, ANNOVA, teste χ^2)
<i>Tian et al.2018 (P)</i>	Mir-192	97	Sérum 100%	qRT-PCR Analyse statistique (ROC,AUC,the Kruskal-Wallis test.)

P: Pédiatrie

IV.2 Méthode

De nombreux chercheurs ont testé la précision diagnostique et pronostique des miARN dans le sang de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde.

Afin de détecter les niveaux des micros ARN dans les échantillons de sang obtenus, les chercheurs ont réalisé par une réaction quantitative en chaîne de la polymérase avec transcription inverse (qRT-PCR) à partir des patients de LMA.

Nous avons effectué cette recherche bibliographique en élaborant l'ensemble des micro ARN impliquée dans l'hématopoïèse ainsi la Leucémogénèse, ont les classons selon le pays où il a été identifier (la Chine, l'Egypte et la Belgique) afin de résumer les résultats appropriés à ces travaux de recherche pour les discuter en plusieurs points différents et souligner les objectifs de notre mémoire(Figure 25).

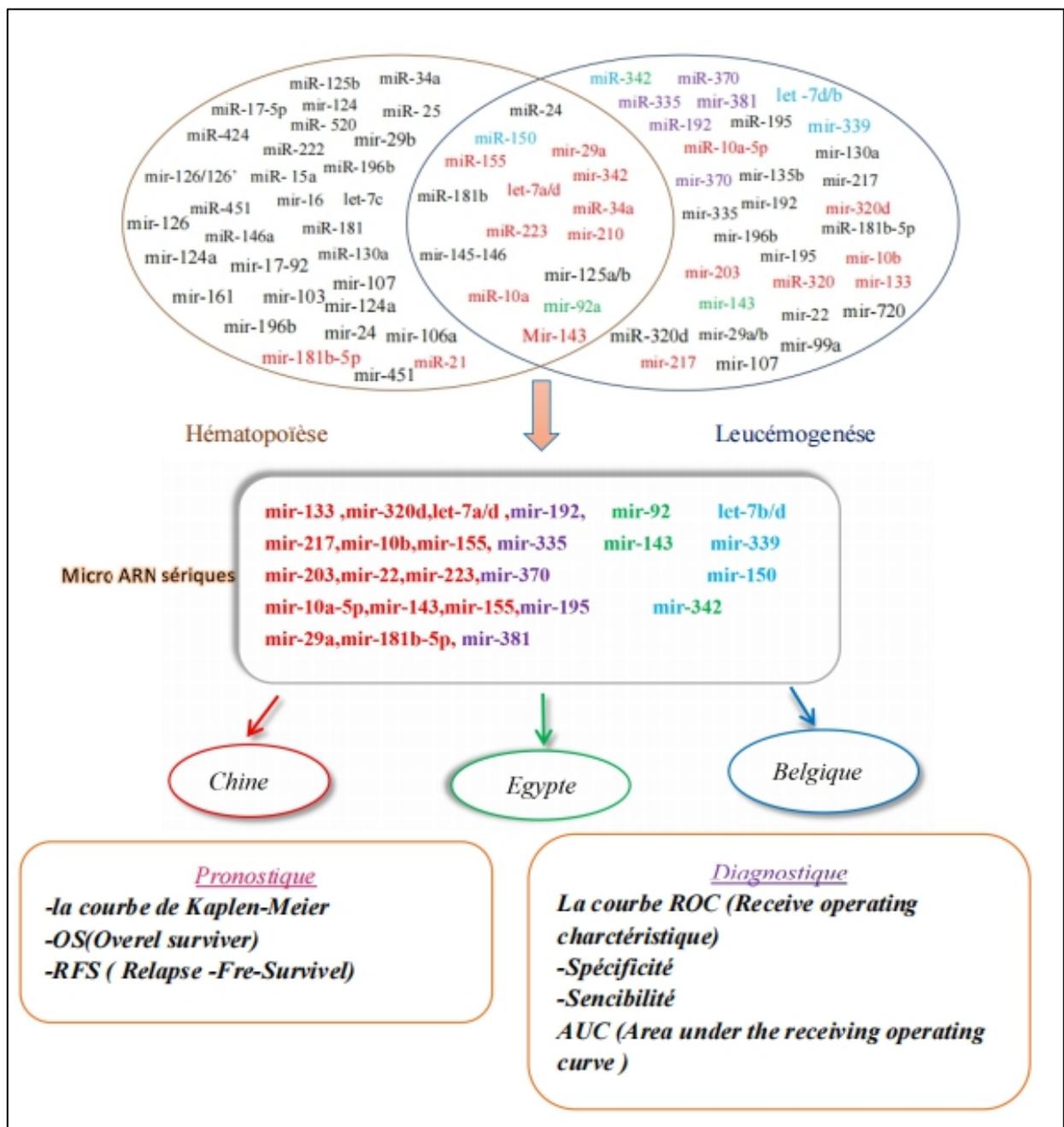


Figure 25: Schéma résumant la démarche méthodologique approprié à ces travaux .

Chapitre III : Résultats et discussion

CHAPITRE 3: RÉSULTATS ET DISCUSSION

V Résultats

V.1 Profils d'expression des miRNA dans le sérum/plasma des patients atteints de LMA et les témoins normaux

L'ensemble des articles rapportant les miARN sont exprimés de manière différentielle entre les contrôle de LAM et les contrôle normaux, ce qui permet la distinction entre les atteints et non atteints.

Tableau 13: Expression des miRNA sérique entre les patients atteint de LAM et les témoins normaux[92] [89].

Micro-ARNs	Patient	Témoin
Mir-21	Up	Down
Mir-155	Up	Down
Mir-210	Up	Down
Mir-221	Up	Down
Mir29a	Down	Up
Mir-142-3p	Down	Up
Mir-150	Down	Up
Mir-342	Down	Up
Mir-10a-5p	Up	Down
Mir-93-5p	Up	Down
Mir-320d	Up	Down
MIR-181-5p	Up	Down
Mir-370	Down	Up
Mir-335	UP	Down
Mir-92a	Up	Down
Mir-143	Up	Down
Mir-195	Down	Up
Mir-34a	Down	Up
Mir-192	Down	Up
Mir-217	Down	Up
Mir-203	Down	Up
Mir-10b	Up	Down
Mir223	Down	Up
Mir-381	Down	Up
Mir-133	Down	Up
Mir-22	Down	Up

V.2 Corrélation entre l' expressions des micro-ARN sérique / plasmatiques et les facteurs clinicopathologiques

La leucémie aiguë myéloïdes (LAM) est le type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte bien que chez les enfants dans tout tranche d'âge, effectivement chez les personnes plus âgées qui sont plus accessible à développer cette maladie.

V.2.1 Chez l'adulte

La leucémie aiguë myéloïdes (LAM) est le type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte, bien qu'elle soit aussi observée dans toute tranche d'âge, effectivement chez les personnes plus âgées.

V.2.1.1 Selon le genre

Le sexe est un facteur pronostique connu, ou le sexe masculin est le plus touché.

On remarque que le nombre de Femme et Homme n'a été que abordé dans la population chinoise chez l'adulte

Tableau 14. Expression des Micro-ARN sériques en fonction du genre. $P \leq 0.005$ [93] [77] [76][79] [78] [94] [73][80][81][74]

Micro ARN sériques		Femme %	Homme %	P.value
mir-223	Up	38,7% (24)	61,29% (38)	NS
	Down	39,13% (27)	60,87% (42)	
mir-34a	Up	43,9% (18)	56,09% (23)	NS
	Down	57,89% (44)	41,11% (32)	
mir-10a-5p	Up	33,3% (18)	66,7% (36)	NS
	Down	38,6% (17)	68,5% (37)	
mir-210	Up	47,37% (45)	52,63% (50)	NS
	Down	50,43% (59)	46,15% (54)	
mir-328	Up	49% (25)	51% (26)	NS
	Down	52% (65)	48% (60)	
mir-203	Up	40,63% (26)	59,38% (38)	NS
	Down	41,43% (29)	58,57% (41)	
mir-133	Up	31,37% (32)	44,12% (45)	NS
	Down	37,5% (36)	33% (32)	
mir-10b	Up	35,29% (18)	54,71% (33)	NS
	Down	56,82% (25)	43,19% (19)	
mir-22	Up	37,31% (25)	63% (42)	NS
	Down	42,11% (24)	57,9% (33)	
mir-217	Up	45,5% (20)	56,81% (24)	NS
	Down	64,44% (29)	35,5% (16)	

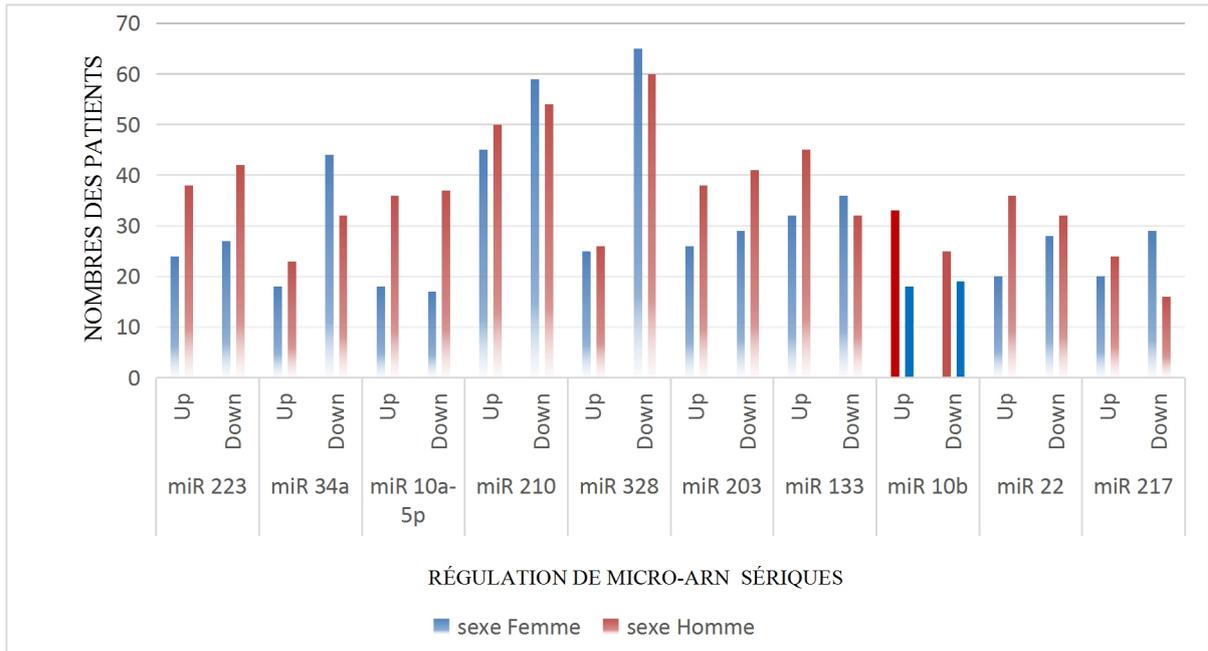


Figure 26: Histogramme de l'expression des microARN sériques chez l'adulte atteint de LMA selon le genre [93] [77] [76][79] [78] [94] [73][80][81][74].

Pour la totalité des études, L'ensemble des micro-ARN sérique exprimée chez l'adulte atteint de leucémie aiguë myéloïdes n'a aucune signification entre le genre et le taux de régulation des micro-ARN sériques. Ainsi que le nombre des patients adultes masculins atteints de LMA présente un nombre plus élevé que les femmes.

V.2.1.2 Selon l'âge

La leucémie myéloïde aiguë parmi les hémopathies malignes les plus fréquents chez l'adulte, on suppose que l'impact de l'âge a un effet sur l'évolution de la maladie.

On remarque que l'histoire d'âge n'été abordée que dans la population chinoise chez l'adulte.

Tableau 15: Expression des Micro-ARN sériques par rapport à l'âge. P ≤0.05, NS : Non significative [93] [77] [76][79] [78] [94] [73][80][81][74].

Micro-ARN sériques		< 60(ans)	≥ 60(ans)	P.Value
mir-223	Up	66,12% (41)	33,87%(21)	NS
	Down	63,77% (44)	36 ,2%(25)	
mir-34a	Up	73,17% (30)	26,83%(11)	NS
	Down	67,11% (51)	32 ,89%(25)	
mir-10a5p	Up	66,67% (36)	33, 33%(18)	NS
	Down	63% (34)	37%(20)	
mir-210	Up	72 ,6% (69)	27,3%(26)	NS
	Down	73,5% (86)	26,5%(31)	
mir-328	Up	70,6% (36)	29,4%(15)	NS
	Down	72% (90)	28% (35)	
mir-203	Up	62,5% (40)	37,5% (24)	NS
	Down	60% (42)	40% (28)	
mir-22	Up	71 ,6% (48)	28,4% (19)	NS
	Down	61,4% (35)	38,6% (22)	
mir-217	Up	63 ,6% (28)	36,4% (16)	NS
	Down	75,5% (34)	24,4% (11)	

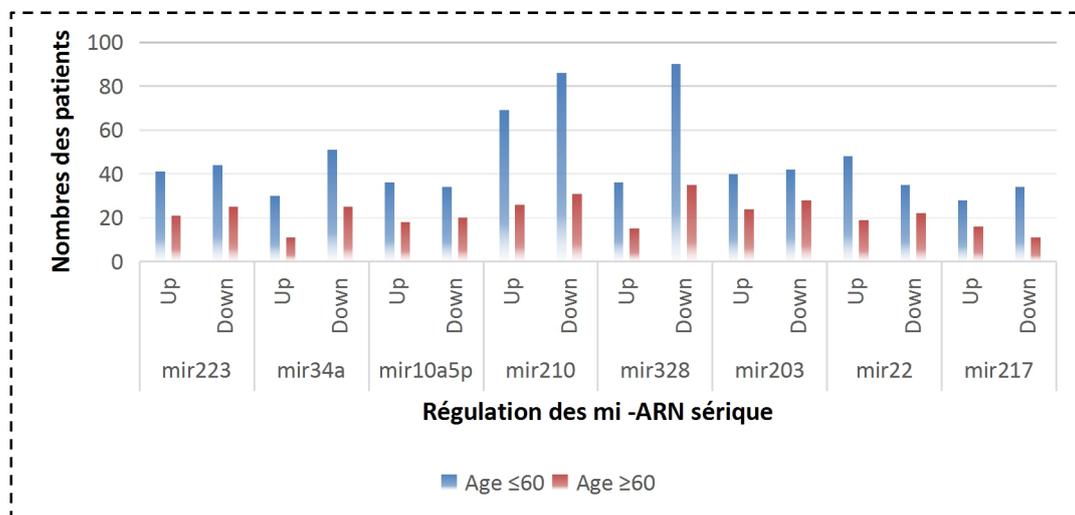


Figure 27: L'expression des micro-ARN sériques chez l'adulte atteint de LMA selon l'âge[93] [77] [76][79] [78] [94] [73][80][81][74].

L'ensemble des micro-ARN sérique et leur régulation (Up/Down) Pour la totalité des études est Non signification entre l'âge < 60 et ≥ 60 ans .

Ainsi que le nombre des patients adultes avec un âge de < 60 ans présente un nombre plus élevé que les patients avec un âge de ≥ 60 ans.

V.2.2 Chez l'enfant

La LAM représente plus de 30% des décès du a leucémies pédiatriques, bien qu'elle ne représente que 15~20% des leucémies pédiatrique.

V.2.2.1 Selon le genre

Tableau 16: L'expression des micro-ARN sérique chez l'enfant. $P \leq 0.05$, NS : non significative [95] [96][84][97][86].

