

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTE DE MEDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

## Evaluation de la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes au niveau du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen.

Présenté par :  
ARRAR Meryem , BENMAMMAR Sarah

*Soutenu le 10/06/2014, devant le jury composé de:*

Président :  
Pr. N. Mesli

Professeur en Hématologie

Membres :

Dr. H. BEZZOU  
Dr. F. ADDA  
Pr. Y. HAREK

Maitre assistante en Hématologie  
Maitre assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine  
Professeur en Chimie analytique

Encadreur:  
Dr. B. BENZINEB

Maitre assistant en Hématologie

## ***Remerciement***

**Merci Allah de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire  
" Ya Kayoum "**

**A notre cher encadreur Docteur BENZINEB Brahim :**

**Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.**

**Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.**

**Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.**

**Aux membres de jury :**

**À notre professeur et présidente de jury Professeur MESLI Naima**

**Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.**

**Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance de présider le jury de cette thèse.**

**Á Dr BEZZOU Hanane**

**Nous vous remercions pour votre estimable participation dans l'élaboration de ce travail et  
d'avoir accepté d'être membre de notre jury .**

**Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités humaines et  
professionnelles.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération.**

**Á Dr ADDA Fatima**

**Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de  
thèse.**

**Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos vifs remerciements.**

**Á Professeur HAREK Yahya**

**Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de  
thèse.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre considération**

**Votre participation au jury donne de la valeur à notre thèse, nous vous remercions d'avoir  
accepté de juger ce travail.**

**Á tout le personnel de service d'hématologie pour nous avoir accueilli au sein de votre famille  
et pour la collaboration qui a été la vôtre. Trouvez ici le témoignage de votre connaissance.**

**A Docteur CHERIF Imene nous vous remercions de nous avoir aidés et soutenues tout au long  
de notre travail**

## *Dédicace*

*Avec l'aide du tout Puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A celle qui s'est toujours dévouée et sacrifiée pour moi ; celle qui m'a aidé du mieux qu'elle pouvait pour réussir ; celle qui m'a accompagné tout au long de ce parcours périlleux ; celle qui a toujours été là dans mes moments de détresse, **Ma très chère Mère**, puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

***A Un homme qui m'a beaucoup donné, Un grand homme qui fait ma fierté, mon très cher père***

*A celui qui m'a toujours aidé, écouté, soutenu et encouragé tout au long de mon parcours, celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce projet, celui qui a été toujours présent avec moi, Mon très cher mari*

*« **Djaoued** » que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

*A mes chers frères **abdessamad, Abdelhak** ainsi que ma très chère sœur **Bouchra**.*

*A mon beau père, ma belle mère, mon frère **Djihad** ainsi que mes beaux frères **Mohamed** et **Merouane**.*

*A mon binôme **Meriem**, je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passé ensemble.*

*A mes très chères amies : **Asma** et **Meriem**.*

*A toute ma famille et mes amis.*

*Enfin, Un grand merci à tous ceux qui ont contribué d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail.*

**Benmammarr Sarra**

## *Dédicace*

**Je dédie cette thèse à :**

**A mes très chers parents :  
ARRAR Zoheir et SAKER Saida**

**Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse atteindre mon but.**

**Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant ce long parcours.**

**Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à votre égard,  
Puisse cette thèse symboliser le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.**

**Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon amour et de mon attachement indéfectible.**

**A mes très chers frères:  
Mehdi et Hichem**

**Mille mercis pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie.**

**Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.**

**Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.**

**A celui qui m'a soutenu tout au long de ce projet : mon fiancé KARIM**

**A mes oncles et tantes  
Votre soutien moral et spirituel est mon réconfort. Que ce travail soit votre fierté.**

**A mes cousins et cousines  
L'amour nous unit et permet à ce que nous passons toujours des bons moments ensemble. Que ce travail soit votre joie.**

**A mes amis(es) et collègues  
qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'études supérieures**

**Pensée à mon très cher grand-père « SAKER BOUZIANE »  
Dieu sait combien j'aurai voulu que tu sois présent en ce moment.  
Reçois ici le témoignage de ma profonde reconnaissance. Reposes en paix « ALLAH YERRAHMEK »**

**Arrar Meryem**

# Sommaire :

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Partie théorique :</b>	
<b>I- Historique.....</b>	<b>2</b>
<b>II- Définition.....</b>	<b>3</b>
<b>III- Epidémiologie.....</b>	<b>3</b>
<b>IV- Étiologie.....</b>	<b>3</b>
IV.A- Agents chimiques.....	4
IV.B- Exposition aux radiations ionisantes.....	4
IV.C- Agents chimiothérapeutiques .....	4
IV.D- Facteurs génétiques.....	4
IV.E- Virus .....	5
IV.F- Hémopathie myéloïde associée.....	5
<b>V- Ethio-pathogénie.....</b>	<b>5</b>
V.A- Anomalies de type I.....	6
V.A.1- Mutations FLT3.....	6
V.A.2- Mutations Kit.....	6
V.A.3- Mutations K-Ras, N-Ras et H-Ras.....	6
V.B- Les anomalies de type II.....	7
V.B.1- Mutations CEBPA.....	7
V.B.2- Les mutations de NPM1.....	7
V.B.3- Mutations MLL.....	7
V.B.4- Translocation PML-RARA.....	8
V.B.5- Le complexe de transcription CBF.....	8

<b>VI-Physiopathologie.....</b>	<b>10</b>
VI.1- l'inhibition de l'hématopoïèse polyclonale.....	10
VI.2- Prolifération de clone leucémique.....	10
VI.3-Coagulation intra vasculaire disséminée(CIVD).....	10
<b>VII- Clinique.....</b>	<b>11</b>
VII.A- Les manifestations tumorales.....	11
VII.B- Les signes d'insuffisance médullaire.....	11
VII.C- Syndrome de leucostase.....	12
VII.D- Syndrome de lyse.....	12
<b>VIII- Examen biologique.....</b>	<b>12</b>
VIII.A- Hémogramme.....	12
VIII.B- Myélogramme.....	13
VIII.C- Etude morphologique,cytologique et cytochimique .....	13
VIII.D- Biopsie ostéomédullaire BOM.....	14
VIII.E- Immunophénotypage.....	14
VIII.F- Cytogénétique .....	15
VIII.G- La biologie moléculaire.....	15
<b>IX- Classification.....</b>	<b>16</b>
IX.A- La classification FAB.....	16
IX.B- Classification de l'OMS 2008 (WHO classification) .....	18