Mir-sérum		Filles	Garçons	P.VALUE
mir-335	Up	25 (44,64%)	31 (55,36%)	NS
	Down	23 (46%)	27 (54%)	
mir-370	Up	20 (41,7%)	28 (58,3%)	NS
	Down	28 (48,28%)	30 (51,72%)	
mir-195	Up	22 (60,7%)	29 (39,2%)	NS
	Down	26 (63,6%)	29 (34,5%)	
mir-381	Up	22 (60,7%)	19 (39,2%)	NS
	Down	26 (63,6%)	33 (34,5%)	
mir-192	Up	19 (38%)	31 (62%)	NS
	Down	21 (44,7%)	26 (55,32%)	

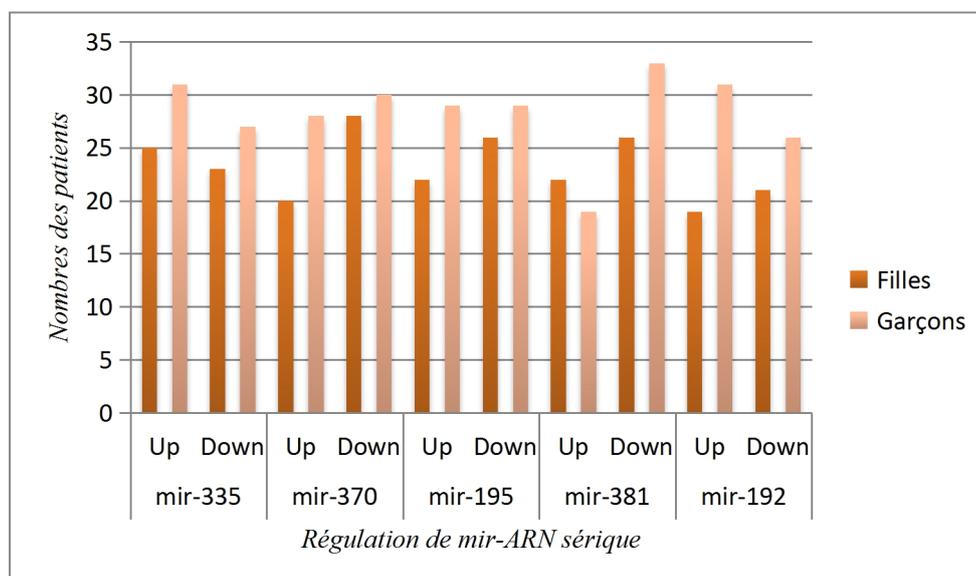


Figure 28: Histogramme l'expression des micro-ARN sériques chez les enfants atteint de LMA selon le genre [95] [96][84][97][86].

D'après les résultats obtenus du tableau et la comparaison entre le P. Value de chaque miARN ont résulté que l'ensemble des études ne montre aucune relation entre le taux de régulation de micro-ARN sérique (UP/Down) avec l'Age de l'enfant atteints de LAM.

V.2.2.2 Selon l'âge

L'âge peut être un facteur pronostic favorable de développement de leucémie myéloïdes aiguë chez l'enfant, un ensemble des études qu'on a recueille présenté dans le tableau suivant;

Tableau 17: L'expression des micro-ARN sériques selon l'âge chez l'enfant P. ≤ 0.05 [95] [96][84][97][86]

Mir-sérum	Expression	≤ 6(ans)	≥ 6 (ans)	P.value
mir-335	Up	36 (64,3%)	20 (35,7%)	NS
	Down	30 (60%)	20 (40%)	
mir-370	Up	15 (31,2%)	33 (68,8%)	NS
	Down	25 (43,1%)	33 (57%)	
mir-195	Up	31 (60,7%)	20 (39,2%)	NS
	Down	35 (63,6%)	20 (34,5%)	
mir-381	Up	31(60,7%)	20 (39,2%)	NS
	Down	35 (63,6%)	20 (36,4%)	
mir-192	Up	30 (60%)	20 (40%)	NS
	Down	24 (51,1%)	23 (48,9%)	

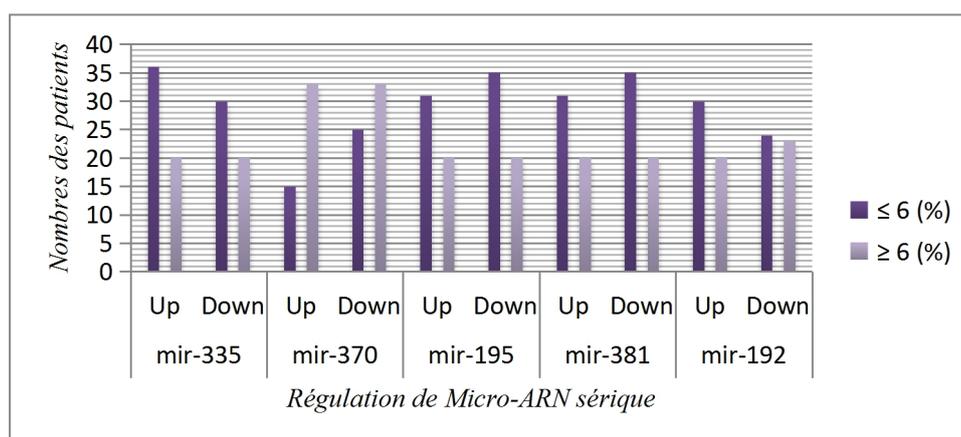


Figure 29 : Histogramme de l'expression des micros ARN sériques chez les enfants atteints de LMA selon l'âge[95] [96][84][97][86].

D'après les résultats obtenus du tableau et la comparaison entre le P de chaque miARN ont résulté que l'ensemble des études ne montre aucune relation entre le taux de régulation de micro-ARN sérique avec l'Age de l'enfant atteints de LMA.

V.2.3 Selon la cytogénétique

L'analyse cytogénétique nécessite des tests réalisés en laboratoire, pendant lesquels des anatomopathologistes recherchent certaines modifications des chromosomes.

Selon les informations cytogénétiques (d'après l'ELN 2017) (Tableau 5), Les patients atteints de LMA leurs pronostics est divisés en trois sous-groupes qui a un effet sur leurs durée de vie on observe un risque favorable, intermédiaire et défavorable.

a. Adulte

Tableau 18: Expression de micro-ARN sériques selon la cytogénétique chez l'adulte. ($P \leq 0.05$)

Mir-sérique	Régulation	Favorable	Intermédiaire	défavorable	P.Value
mir-223	Up	36	23	3	0.001
	Down	16	38	15	
mir-34a	Up	11	14	16	0.028
	Down	10	54	21	
mir-10a-5p	Up	9	26	4	NS
	Down	4	29	6	
mir-210	Up	7	52	36	NS
	Down	54	50	13	
mir-328	Up	16	28	7	NS
	Down	56	55	14	
mir-203	Up	25	29	10	0.016
	Down	13	36	21	
mir-133	Up	4	49	24	0.018
	Down	14	38	16	
mir-10b	Up	13	29	9	0.007
	Down	25	13	6	
mir-22	Up	34	28	5	0.008
	Down	15	30	12	
mir-217	Up	24	18	2	0.007
	Down	12	23	10	

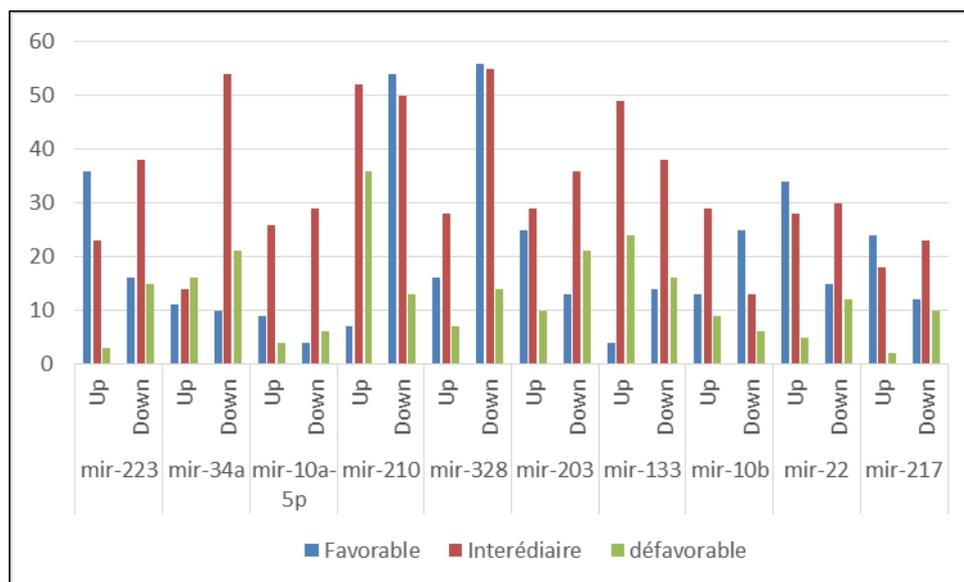


Figure 30: Histogramme de l'expression des micro-ARNs chez les adultes atteints de LAM selon la cytogénétique [93] [77] [76] [79] [78] [94] [73] [80] [81] [74].

b. Enfants

Tableau 19: Expression des microARN sériques selon la cytogénétique chez l'enfant. ($P \leq 0.005$) [95] [96] [84] [97] [86].

Mir-sérique	Régulation	Favorable	Intermédiaire	défavorable	P value
Mir-335	Up	10	27	19	0.008
	Down	25	25	0	
Mir-370	Up	15	27	6	0.01
	Down	20	25	13	
Mir-192	Up	11	34	8	0.02
	Down	6	18	23	
Mir-381	Up	8	25	7	0.02
	Down	9	24	29	
mir-195	Up	20	27	1	0.01
	Down	27	25	18	

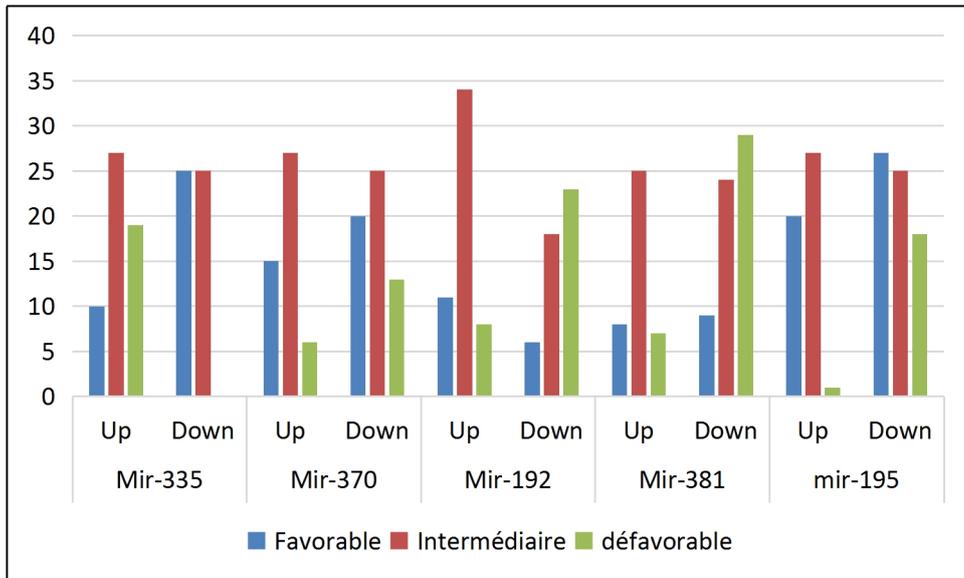


Figure 31: L'expression des micro-ARNs sérique chez l'enfant selon la cytogénétique[95] [96][84][97][86].

On conclue que la totalité des études observer chez l'adulte et l'enfant entre le taux régulation des micro-ARN sériques et les facteurs clinicopathologiques ne sont pas significatifs.

V.2.4 Corrélation du nombre de patients atteint de LAM7 chez l'adulte et l'enfant

On observe que le nombre de patients atteint chez l'enfant est supérieur ce lui chez l'adulte.

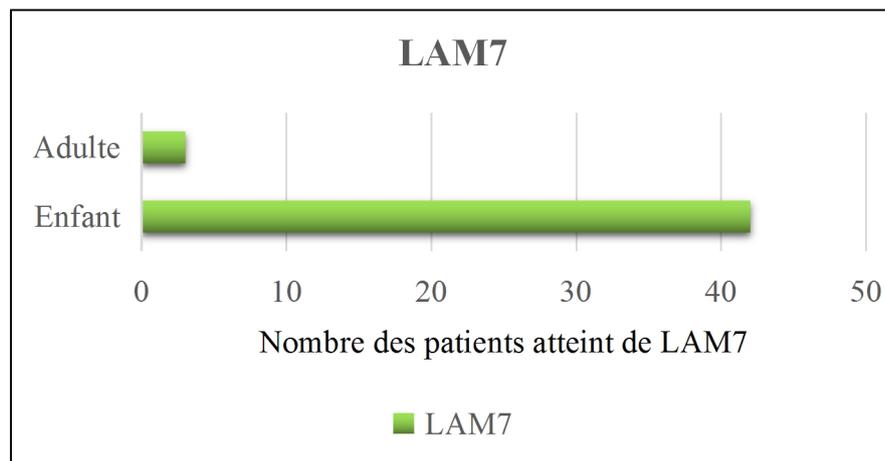


Figure 32: Diagramme montrant le nombre patients atteint de LAM7 chez l'adulte et l'enfant.

V.3 Corrélation entre l'expression sérique des micro-ARN et le diagnostic et pronostique des patients atteints la LMA

Afin de trouver une relation entre l'expression des micro-ARN sériques et le diagnostic et le pronostique, on a démarré par l'ensembles des micro-ARN qui intervient dans la **leucémogénèse** et **l'hématopoïèse**, ces études ont été en **chine** en **Belgique** et **l'Égypte**, les résultats de ces études montre que les micro ARN sériques obtenue ont un bon et mauvais pronostiques, ainsi que un bon diagnostic.(Figure 30).

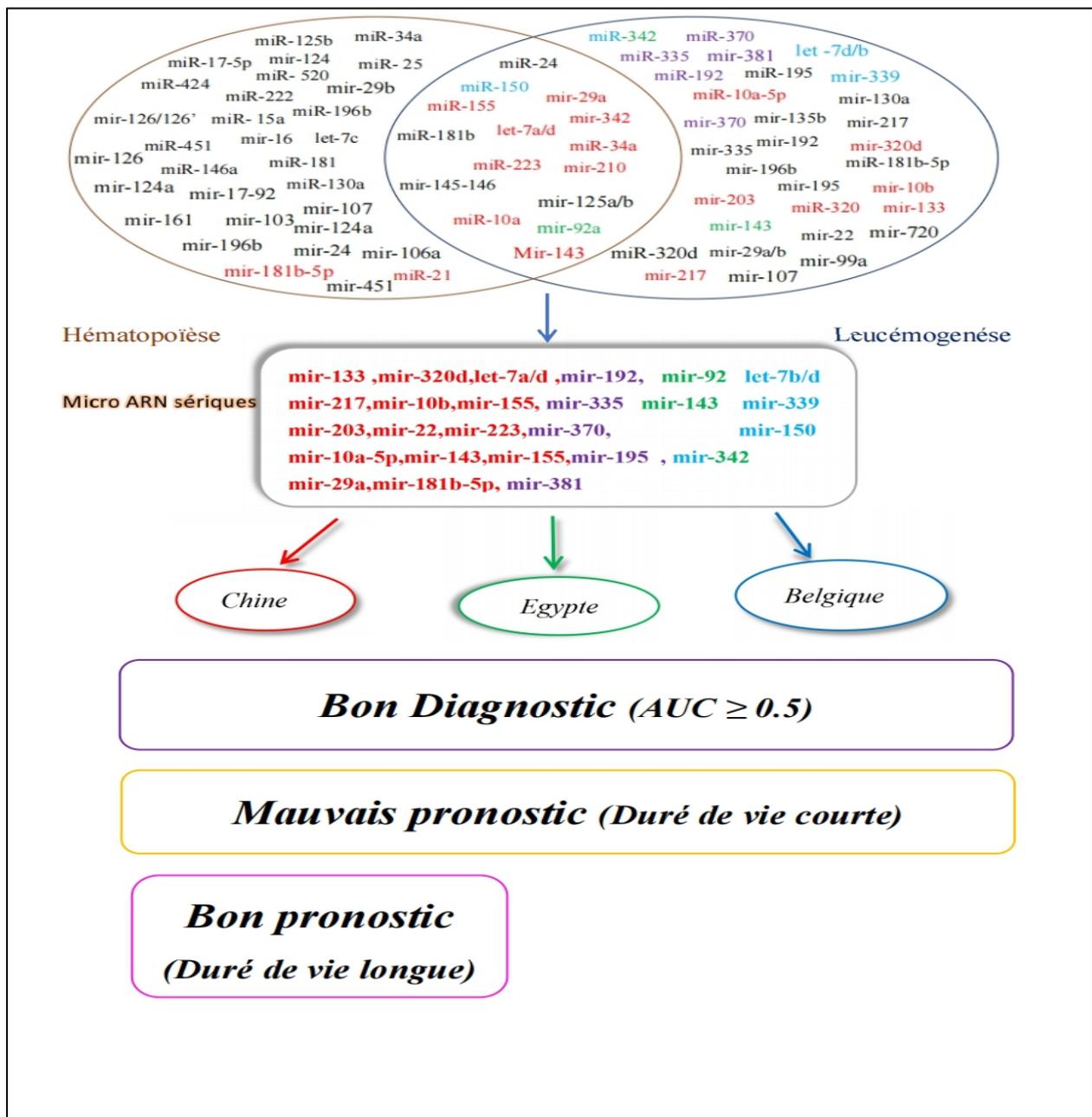


Figure 33 :l'expression de mir en relation avec le pronostic et le diagnostic dans la totalité des articles.

On remarque que les micro-ARN sérique dans la LAM leurs sensibilités est de 69% jusqu'à 95% et de spécificité et de 74% jusqu'à 100% accorder à la leucémie myéloïdes aiguë (Figure 30) (Figure 31).

Ces miARN sériques présentent un test de dépistage très prometteur pour le diagnostic de la LAM. Bien que le test avec ces marqueurs atteint une sensibilité et une spécificité élevées pour la prédiction de la LAM.

Aussi, bien que la de certains miRNA régulation Up/Down présente un bon et mauvais pronostic liée à la durée de vie des patients, ce qui donne un avantage de suivre l'évolution de la maladie.

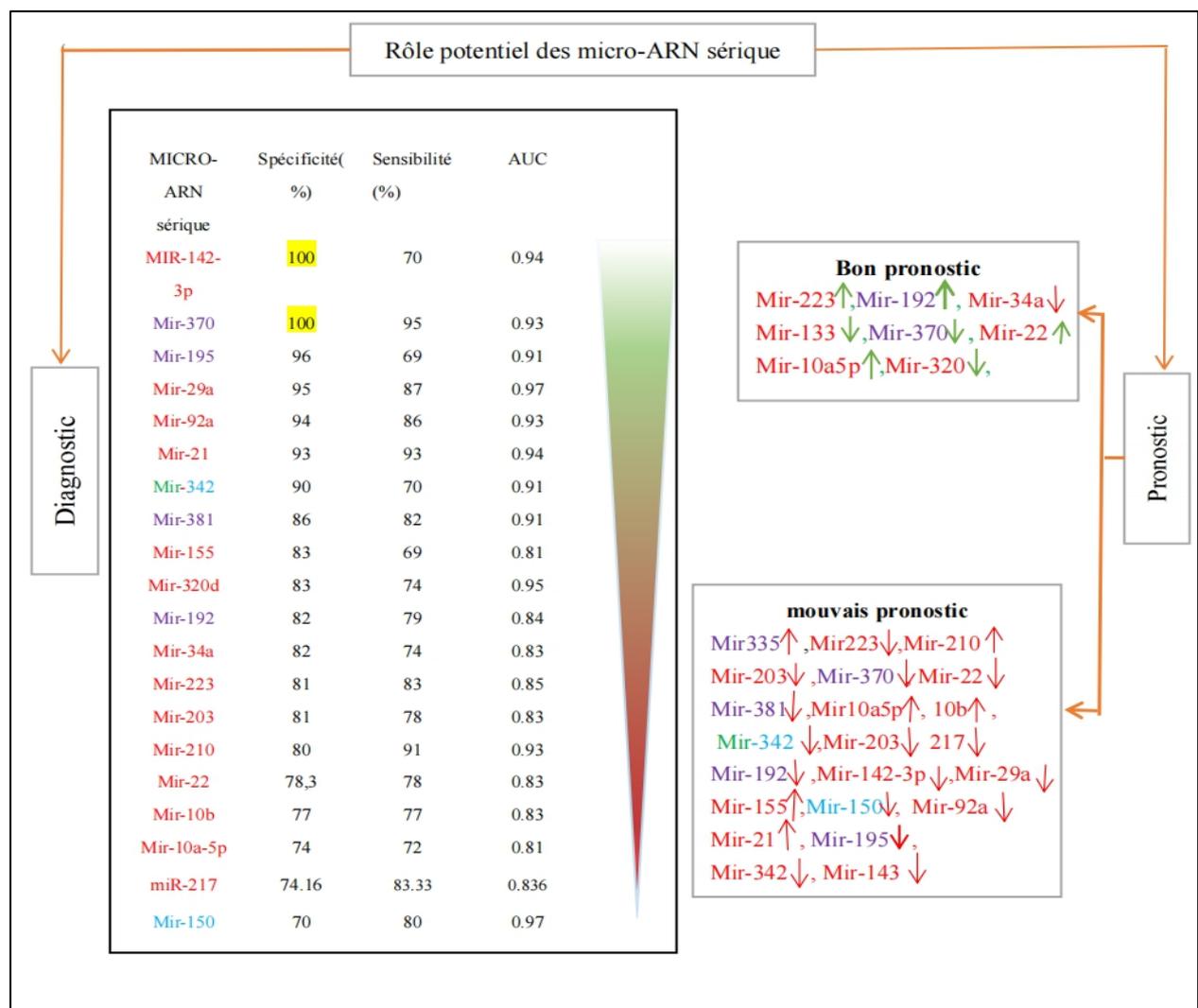


Figure 34: L'expression des micro-ARN sériques déterminant le diagnostic et le pronostic des patients atteint de LAM. (Originale).

Chapitre IV : Discussion

VI Discussion

Les micro-ARN sont connus pour exercer des rôles cruciaux en tant qu'oncogènes ou suppresseurs de tumeurs, et leur dérégulation est impliquée dans de multiples processus, notamment la prolifération cellulaire, l'apoptose, la régulation du cycle cellulaire, la régulation épigénétique et l'implication dans diverses maladies.

On remarque qu'il y'a un déséquilibre de nombre de travaux et le nombre de miRNA ciblée et étudié (Tableau 11), alors on s'est penchées sur la question sur un plan ethnique, et nous avons trouvé que les chinois ont en effet un problème dans la variation d'allèle HAL- DP (rs 3077 et rs 9277535) et HLA-DQ (rs745320) de classe II dans la population chinoise Han, cette variation augmente de manière significatif le risque de SNP de la leucémie myéloïde aigue dans les cas récessifs [98].

A fin de répondre a leurs besoin et ce qui se passe dans leurs ethnies ils ont effectué plusieurs recherches sur les miRNA sériques vu que les SNP sont liée à l'expression de HLA-DPBI dans les monocytes, les deux, suscités en particulier, peuvent masquer le site de liaison des miRNA, par conséquence ils activent l'expression des gènes qui enclenche la LAM[98].

On a résumé, l'ensemble des recherches sur les micro-ARN sériques, et nous avons déterminé en premier l'ensemble des micro-ARN qui interviennent dans l'hématopoïèse et la Leucémogénèse de LMA, afin de classer par la suite les micro-ARN détectés dans le. Nous avons remarqué que la plus part des études sont réalisées en **chine** et d'autres en **Egypte** et en **Belgique** (Figure 35).

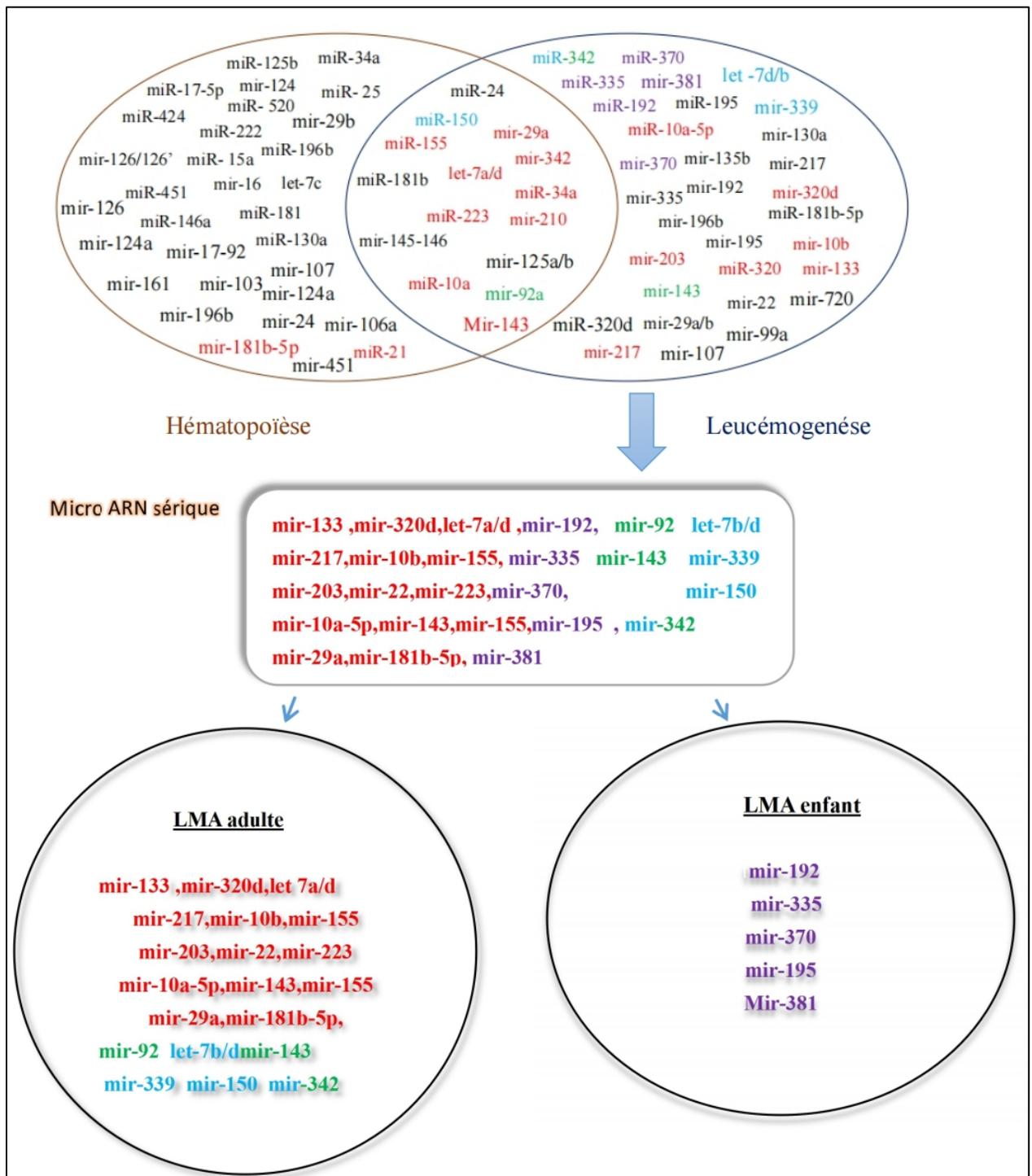


Figure 35: présentation des micro-RNA sérique parmi les micro-RNA impliqués dans la LAM chez l'adulte et l'enfant, considérés dans cette étude.

➤ Résumant les cibles micro-ARN pour le diagnostic

On constate aujourd'hui, une nouvelle méthode de déterminer le diagnostic de LAM, cette méthode est liée à la spécificité à la LMA et à la sensibilité de provoquer la LAM, on constate les microARN sériques.

On remarque d'après la figure que les micro-ARN sériques ont une meilleure performance de sensibilités de 69% jusqu'à 95% et de spécificité et de 74% jusqu'à 100% accorder à LMA (Figure 34).

Ainsi et de manière plus détaillée, on a constaté une valeur de sensibilité à 100% chez les mir142-3p et mir 350 détecter chez les patients leucémiques, on suppose qu'ils sont un signe dit pathognomonique, qui revient à dire que ces mir sont présent dans leur forme pathologique de manière systématique dans la LAM, donc la présence de ces deniers affirmera parfaitement l'existence de cette maladie.

Un autre type d'évaluation de la pertinence pour un diagnostic celui de calculer l'AUC de plusieurs mir. Prenons l'exemple du mir-92a et du mir -143 qui avaient les valeurs AUC respectives 0.92 et 0.90, alors que le mir-342 a montré une valeur AUC de 0.88. Aussi la combinaison des trois mir donnerait une valeur AUC de 0.97, autrement dit la détection des trois mir à la fois est un élément de diagnostic de la LMA [91].

Aussi bien pour le miR-29a + miR-142-3p qu'on nommera **cluster**, avec valeur AUC de 0,97, qui représente un bon critère de diagnostic. [88]

La combinaison des marqueurs sériques représente donc un bon biomarqueur permettant un dépistage assez fiable de LAM, toute fois il faudrait vérifier que le biomarqueur ne soit pas partagé avec un autre type de cancer.

Nous avons résumé les déférente profile d'expression de quelques micro-ARN sériques dans autres pathologies sont présentée dans les figures(36 et 37).

Ce type d'approche a révélé des variations claires entre ces typs de tissus, avec soit des pertes ou des gains dans l'expression de certains miRNAs permettant ainsi d'évoquer une véritable "signature" tumorale en relation avec l'expression des miRNAs.

Ces variations d'expression seraient un avantage pour le développement et la prolifération du clone tumoral.

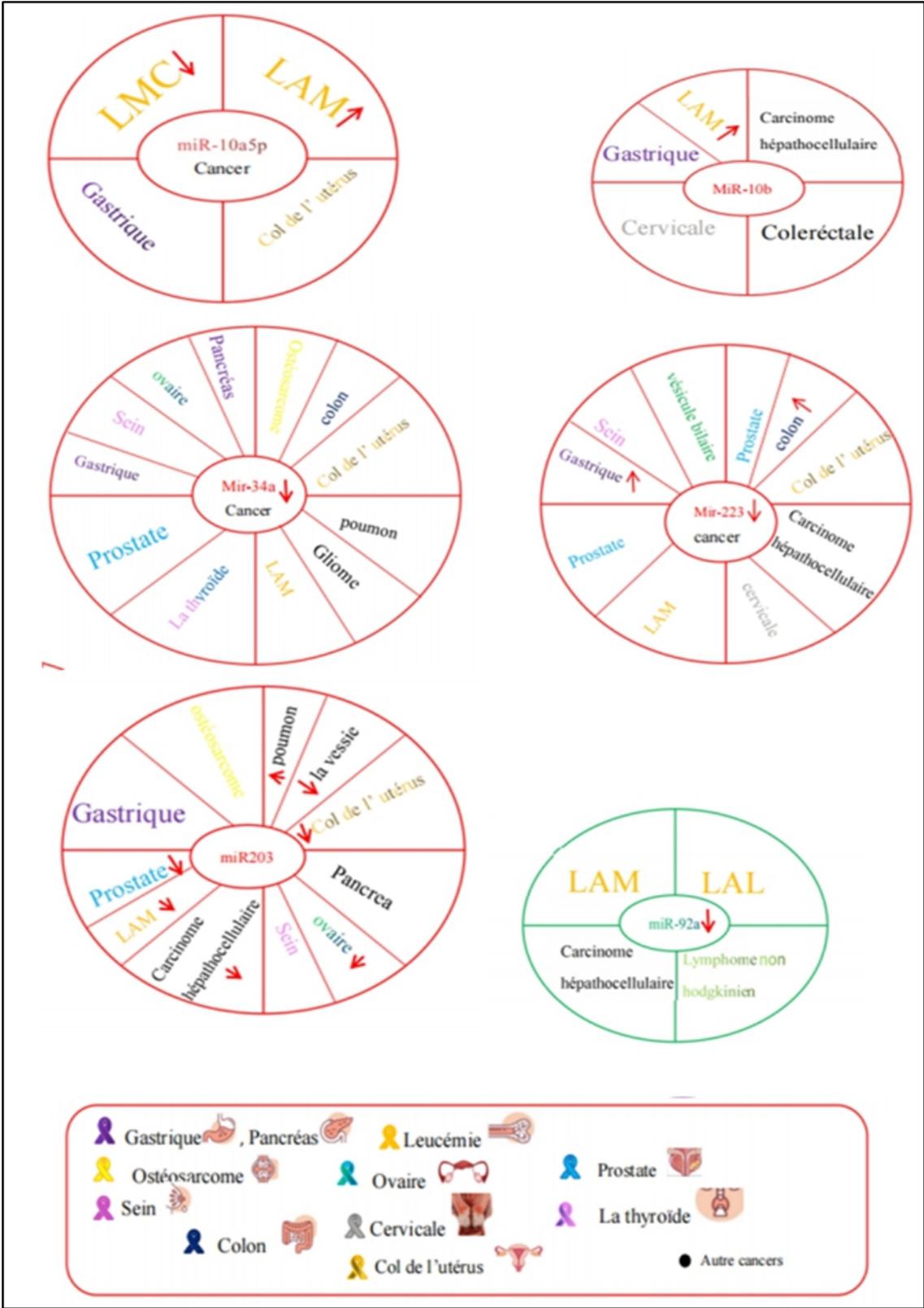


Figure 36 : Exemple de mir chez l'adulte comme biomarqueur commun pour plusieurs cancers différents [76][80][77][99][75][100].

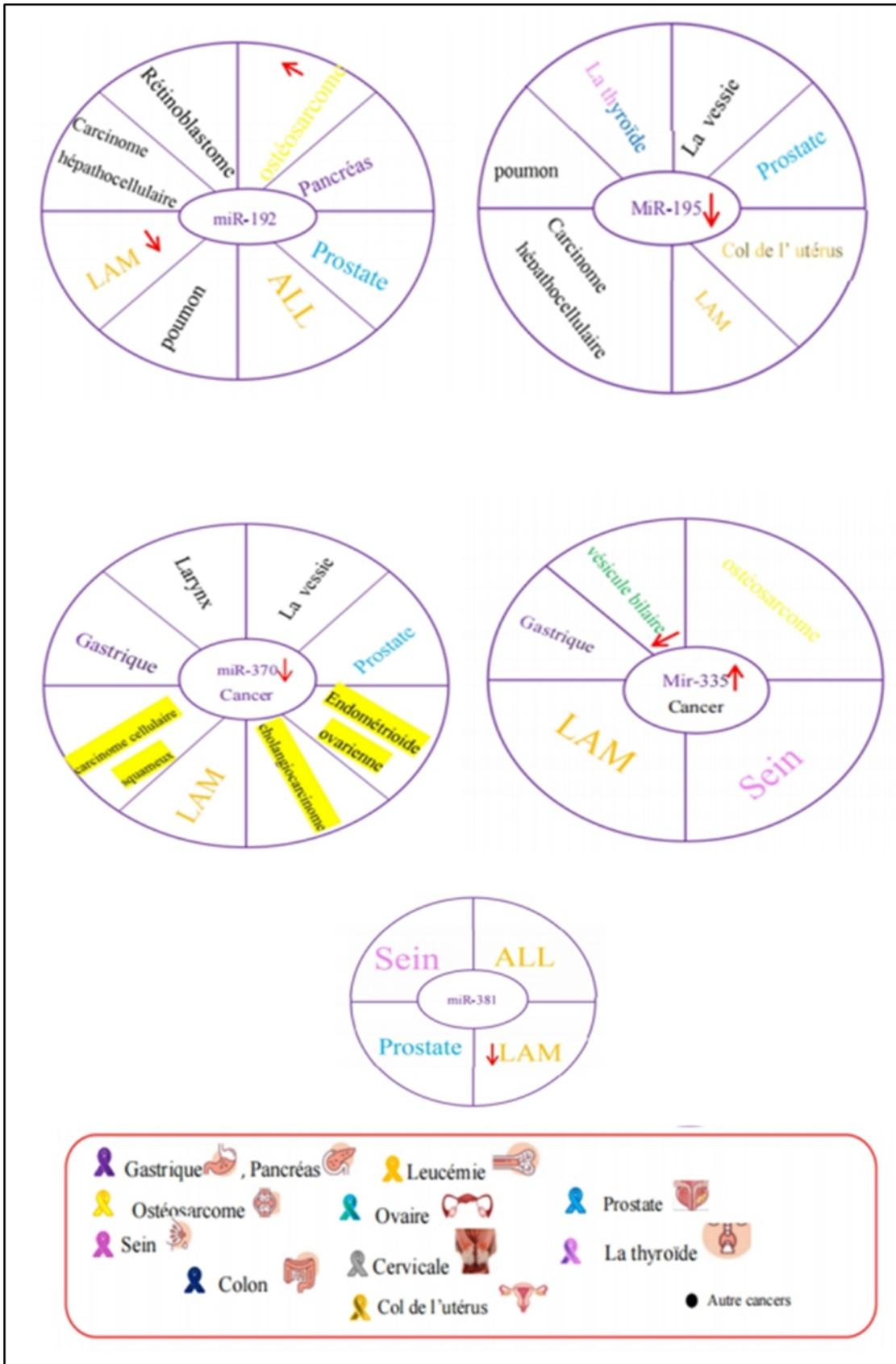


Figure 37: Exemple des mir chez l'enfant comme biomarqueurs commun pour plusieurs cancers différents. [86][84][96][95][97].

Résumant les cibles micro-ARN pour le pronostic

➤ LAM chez l'adulte

La leucémie aigüe myéloïde touche les personnes adultes plus âgées, car il est difficile pour eux de faire face aux effets secondaires de cette maladie. Pour savoir l'intervention des miRNA sérique dans le pronostic on a mis en en point quelques exemples de mir sérique chez l'adulte à discuter on note le mir suivant: mir-34a, mir-223, mir10b.

Un exemple d'expression de mir-34a et le mir-123 sériques qui sont identifier chez les patients atteint de LAM, leurs faible (Down) régulation est associée à un mauvais pronostic, une faible durée de vie. Afin de promouvoir leur cible pronostic en met le point sur leurs régulations cellulaires dans LAM.

En effet le mir34a et le mir 223 participant a la régulation du programme différenciation myéloïdes, leurs cible est le gène CEBP/α qui joue un rôle essentiel dans hématopoïèse principalement dans la granulopoïèse, Sont interaction avec le promoteur des micro-ARN cibles aboutie a prolifération des granulocytes. Par autre les mutations de CEBPα sont associées à l'initiation et aux développements des LAM, pour cela les patient atteint de LAM avec mutation CEBP/α ont la chance développer une LAM(Figure 38)[77] [93].

Ainsi que le mir34a est une cible directe de P53 (supresseur de tumeur connu), la perte de la voie de signalisation de P53-34a est très importante a provoquer une Leucémogénèse , aussi bien qu'il peut inhiber l'expression des gènes B-Myb (facteurs de transcription et est impliqué dans la régulation du cycle cellulaire) et E2F1(facteur de transcription) , conduisant au repos du cycle cellulaire dans les cellules malignes [93].

Par contre , l'expression élevée des mir 34a et mir 223 est liée a un bon pronostic, une durée de vie long, en autre ces deux miRNA peuvent être un biomarqueurs pour le pronostic mais aussi une stratégie efficace pour traiter les patients atteints de LAM avec les mutations C/EPBα.[77] [93]

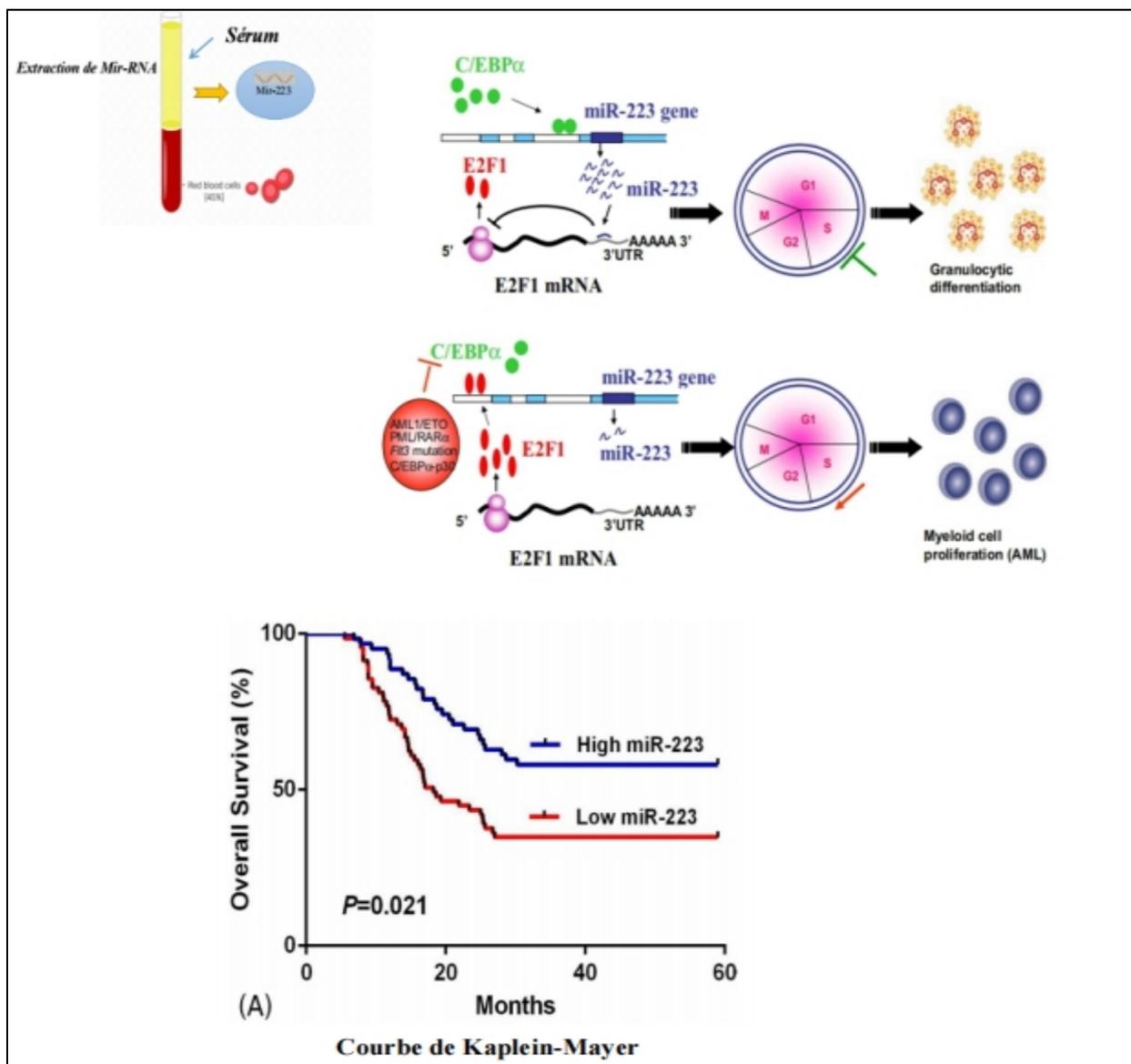


Figure 38: Schéma résumant La régulation de mir-223 dans LAM selon les données des travaux de **G. Yu et F. Fazi** [72][99].

Un autre exemple pour expliquer le pouvoir pronostic qu'ont certains Mir, c'est l'exemple du mir 10b, ce miRNA est particulier car il est transporté par une vésicule extra cellulaire dérivée de cellules cancéreuse, ce qui explique sa dérégulation.

Nous avons vu que l'augmentation du taux sérique de EV-mir-10b est associée a un mauvais pronostique, une durée de vie courte. Cela explique son expression à la fois dans les lignées cellulaires de LMA, du fait que la dérégulation du gène HOXD10 (rôle essentiel dans la prolifération cellulaire dans le processus de développement des tumeurs) favorise de manière significative la prolifération des cellules leucémiques, la formation de colonies et la suppression de l'apoptose. On note aussi que l'expression élevée de mir-10b mène à une leucémogénèse par l'inhibition de la prolifération granulocytaire et monocytaire chez les patient atteint de LAM

➤ LMA pédiatrique

La LAM est l'un des types de leucémie les plus courants chez les enfants, le pronostic de la LAM pédiatrique reste encore sombre, il est donc urgent d'étudier le mécanisme de la LAM pédiatrique et de mettre au point une stratégie préventive efficace spécifique aux enfants.

Cependant le pronostic de la LAM pédiatrique reste encore sombre, il est donc urgent d'étudier le mécanisme de la LAM pédiatrique et de mettre au point une stratégie préventive efficace spécifique aux enfants.

D'après l'observation des résultats on déduit que la leucémie chez l'enfant est plus agressive que chez l'adulte, car elle est liée à LAM 7 (leucémie mégacaryocytes) avec un mauvais pronostic (Figure 29). Afin de comprendre cette liaison entre LAM 7 pédiatrique et son développement agressive, des chercheurs ont identifié que cette classe est liée à une altération génétique présente une fusion entre ETO2-GLIS2 pourrait être suffisante pour déclencher une leucémogénèse par un déséquilibre fonctionnel entre les régulateurs transcriptionnels majeurs de l'hématopoïèse normale tels que les facteurs GATA et ETS.[102]

Cependant on révèle que ce modèle développé montre que les cellules fœtales sont plus permissives à la transformation par cette fusion par rapport aux cellules adultes. [102]

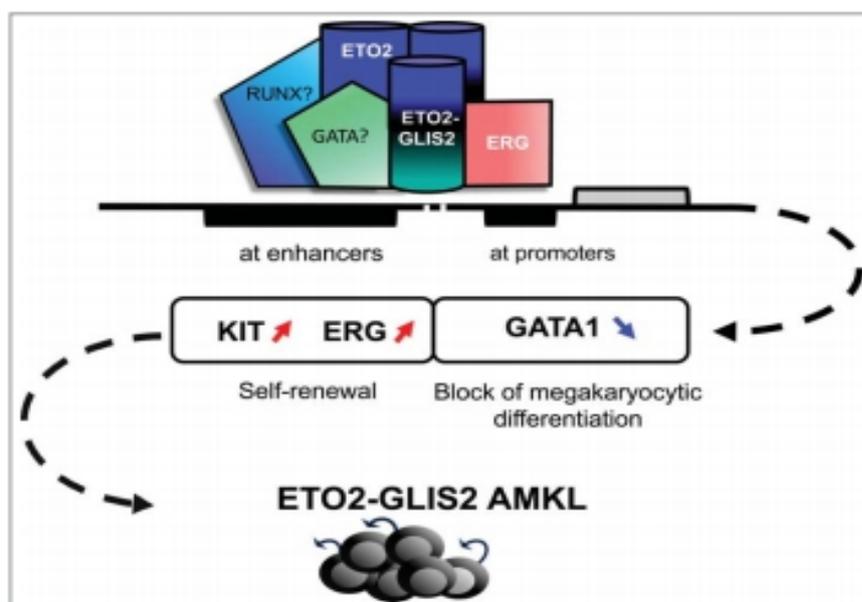


Figure 40: La fusion ETO2-GLIS2 permet l'acquisition de propriétés leucémique [102].

En résumé, dans ce modèles des chercheurs ont montré que:

- Cette fusion (ETO2-GLIS2) suffisante pour développer rapidement des leucémies agressives, si elle est activée dans des cellules hématopoïétiques de fœtus. En revanche son activation est faiblement associée au développement de leucémie chez dans les cellules adulte. [102]

- La fusion ETO2-GLIS2 est bloqué, la prolifération tumoral est stoppé, suggère que certain leucémie ce développe spécifiquement chez l'enfant car les cellules fœtales ont une propriété de différenciation différentes par a port aux cellules adultes. [102]

Récemment, il a été démontré que les micro-ARN peuvent représenter des biomarqueurs moléculaires pour les patients atteint de LAM pédiatrique (Figure 40),

A fin de comprendre l'intervention des miRNA sérique dans le pronostic et on a mis en en point quelques exemples de mir sérique chez l'enfant on note les miRNA sériques : mir-381, mir-370, mir 335.

Un exemple qui met du miR-381 Les patients pédiatriques avec une faible expression de avaient un RFS et un OS plus mauvais, corrélér a une vie plus courte au ceux des témoins. Cette faible expression été significativement associé à LAM7et à un risque génétique cellulaire défavorable. Par conséquent, l'effet de taux d'expression de mir-381 a été révéler par une étude in vitro, dans l'essai CCK-8 à confirmer que l'expression élevée de ce mir peut inhiber de manière significative la prolifération des cellules tandis que la faible expression de mir-381 peut significativement promouvoir la prolifération cellulaire. [97]

On outre, une étude a rapporté que le mir-381 est une cible de gène HGMB1, ce dernier est trouvée surexprimée dans les cellules de la lignée cellulaire de LAM et détectée à forte expression dans le sérum des patients de LAL chez l'enfant. Sa surexpression stimule les cellules leucémiques à sécréter le TNF- α par la baisse du signal MAPK.

Collectivement, nous avons spéculé que miR-381pourrait influencer sur la prolifération de la LAM pédiatrique en ciblant HMGB1 avec l'implication de la signalisation MAPK, mais son mécanisme spécifique doit encore être étudié plus avant (Figure 41). [97]

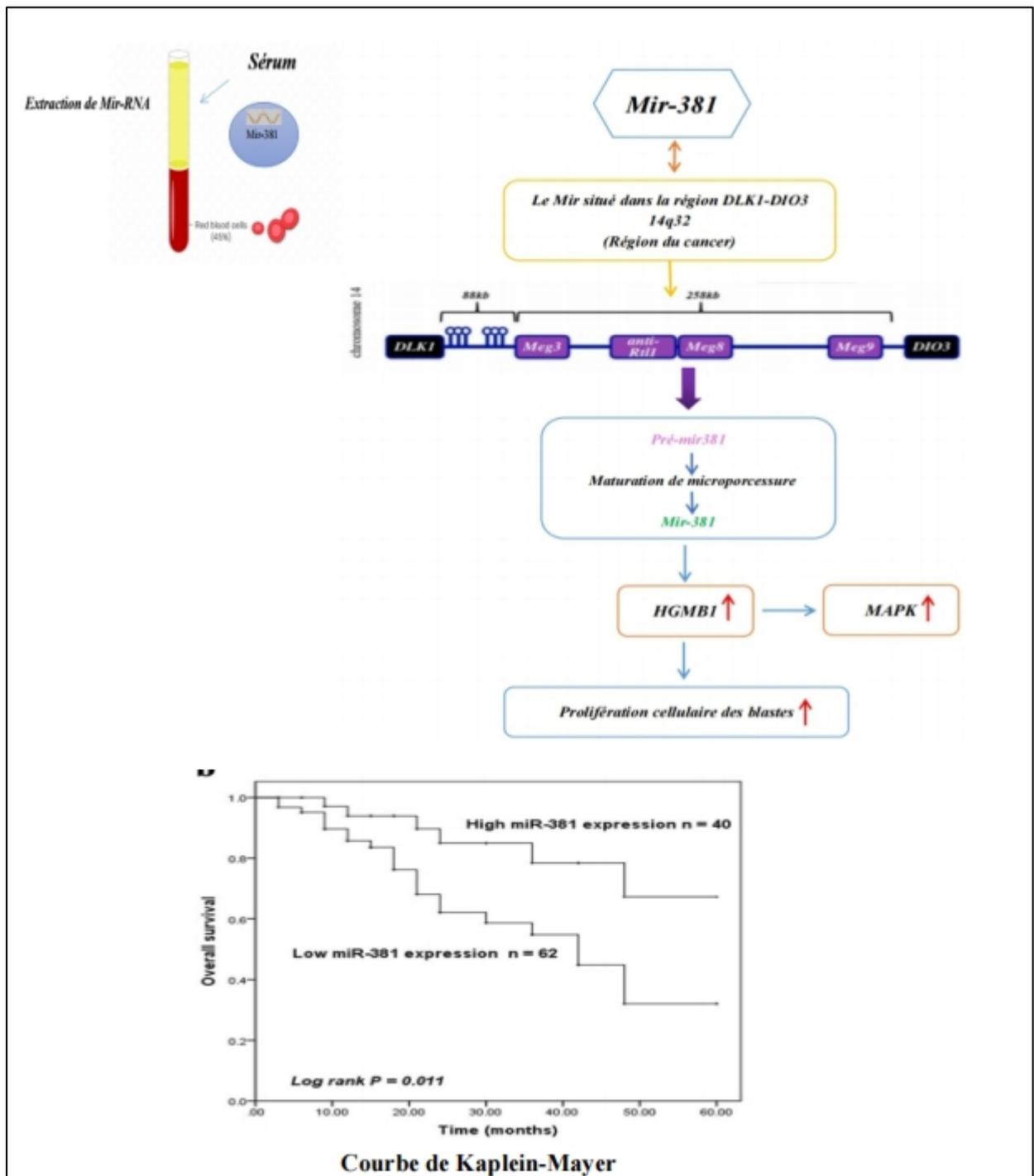


Figure 41: Schéma résumant La régulation de mir-381 dans LAM selon les données des travaux de P. Zhang et al [97].

Un autre exemple de mir-370, la faible expression sérique était associée de manière significative à un mauvais pronostic, une vie plus courte. Ce miRNA est associé au LAM7 (classification FAB)(Voir tableau 2) et aux risques cytogénétiques défavorables (Voir Tableau 5,) [96]

Le MiR-370 est situé au niveau de la région imprimée DLK1-DIO3 (une région génomique associée au cancer) localisé sur le chromosome humain 14q32, qui est régulée par la méthylation des îlots CpG de l'ADN, en amont de l'allèle maternel.

Comme il était décrit avant le mécanisme épigénétiques déjà connus comme étant potentiellement dérégulés au cours du cancer (dans le cas la méthylation de l'ADN) dans le contrôle de l'expression des miARN, ce qui va favoriser la Leucémogénèse [96][99][98][97][96][95].

D'autre part, le miR-370 pourrait jouer le rôle d'un suppresseur de tumeur capable d'inhiber la progression du cycle cellulaire des cellules de LAM [96].

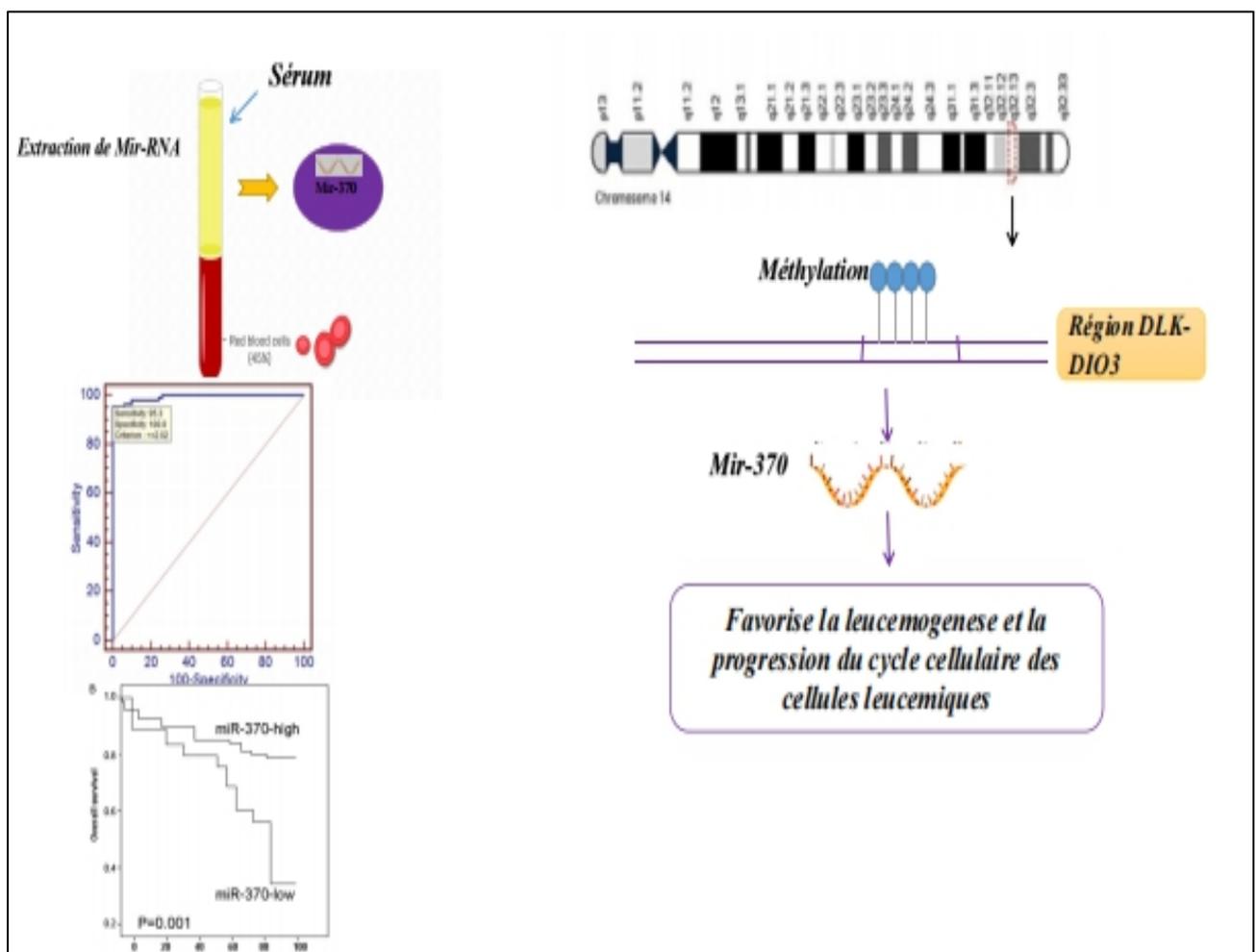


Figure 42: Schéma résumant La régulation de mir-370 dans LAM selon les données des travaux de X. Linet al (originale) [83].

Un troisième exemple, du mir-335 est lié à LAM7 (Voir tableau 2 classification de FAB) à un caryotype défavorable (voir tableau 5), on raison l'expression élevée de ce miARN est un mauvais pronostique, durée de vie courte.

Ce miRNA est transcrit à partir de la région génomique du chromosome 7q32.2 qui a été observée de façon aberrante dans différentes tumeur maligne et il joue un rôle crucial dans l'initiation et la progression des tumeurs , ce qui est le cas dans LAM [95].

Aussi bien que l'expression du mir335 est indépendante de sa méthylation et sa dérégulation de facilite la leucémogénèse par l'activation de la voie de signalisation PI3K/Akt (Figure 43) [95].

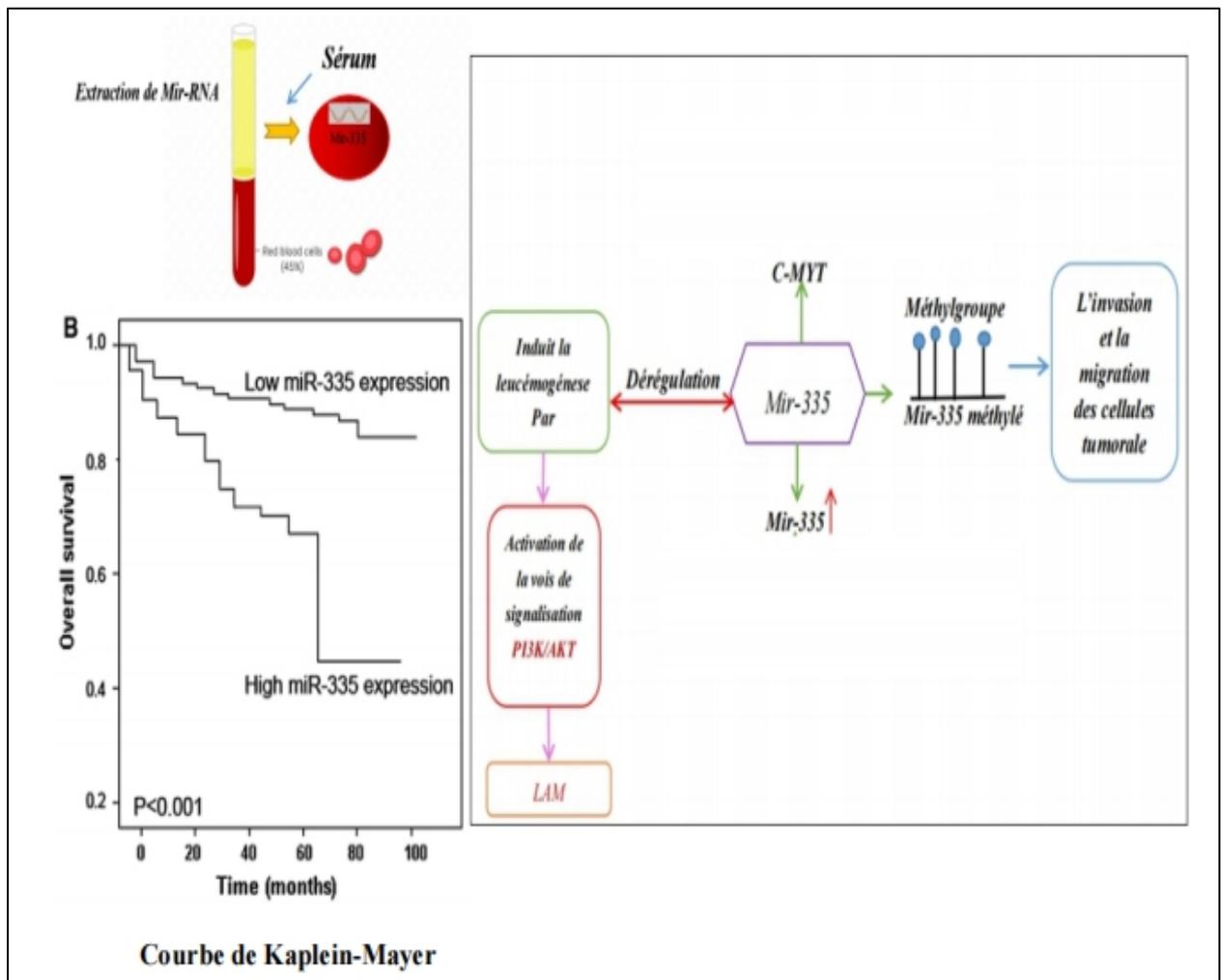


Figure 43:Schéma résumant La régulation de mir-335 dans LMA selon les données des travaux de X. Lin et al[82].

Les mécanismes moléculaires exacts de l'implication de la dérégulation des micro-ARNs sériques dans les LAM pédiatriques doivent faire l'objet de recherches plus approfondies.

➤ **Les micro-ARN comme une cible thérapeutique**

Des études ont pu émettre que les micro-ARN sont associées à la résistance multi-drogue dans la leucémie. En outre, l'analogue nucléotidique de nucléotide cytarabine est un composant principal d'AML [97]

Bhise et al ont identifié micro-ARN qui étaient significativement associés à l'expression des gènes de la voie nucléotidique dans plusieurs lignées cellulaires de LAM, y compris le miR-381. Il a été trouvé que, par rapport au groupe de contrôle, le miR-381 a été significativement régulé à la hausse par le miR-381 mimic et régulé à la baisse par un inhibiteur du miR-381.[97]

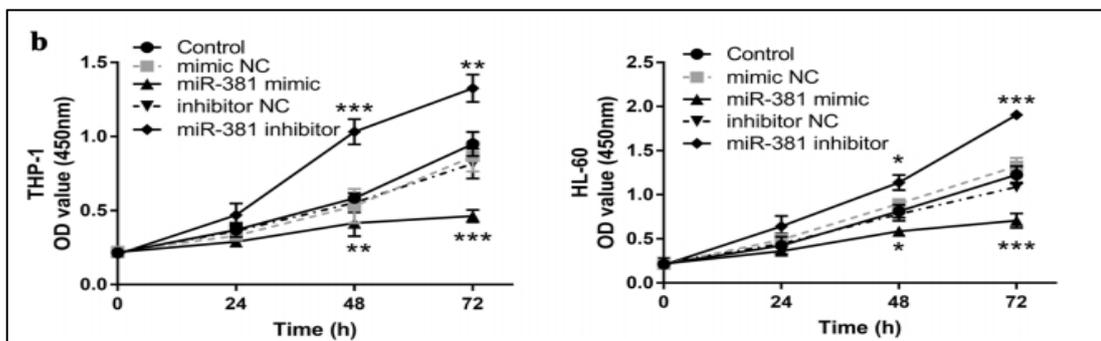


Figure 44: Effet de l'expression du mir-381 sur la prolifération des cellules dans LAM [97]

La transfection avec l'imitateur du miR-381 a réduit de manière significative la prolifération cellulaire, tandis que la transfection avec l'inhibiteur du miR-381 a favorisé la prolifération cellulaire. ** P<0,01, *** P<0,001, par rapport au groupe témoin [97]

En outre, une faible expression du miR-381 peut favoriser de manière significative la prolifération cellulaire, ce qui peut constituer une cible thérapeutique pour la LAM pédiatrique[97].

les problèmes principaux dans le développement de la thérapie par miRNA sont l'identification des meilleurs candidats miRNA et la conception de véhicules d'administration de miRNA qui confèrent une plus grande stabilité à la thérapie.

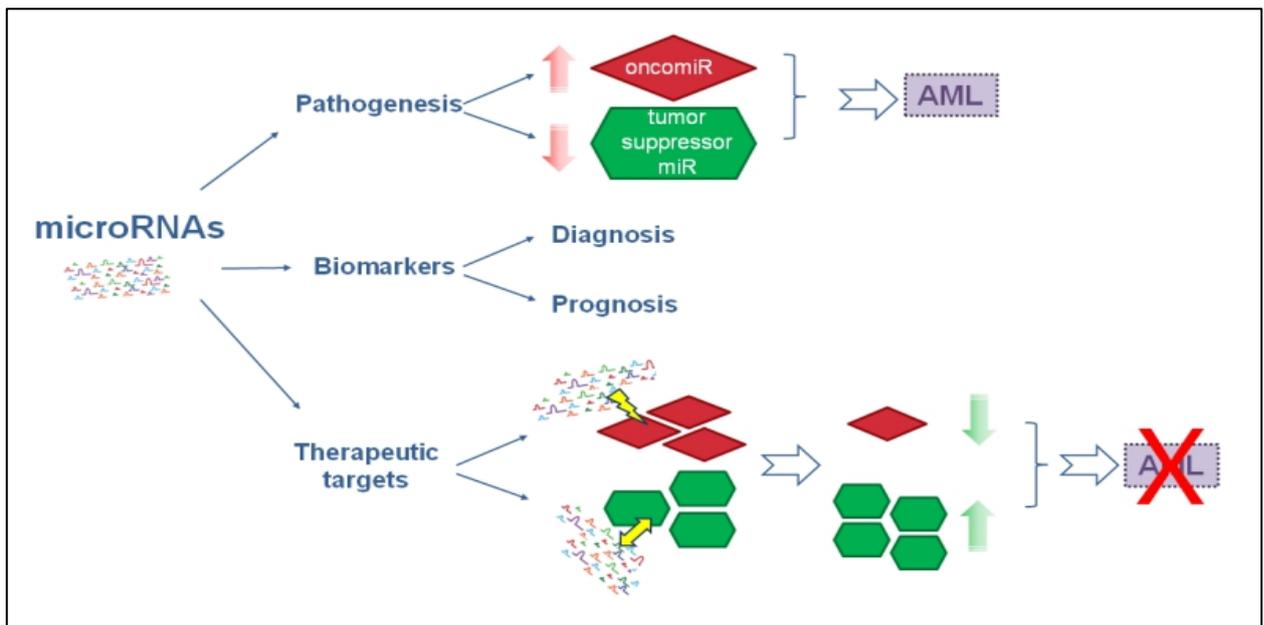


Figure 45: Diagramme résume le rôle des micro-ARN dans la LAM [92]

Les micro-ARN sont impliqués dans la pathogénèse et sont considérés comme des biomarqueurs et des cibles thérapeutiques dans la LAM. Les flèches rouges indiquent la surexpression de oncomiR et la faible expression du miR suppresseur de tumeur qui causent la LAM ; l'éclair et la flèche à deux têtes indiquent respectivement le ciblage et la restauration. les flèches vertes indiquent une diminution des niveaux d'oncomiR ou une augmentation des niveaux de miR suppresseurs de tumeurs qui bloquent la LAM, la croix rouge indique le blocage de la LAM (Figure 45).

A la fin, de nombreuses complexité et mystères subsistent dans la biologie des miARN, les études sur les miARN seront essentielles à notre compréhension de la manière d'améliorer leur utilisation dans une étude clinique de la LAM.

VII Conclusion

La leucémie myéloïde aigue est une hémopathie maligne caractérisé par une prolifération anarchique des cellules souches hématopoïétiques, bloqué dans le stade de différenciation appelé « Blaste ». Le résultats de la prolifération une accumulation des cellules blastiques dans la moelle osseuse et le sang .Les cellules blastiques a un caryotype différents de classification a un autre.

Les miARN sont apparus comme une classe de régulateurs pivots de l'expression génétique contribuant à la pathogenèse de la LAM et comme biomarqueurs potentiels pourrait aider à déterminer le pronostic et à prédire l'évolution de la maladie et ils peuvent également servir d'indicateur de réponse thérapeutique. Actuellement, l'analyse des miRNA n'a pas encore été incluse dans la pratique clinique de la LAM.

Dans cette étude nous avons abordée et réaliser que 100% des mir peuvent être de biomarqueurs de LAM . Ainsi que 60% des mir sériques et 40% sont mauvais pour le pronostic.

On note aussi que 2 % de l'ensemble des miRNA sériques étudiée présentent des cibles thérapeutiques “ mir 381”, le reste des miRNA n'est pas été étudier sur le plan thérapeutiques.

A la fin on résulte que la micro ARN sériques peut consolider un pronostic et un diagnostic de LAM.

Perspectives:

- Il est incertain que ce niveau réduit de plasma ou du sérum est très spécifiques des hémopathies malignes pour cela des études complémentaire sont nécessaire pour comparer les niveaux plasmatique / sériques dans différentes types de cancer pour confirmer la spécificité de ces miARN à la LAM.
- La taille des échantillons est encore faible, des confirmations supplémentaires dans les groupes ethniques différents sont recommandées.
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour promouvoir l'utilisation future de l'analyse des VE (vésicule extracellulaires) dans les applications cliniques.

VIII ANNEXE

Tableau I. Les gènes de mutation de classe I dans LAM

[103]

Gènes	localisation	fonction	mutation
<i>FLT3</i> (Fms tyrosine kinase 3)	chromosome 13	- Diminue l'apoptose et active la prolifération = via la voie de signalisation JAK/STAT5	Les mutations <i>FLT3-ITD</i> (<i>duplication en tandem</i>): <i>juxta membranaire (exons 14-15)</i> : - LAM-CN mutées pour <i>NPM1</i> , aux LAM3. - Clonales et de mauvais pronostic - Elles apparaissent ou disparaissent fréquemment lors des rechutes. Les mutations <i>FLT3-TKD</i> (une mutation ponctuelle) domaine tyrosine kinase (exon 20) - LAM avec inv(16) (15%), mutations de <i>NPM1</i> (10%), LAM3 (15%)
<i>KIT</i>	chromosome 4 (4q12)	- Code pour une protéine c-KIT - Activité tyrosine kinase est présent à la surface des CSH et est activé en présence de Stem Cell Factor (SCF)	-une mutation ponctuelle dans l'exon 17
<i>RAS</i>	localisé en position 1p13	petites protéines membranaires qui régulent les signaux de transduction de nombreux récepteurs dont <i>FLT3</i> et c-KIT	Les mutations touchent préférentiellement les codons G12, G13 et Q61 et entraînent une perte de l'activité GTPasique, une activation constitutive de la protéine et des voies de signalisation en aval
<i>PTPN11</i>	chromosome 12	une protéine cytoplasmique à activité tyrosine phosphatase (encore appelée SHP-2)	Les mutations de <i>PTPN11</i> sont localisées à plus de 50% dans l'exon 3 altérant préférentiellement les codons 72 et 76 mais également dans l'exon 13
<i>JAK2 et JAK3</i>		La dimérisation des protéines STAT et leurs translocations nucléaires régulent l'expression de certains gènes	soit une mutation ponctuelle dans le domaine pseudokinase JH2 à activité auto-inhibiteur (exon 14 c.1849G>T : p.V617F) ou dans l'exon 16 (R683G/S), soit une mutation ponctuelle ou une délétion « in frame » au niveau de l'exon 12.

Tableau II. Les gènes de mutations de classe II de LAM [103]

Gène	Position	Fonction	mutation	Autre pathologie
CEBPα(CCAT/enhancer binding protein α)	Chromosome 19 19p23	un facteur de transcription ayant un rôle dans l'arrêt du cycle cellulaire ; la perte de l'auto-renouvellement et la différenciation myéloïde lors de l'hématopoïèse normale .	une insertion ou une délétion de 3,6 (ou plus) paire de base dans le domaine C terminal . une mutation non - sens au niveau du domaine N terminal entraînant la formation d'une protéine tronquée	LAP (leucémie aigue promyélocytaire)
RUNX1/ETO(runt related transcription factor 1)	Chromosome 21 21q22	Le développement normale de l'hématopoïèse Modulé l'expression des gènes cible on recrutent des co-activateurs ou des corépresseurs. ETO un répresseur	La translocation (8,21) ; c'est une fusion de RUNX1/ETO donne une protéine chimérique oncogène recrute des corépresseurs inhibe l'expression des gènes normale.	LAM
GATA1/GATA2	Chromosome 11 Chromosome X	facteurs de transcription qui jouent un rôle clé dans l'hématopoïèse	Mutation somatique Une mutation bi-allélique associée au CEBP α .	LAM
MLL	Chromosome 11 11q23	Un facteur de transcription qui régule l'expression des gènes HOX .	Plus de 50 Translocation	LAM LAL et L bi-phasique

Tableau III. Les miRNAs impliqués dans la pathogénèse de LAM [31] [29]

mi-RNA	Expression Altérée	Mécanisme de dérégulation	Cibles	Effet fonctionnel de l'expression modifiée de Mi-RNA
miR-34a	Down : dans les LAM mutées par CEBPA Down : dans les LAM de novo Down : dans les LAM de novo PDL1	Régulé à la baisse par la perte de CEBPA Downregulated via la perte de MUC1	E2F3 PDL1 PDL1 HMGB1	Augmentation de la prolifération et diminution de la différenciation Immune dysregulatio Immune dysregulatio HMGB1 Inhibe l'apoptose des cellules et augmente l'autophagie
miR-99	Up : dans le diagnostic initial et la rechute Up : dans AML-AF9 dans les LAM d'origine pédiatrique (M1-M5)		SMARC A5, HS2ST3 HOXA1 CTDSP L TRIB2	Régulation de l'auto-renouvellement, inhibition de la différenciation et l'entrée dans le cycle cellulaire Augmentation de la prolifération, de la formation de colonies, de la survie cellulaire, inhibition de la différenciation Augmentation de la prolifération, de la formation de colonies, survie cellulaire
miR-146a	-Down régulation -Délétion de 5q dans le Syndrome MDS et LAM	- -Délétion en del(5q) MDS/AML	TIRAP, TRAF6 IRAK 1	-Activation inappropriée de la signalisation de l'immunité innée dans les HSPC et anomalies mégacaryocytaire. - La codélétion de TIFAB et de miR-146a pourrait coopérer pour induire la signalisation de TRAF6 contribuant à une hématopoïèse inefficace ,Des souris knock-out IRAK 1 miR-146a ont développé des malignités myéloïdes et des malignités lymphoïdes, et Augmentation de la survie et de la prolifération des cellules qui se propagent par l'intermédiaire du complexe TRAF6/p62/NF-Kb.
miR-150	Down régulation dans différents types de LAM.	-	NANO G EIF4B, FOXO4	- Augmentation de la prolifération, de la formation de colonies et de sphères, augmentation de la croissance tumorale in vivo. - Augmentation de la croissance cellulaire et inhibition de l'apoptose

			PRKCA , TET3	in vitro et in vivo.
miR-155	Up: dont FLT3-ITD+ LAM Up: dans CN-AML Up: dans MLL-AML Up: dans FLT3-ITD+ AML Up: dont AML (FAB M4-M5) Up: dans FLT3-ITD+ AML Up: dans divers sous-types de LMA	Ciblé par STAT5 et NF-κB Up régulation par la fusion du gène MLL via MEIS1 Epigenetically regulated	PU.1 CEBPB, SHIP1	- Inhibition de la différenciation myéloïde. Prolifération et la survie des cellules leucémiques FLT3-ITD -Aucun effet dans le modèle de souris MLL-AF9. -La surexpression de miR-155 a conduit à néoplasme myéloprolifératif chez la souris L'expression forcée de miR-155 dans les CSH a causé un trouble myéloprolifératif dans la BM des souris. -Croissance des cellules leucémiques des blastes
miR-182	Down : dans LAM avec mutation CEBPα, t(8,21), t(15,17)	Hautement Régulé par la perte de CEBPα	PU.1 CEBPα	-Diminution de la différenciation myéloïde
miR-192	Up : dans les cas de LMA associés à la protéine MLL Up : dans les cas de LMA associés à la protéine MLL	Activé par les protéines de fusion MLL Activé par les protéines de fusion MLL ; Co-exprimé avec HOXA9 dans les leucémie à réarrangement MLL	- HOXA9 MEIS1, FAS	-Augmentation de la prolifération et de la survie, Diminution de la différenciation et du potentiel de reproduction. Inhibe la différenciation, favorise la prolifération cellulaire via l'inhibition de l'apoptose. A induit une progression leucémique chez les souris.
miR-223	Down : dans LAM t(8,21) Down : dans différents types de LAM Down : dans LAM avec un pronostic défavorable	Réduit au silence épigénétiquement par AML1/ETO. Activé par CEBPα, réprimé par le facteur de transcription E2F1.	- E2F1 FBXW7	- bloque la différenciation myéloïde -Augmentation de la prolifération. Diminution de différenciation /granulopoïèse. -Augmentation de la prolifération cellulaire et apoptose accrue. -Différenciation altérée

TableauIV Résumée des articles de la méta analyse(modifier) (2011-2020) [89]

Auteur	Année	Pays	MicroARN	Mode de régulation MicroARNs	Taille de l'échantillon		Échantillon	Puissance du Diagnostique		
					LMA	sains		Sen (%)	Spe	AUC (%)
Xie	2012	China	miR-21	Up	45	30	Sérum	93%	90%	0.94
Xie	2012	China	miR-155	Up	45	30	Sérum	69%	83%	0.81
Xie	2012	China	miR-210	Up	45	30	Sérum	91%	80%	0.93
Xie	2012	China	miR-221	Up	45	30	Sérum	80%	93%	0.90
Wang	2012	China	miR-29a	Down	52	100	Plasma	87%	95%	0.97
Wang	2012	China	miR-142-3p	Down	52	100	Plasma	70%	100%	0.94
Wang	2012	China	miR-29a + miR-142-3p	Down	52	100	Plasma	90%	100%	0.97
Fayyad-Kazan	2013	Belgium	miR-150	Down	20	20	Plasma	80%	70%	0.84
Fayyad-Kazan	2013	Belgium	miR-342	Down	20	20	Plasma	70%	80%	0.81

Auteur	Année	Pays	Micro AR	Mode de régulation MicroARNs	Taille de l'échantillon		Échantillon	Puissance du Diagnostique		
					LMA	sains		Sen (%)	Spe (%)	AUC
Zhi	2013	China	miR-181b-5p	UP	140	135	Sérum	72%	80%	0.82
Zhi	2013	China	miR-320d	UP	140	135	Sérum	94%	83%	0.93
Lin	2015	China	miR-370	Down	106	50	Sérum	95%	100%	0.99
Huang	2015	China	miR-335	Up	26	26	Plasma	81%	100%	0.92
Elhamam sy	2017	Égypte	miR-92a	Up	65	50	Plasma	82%	94%	0.93
Elhamam sy	2017	Égypte	miR-143	Up	65	50	plasma	88%	80%	0.91
Elhamam sy	2017	Égypte	miR-342	Up	65	50	Plasma	75%	90%	0.89
Hong	2018	China	miR-195	Down	106	106	Sérum	69%	96%	0.91
Huang	2018	China	miR-34a	Down	117	60	Sérum	74%	82%	0.83
Tian	2018	China	miR-192	Down	97	50	Sérum	79%	82%	0.83
Yan	2018	China	miR-217	Down	89	60	Plasma	74%	83%	0.84

Zhi	2013	China	miR-10a-5	Down	140	135	Sérum	72%	74%	0.81
Zhi	2013	China	miR-93-5p	UP	140	135	Sérum	92%	88%	0.94
Zhi	2013	China	miR-129-5p	UP	140	135	Sérum	88%	90%	0.91
Zhi	2013	China	miR-155-5p	Up	140	135	Sérum	90%	93%	0.95

Auteur	Année	Pays	MicroARN	Mode de régulation MicroARNs	Taille de l'échantillon		Échantillon	Puissance du Diagnostic		
								Sen (%)	Spe (%)	AUC
Zheng	2019	China	miR-203	Down	134	70	Sérum	78%	81%	0.85
Zhi	2019		miR-10b	up	95	80	sérum	82%	77%	0.83
Hong	2019	china	miR-22	Down	124	60	Sérum	766%	78.3%	0.83
Yu	2020	China	miR-223	Down	131	70	Sérum	83%	81%	0.85
Zhang	2020	China	miR-381	Down	102	50	Sérum	82%	86%	0.91
Zhang	2020	China	miR-133	Down	145	70	Sérum	83%	76%	0.84
Hong	2020	China	miR-22	Down	124	60	sérum	76%	78%	0.83

Tableau V. L'ensemble des études des mir-sérique chez l'adulte et l'enfant selon l'âge, sexe, la cytogénétique(originale).

MIR-sérique	Age		sexe		Cytogénétique			
	≤60	≥60	Féminin	Masculin	F	inter	Défa	
Mir-203	Up	40	24	26	38	25	29	10
	Down	42	28	29	41	13	36	21
	P,value	NS		Ns		0.0116		
Mir-223	Up	41	21	24	38	36	23	3
	Down	44	25	27	42	16	38	15
	P.Value	NS		NS		0.001		
Mir-34a	Up	30	11	18	23	11	14	16
	Down	51	25	44	32	10	45	21
	P,value	0.498		0.148		0.028		
Mir-335 Pédiatrie	Up	≤6 36	≥6 20	25	31	10	27	19
	Down	30	20	23	27	25	25	0
	P,value	≤0.005		≤0.005		0.028		
Mir-10a5p	Up	36	18	18	36	9	26	4
	Down	34	20	17	37	4	29	6
	P,value	0.687		0.837		0.288		
Mir- 210	Up	69	26	45	50	7	52	36
	Down	86	31	59	58	54	50	13
	P,value	0.887		0.658		0.000		
Mir-370 Pédiatrie	Up	≤6 15	≥6 33	20	28	15	27	6
	Down	25	33	28	30	20	25	13
	P,value	NS		NS		NS		
Mir-328	Up	36	15	25	26	16	28	7
	Down	90	35	65	60	56	55	14
	P,value	0.997		0.847		0.570		
Mir-133	Up	51	51	32	45	4	49	24
	Down	48	48	36	32	14	38	16
	P,value	0.531		0.170		0.018		
Mir-195 Pédiatrie	Up	≤6 31	≥6 20	22	29	27	27	1
	Down	35	20	26	29	8	25	18
	P,value	NS		NS		0.01		
Mir-381 Pédiatrie	Up	≤6 23	≥6 17	21	19	8	25	7
	Down	34	28	29	21	9	24	29
	P,value	NS		NS		0.010		
Mir-10b	Up	-	-	18	33	13	29	9
	Down	-	-	19	25	25	13	6
	P,value	-		0.721		0.007		
Mir-22	Up	48	19	25	42	34	28	5
	Down	35	22	24	33	15	30	12
	P,value	0.227		0.587		0.008		
Mir-217	Up	28	16	20	24	24	18	2
	Down	34	11	29	16	12	23	10
	P,value	0.2214		0.0718		0.007		
Mir-192 Pédiatrie	Up	≤6 30	≥6 20	19	31	11	31	8
	Down	24	23	21	26	6	18	23
	P,value	0.376		0.504		0.002		

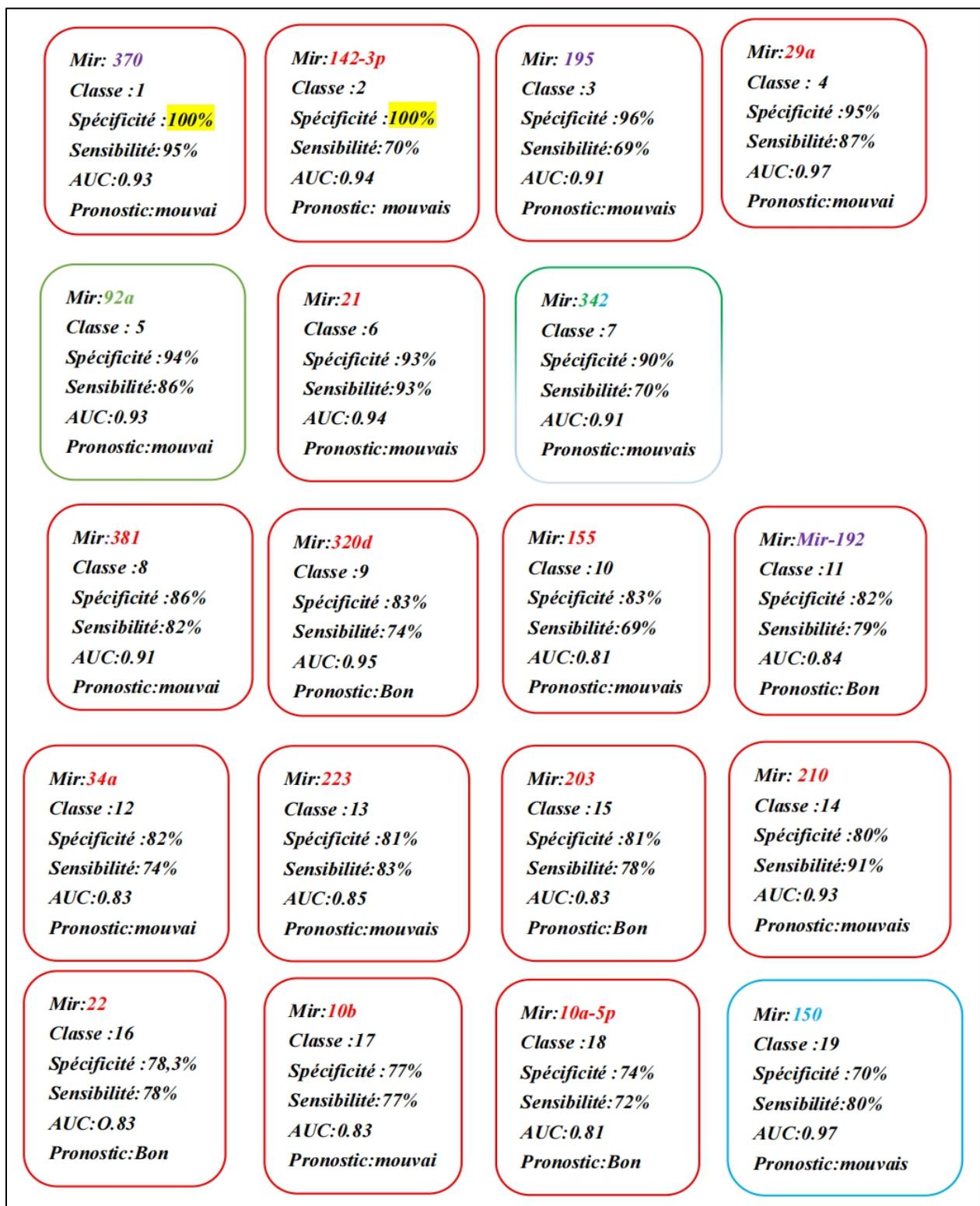


Figure 2 : Cartes des micro-ARN sériques (originale)

IX Références

- [1] www.passeportsante.fr consulté le : 7/9/2021.
- [2] <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/> consulté le : 13/7/2021.
- [3] Revue générale de la leucopénie consulté le : 7/9/2021.
- [4] <http://campus.cerimes.fr/> consulté le : 13/7/2021.
- [5]. <https://www.em-consulte.com/article/1269288/localisation-cutanee-de-leucemie-revelee-par-une-r> consulté le : 7/9/2021.
- [6] M. Amor-Guéret, “Syndrome de Bloom,” *Épidémiologie Des Cancers L’Enfant*, vol. 18, no. Tableau I, pp. 237–240, 2009, doi: 10.1007/978-2-287-78337-1_27.
- [7] <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Klinefelter-FRfrPub362v01.pdf> consulté le: 13/7/2021.
- [8] E. C. O. Brien, S. Prideaux, and T. Chevassut, “The Epigenetic Landscape of Acute Myeloid Leukemia,” vol. 2014, 2014.
- [9] J. Krol, I. Loedige, and W. Filipowicz, “The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 11, no. 9, pp. 597–610, 2010, doi: 10.1038/nrg2843.
- [10] J. M. Gore, *Acute leukemias*, vol. 27, no. 5. 2014.
- [11] F. Ferrara and C. A. Schiff, “Acute myeloid leukaemia in adults,” vol. 381, 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61727-9.
- [12] <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/leucemie-aigue/quest-ce-que-cest> consulté le : 15/7/2021
- [13] M. Maynadié and X. Troussard, “Épidémiologie des leucémies aiguës,” *RFL Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2015, no. 471, pp. 29–33, 2015, doi: 10.1016/S1773-035X(15)30071-X.
- [14] R. Alg, “Hématologie,” 2016.
- [15] B. M. Amine, “Epidemiological , Clinical , and Biological Characterization of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Algeria . Report on Behalf of the Algerian Acute

- Leukemia Study Group,” *Blood*, vol. 132, p. 5172, 2018, doi: 10.1182/blood-2018-99-116860.
- [16] “Facteurs de risque. Disponible sur : <https://www.cancer.car-information.fr> consulté Le 06/06/2021,” p. 2021, 2021.
- [17] P. H. Wiernik, “Diagnosis and treatment of adult acute myeloid leukemia other than acute promyelocytic leukemia,” in *Neoplastic Diseases of the Blood*, Springer International Publishing, 2018, pp. 375–407.
- [18] P. Beris, “Les aiguës,” 2008.
- [19] C. Presentation, “Clinical presentation,” pp. 1051–1062, 1999.
- [20] Leucémies Aiguës Laboratoire d'Hématologie cellulaire - Faculté de Médecine et CHU - Angers - France. 2016 .Disponible sur: <http://www.hematocell.fr> . consulté le 12/05/2021
- [21] D. A. Arber and A. Orazi, “The Updated WHO Classification Of Hematological Malignancies: The 2016 revision to the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia,” *Blood J.*, vol. 2, no. 20, pp. 58–71, 2016, doi: 10.1182/blood-2016-03-643544.The.
- [22] M. Béné and F. Lacombe, “Place de la cytométrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës,” *RFL Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2015, no. 471, pp. 35–41, 2015, doi: 10.1016/S1773-035X(15)30072-1.
- [23] N. Dastugue, “Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans l ’ étude des leucémies aiguës The interest of standard and molecular cytogenetics for diagnosis of acute leukemia,” vol. 51, pp. 337–345, 2003, doi: 10.1016/S0369-8114(03)00082-8.
- [24] I. Luquet, “Place de la cytogénétique dans le diagnostic des leucémies aiguës myéloïdes,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2015, no. 471, pp. 43–49, 2015, doi: 10.1016/S1773-035X(15)30073-3.
- [25] D. Grimwade *et al.*, “Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia : determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials,” vol. 116, no. 3, pp. 354–365, 2010, doi: 10.1182/blood-2009-11-254441.Presented.

- [26] H. Döhner *et al.*, “Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet,” *Blood*, vol. 115, no. 3, pp. 453–474, 2010, doi: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [27] C. C. Kumar, “Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia,” 2011, doi: 10.1177/1947601911408076.
- [28] <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/Anomliste.html> consulté le :15/7/2021.
- [29] C. A. Palma, E. J. Tonna, D. F. Ma, and M. A. Lutherborrow, “MicroRNA control of myelopoiesis and the differentiation block in acute myeloid leukaemia,” *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 16, no. 5, pp. 978–987, 2012, doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01514.x.
- [30] G. Sueur, “La phosphatase CDC25A et le micro-ARN-16 au coeur de la biologie des leucémies aiguës myéloïdes portant une mutation FLT3-ITD To cite this version : HAL Id : tel-02879095,” 2020.
- [31] V. Havelange and R. Garzon, “Micornas: Emerging key regulators of hematopoiesis,” *Am. J. Hematol.*, vol. 85, no. 12, pp. 935–942, 2010, doi: 10.1002/ajh.21863.
- [32] D. G. Gilliland and J. D. Griffin, “Review article The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia,” vol. 100, no. 5, pp. 1532–1543, 2015, doi: 10.1182/blood-2002-02-0492.Supported.
- [33] H. Döhner, D. J. Weisdorf, and C. D. Bloomfield, “Acute Myeloid Leukemia,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 12, pp. 1136–1152, Sep. 2015, doi: 10.1056/NEJMra1406184.
- [34] J. M. Ellegast and B. Gerber, “Diagnostic et traitement de la leucémie myéloïde aiguë,” pp. 112–119, 2013.
- [35] U. Creutzig *et al.*, “Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel,” *Blood*, vol. 120, no. 16. American Society of Hematology, pp. 3167–3205, 2012, doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.
- [36] S. Boffo, A. Damato, L. Alfano, and A. Giordano, “CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia,” pp. 1–10, 2018.
- [37] B. B. Zeisig, A. G. Kulasekararaj, G. J. Mufti, and C. W. Eric So, “SnapShot: Acute

- Myeloid Leukemia,” *Cancer Cell*, vol. 22, no. 5, pp. 698-698.e1, 2012, doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.017.
- [38] “doc.pdf.” .
- [39] F. H. Sarkar, “Epigenetics and cancer,” *Epigenetics and Cancer*, pp. 1–287, 2013, doi: 10.1007/978-94-007-6612-9.
- [40] A. P. Feinberg and B. Tycko, “The history of cancer epigenetics,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, no. 2, pp. 143–153, 2004, doi: 10.1038/nrc1279.
- [41] W. Li and L. Xu, “Epigenetic Function of TET Family, 5-Methylcytosine, and 5-Hydroxymethylcytosine in Hematologic Malignancies,” *Oncol. Res. Treat.*, vol. 42, no. 6, pp. 309–317, 2019, doi: 10.1159/000498947.
- [42] T. Schoofs and C. Müller-tidow, “DNA methylation as a pathogenic event and as a therapeutic target in AML,” *Cancer Treat. Rev.*, vol. 37, pp. S13–S18, 2011, doi: 10.1016/j.ctrv.2011.04.013.
- [43] S. Deltour, V. Chopin, and D. Leprince, “Epigenetics and cancer,” *Medecine/Sciences*, vol. 21, no. 4, pp. 405–411, 2005, doi: 10.1051/medsci/2005214405.
- [44] “du développement É lément chromosomiques contrôlant l ’ empreinte parentale des gènes,” vol. 12, pp. 189–191, 1996.
- [45] S. T. da Rocha, C. A. Edwards, M. Ito, T. Ogata, and A. C. Ferguson-Smith, “Genomic imprinting at the mammalian Dlk1-Dio3 domain,” *Trends Genet.*, vol. 24, no. 6, pp. 306–316, 2008, doi: 10.1016/j.tig.2008.03.011.
- [46] A. Gabory, L. Dandolo, and D. De, “Epigenetique et développement : l ’ empreinte parentale,” *Med. Sci. (Paris)*., vol. 21, 2005.
- [47] L. Benetatos *et al.*, “The microRNAs within the DLK1-DIO3 genomic region: Involvement in disease pathogenesis,” *Cell. Mol. Life Sci.*, vol. 70, no. 5, pp. 795–814, 2013, doi: 10.1007/s00018-012-1080-8.
- [48] F. Manodoro *et al.*, “Loss of imprinting at the 14q32 domain is associated with microRNA overexpression in acute promyelocytic leukemia,” *Blood*, vol. 123, no. 13, pp. 2066–2074, 2014, doi: 10.1182/blood-2012-12-469833.
- [49] P. Raggi, “Inflammation and calcification: The chicken or the hen?,” *Atherosclerosis*, vol.

- 238, no. 2, pp. 173–174, 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.025.
- [50] V. I. Gaidzik *et al.*, “Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: Results of the AML Study Group (AML5G),” *Blood*, vol. 121, no. 23, pp. 4769–4777, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-10-461624.
- [51] M. E. Figueroa *et al.*, “Leukemic IDH1 and IDH2 Mutations Result in a Hypermethylation Phenotype, Disrupt TET2 Function, and Impair Hematopoietic Differentiation,” *Cancer Cell*, vol. 18, no. 6, pp. 553–567, 2010, doi: 10.1016/j.ccr.2010.11.015.
- [52] N. Öztekin Long M and Badre, David, “基因的改变NIH Public Access,” *Bone*, vol. 23, no. 1, pp. 1–7, 2008, doi: 10.1021/nn2045246.Multifunctional.
- [53] B. Chowdhury *et al.*, “The hypomethylating agent Decitabine causes a paradoxical increase in 5-hydroxymethylcytosine in human leukemia cells,” *Sci. Rep.*, vol. 5, no. Ii, pp. 1–8, 2015, doi: 10.1038/srep09281.
- [54] B. Vetö *et al.*, “Inhibition of DNA methyltransferase leads to increased genomic 5-hydroxymethylcytosine levels in hematopoietic cells,” *FEBS Open Bio*, vol. 8, no. 4, pp. 584–592, 2018, doi: 10.1002/2211-5463.12392.
- [55] T. A. Nguyen *et al.*, “Functional anatomy of the human microprocessor,” *Cell*, vol. 161, no. 6, pp. 1374–1387, 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.05.010.
- [56] M. Zendjabil, S. Favard, C. Tse, O. Abbou, and B. Hainque, “The microRNAs as biomarkers: What prospects?,” *Comptes Rendus - Biol.*, vol. 340, no. 2, pp. 114–131, 2017, doi: 10.1016/j.crv.2016.12.001.
- [57] M. D. Jansson and A. H. Lund, “MicroRNA and cancer,” *Mol. Oncol.*, vol. 6, no. 6, pp. 590–610, 2012, doi: 10.1016/j.molonc.2012.09.006.
- [58] H. Schwarzenbach, N. Nishida, G. A. Calin, and K. Pantel, “Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 11, no. 3, pp. 145–156, 2014, doi: 10.1038/nrclinonc.2014.5.
- [59] A. Turchinovich, T. R. Samatov, A. G. Tonevitsky, and B. Burwinkel, “Circulating miRNAs: Cell-cell communication function?,” *Front. Genet.*, vol. 4, no. JUN, pp. 1–10, 2013, doi: 10.3389/fgene.2013.00119.

- [60] P. Igaz, *Experientia Supplementum 106 Circulating microRNAs in Disease Diagnostics and their Potential Biological Relevance*. .
- [61] L. De Luca *et al.*, “Characterization and prognostic relevance of circulating microvesicles in chronic lymphocytic leukemia,” *Leuk. Lymphoma*, vol. 58, no. 6, pp. 1424–1432, 2017, doi: 10.1080/10428194.2016.1243790.
- [62] A. Caivano *et al.*, “Extracellular vesicles in hematological malignancies: From biology to therapy,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 6, 2017, doi: 10.3390/ijms18061183.
- [63] C. H. Yeh, R. Moles, and C. Nicot, “Clinical significance of microRNAs in chronic and acute human leukemia,” *Mol. Cancer*, vol. 15, no. 1, pp. 1–16, 2016, doi: 10.1186/s12943-016-0518-2.
- [64] S. Grasedieck *et al.*, “Circulating microRNAs in hematological diseases: Principles, challenges, and perspectives,” *Blood*, vol. 121, no. 25, pp. 4977–4984, 2013, doi: 10.1182/blood-2013-01-480079.
- [65] L. Anelli, A. Zagaria, G. Specchia, and P. Musto, “Dysregulation of miRNA in Leukemia : Exploiting miRNA Expression Profiles as Biomarkers,” 2021.
- [66] M. Leukemia *et al.*, “Impact of Bone Marrow miR-21 Expression on Acute Myeloid Leukemia T Lymphocyte Fragility and Dysfunction,” pp. 1–18, 2020.
- [67] Q. Liao, B. Wang, X. Li, and G. Jiang, “miRNAs in acute myeloid leukemia,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 2, pp. 3666–3682, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.12343.
- [68] N. Fernandez, R. A. Cordiner, R. S. Young, N. Hug, S. MacIas, and J. F. Cáceres, “Genetic variation and RNA structure regulate microRNA biogenesis,” *Nat. Commun.*, vol. 8, no. May, 2017, doi: 10.1038/ncomms15114.
- [69] M. V. Iorio, C. Piovan, and C. M. Croce, “Interplay between microRNAs and the epigenetic machinery: An intricate network,” *Biochim. Biophys. Acta - Gene Regul. Mech.*, vol. 1799, no. 10–12, pp. 694–701, 2010, doi: 10.1016/j.bbagr.2010.05.005.
- [70] H. Seca, G. M. Almeida, J. E. Guimarães, and M. H. Vasconcelos, “miR signatures and the role of miRs in acute myeloid leukaemia,” *Eur. J. Cancer*, vol. 46, no. 9, pp. 1520–1527, 2010, doi: 10.1016/j.ejca.2010.03.031.
- [71] B. Johansson and C. J. Harrison, *Acute Myeloid Leukemia*. 2010.

- [72] F. Fazi *et al.*, “Epigenetic Silencing of the Myelopoiesis Regulator microRNA-223 by the AML1/ETO Oncoprotein,” *Cancer Cell*, vol. 12, no. 5, pp. 457–466, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.ccr.2007.09.020.
- [73] Z. Z. Zheng *et al.*, “Serum miR-133 as a novel biomarker for predicting treatment response and survival in acute myeloid leukemia,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 24, no. 2, pp. 777–782, 2020, doi: 10.26355/eurrev_202001_20060.
- [74] J. Yan, G. Wu, J. Chen, L. Xiong, G. Chen, and P. Li, “Downregulated miR-217 expression predicts a poor outcome in acute myeloid leukemia,” vol. 22, pp. 73–78, 2018, doi: 10.3233/CBM-170936.
- [75] Z. Zheng, G. Rong, G. Li, F. Ren, and Y. Ma, “Diagnostic and prognostic significance of serum miR-203 in patients with acute myeloid leukemia,” vol. 12, no. 5, pp. 1548–1556, 2019.
- [76] Y. Zhi *et al.*, “Serum level of miR-10-5p as a prognostic biomarker for acute myeloid leukemia,” *Int. J. Hematol.*, vol. 102, no. 3, pp. 296–303, Sep. 2015, doi: 10.1007/s12185-015-1829-6.
- [77] Y. Huang, Y. Zou, L. Lin, X. Ma, and H. Chen, “Identification of serum miR-34a as a potential biomarker in acute myeloid leukemia,” *Cancer Biomark.*, vol. 22, no. 4, pp. 799–805, 2018, doi: 10.3233/CBM-181381.
- [78] L. Liu, R. Chen, Y. Zhang, W. Fan, F. Xiao, and X. Yan, “Low expression of circulating microRNA-328 is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia,” *Diagn. Pathol.*, pp. 1–7, 2015, doi: 10.1186/s13000-015-0345-6.
- [79] L. Chen, X. Yan, Y. Li, Y. Xiong, and X. Zhou, “Overexpression of miR-210 is Associated with Poor Prognosis of Acute Myeloid Leukemia,” pp. 3427–3433, 2015, doi: 10.12659/MSM.894812.
- [80] Z. Fang, X. Wang, J. Wu, R. Xiao, and J. Liu, “High serum extracellular vesicle miR-10b expression predicts poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia uncorrected proof version,” vol. 1, pp. 1–9, 2019, doi: 10.3233/CBM-190211.
- [81] H. Qu *et al.*, “Serum miR-22 is a novel prognostic marker for acute myeloid leukemia,” no. March, pp. 1–7, 2020, doi: 10.1002/jcla.23370.
- [82] X. Lin, Z. Wang, R. Zhang, and W. Feng, “High serum microRNA-335 level predicts

- aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia,” *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 17, no. 5, pp. 358–364, 2015, doi: 10.1007/s12094-014-1237-z.
- [83] X. Lin, Z. Wang, Y. Wang, and W. Feng, “Serum MicroRNA-370 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia,” vol. 8, no. 11, pp. 14658–14666, 2015.
- [84] Z. Hong, R. Zhang, and H. Qi, “Diagnostic and prognostic relevance of serum miR-195 in pediatric acute myeloid leukemia,” *Cancer Biomark.*, vol. 21, no. 2, pp. 269–275, 2018, doi: 10.3233/CBM-170327.
- [85] P. Zhang, D. Sun, X. Sun, and H. Li, “Clinical significance of dysregulation of miR - 381 in pediatric acute myeloid leukemia,” *Eur. J. Med. Res.*, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1186/s40001-020-00442-1.
- [86] C. Tian, L. Zhang, X. Li, Y. Zhang, J. Li, and L. Chen, “Low miR-192 expression predicts poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia,” *Cancer Biomarkers*, vol. 22, no. 2, pp. 209–215, 2018, doi: 10.3233/CBM-170657.
- [87] F. Zhi *et al.*, “Identification of Circulating MicroRNAs as Potential Biomarkers for Detecting Acute Myeloid Leukemia,” vol. 8, no. 2, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0056718.
- [88] F. Wang and X. W. G. Yang, “miR-29a and miR-142-3p downregulation and diagnostic implication in human acute myeloid leukemia,” pp. 2713–2722, 2012, doi: 10.1007/s11033-011-1026-5.
- [89] W. T. Zhang, G. X. Zhang, and S. S. Gao, “The Potential Diagnostic Accuracy of Circulating MicroRNAs for Leukemia: A Meta-Analysis,” *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 20, no. 6, pp. 1–10, 2021, doi: 10.1177/15330338211011958.
- [90] H. Fayyad-kazan *et al.*, “Circulating miR-150 and miR-342 in plasma are novel potential biomarkers for acute myeloid leukemia,” pp. 1–10, 2013, doi: 10.1186/1479-5876-11-31.
- [91] O. Article *et al.*, “Circulating miR-92a, miR-143 and miR-342 in Plasma are Novel Potential Biomarkers for Acute Myeloid Leukemia,” 2017.
- [92] S. Trino *et al.*, “MicroRNAs as new biomarkers for diagnosis and prognosis, and as potential therapeutic targets in acute myeloid leukemia,” *International Journal of*

- [93] G. Yu *et al.*, “Low serum miR-223 expression predicts poor outcome in patients with acute myeloid leukemia,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 3, Mar. 2020, doi: 10.1002/jcla.23096.
- [94] Y. Guo, “Clinical significance of serum MicroRNA-203 in patients with acute myeloid leukemia,” *Bioengineered*, vol. 10, no. 1. Taylor and Francis Inc., pp. 345–352, 2019, doi: 10.1080/21655979.2019.1652490.
- [95] X. Lin, Z. Wang, R. Zhang, and W. Feng, “High serum microRNA-335 level predicts aggressive tumor progression and unfavorable prognosis in pediatric acute myeloid leukemia,” *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 17, no. 5, pp. 358–364, May 2015, doi: 10.1007/s12094-014-1237-z.
- [96] X. Lin, Z. Wang, Y. Wang, and W. Feng, “Serum MicroRNA-370 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for pediatric acute myeloid leukemia,” *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 8, no. 11, pp. 14658–14666, 2015.
- [97] P. Zhang, D. Sun, X. Sun, and H. Li, “Clinical significance of dysregulation of miR-381 in pediatric acute myeloid leukemia,” *Eur. J. Med. Res.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1186/s40001-020-00442-1.
- [98] S. Cao, Y. Wu, X. Qian, and H. Ma, “Pathology - Research and Practice Genetic variants in HLA-DP / DQ contribute to risk of acute myeloid leukemia : A case-control study in Chinese,” *Pathol. - Res. Pract.*, no. December 2019, p. 152829, 2020, doi: 10.1016/j.prp.2020.152829.
- [99] G. Yu *et al.*, “Low serum miR-223 expression predicts poor outcome in patients with acute myeloid leukemia,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 3, pp. 1–7, 2020, doi: 10.1002/jcla.23096.
- [100] M. M. Gado¹, N. O. Mousa, M. A. Badawy, M. A. El Taweel, and A. Osman, “Assessment of the diagnostic potential of miR-29a-3p and miR-92a-3p as circulatory biomarkers in acute myeloid leukemia,” *Asian Pacific J. Cancer Prev.*, vol. 20, no. 12, pp. 3625–3633, 2019, doi: 10.31557/APJCP.2019.20.12.3625.
- [101] Z. Fang, X. Wang, J. Wu, R. Xiao, and J. Liu, “High serum extracellular vesicle miR-10b expression predicts poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia,” *Cancer*

Biomarkers, vol. 27, no. 1, pp. 1–9, 2019, doi: 10.3233/CBM-190211.

- [102] C. Thirant, C. Lopez, S. Malinge, and T. Mercher, “Molecular pathways driven by ETO2-GLIS2 in aggressive pediatric leukemia,” *Mol. Cell. Oncol.*, vol. 4, no. 6, 2017, doi: 10.1080/23723556.2017.1345351.
- [103] A.-S. Espadinha, “Identification de microARN impliqués dans la leucémogénèse,” p. 189, 2016.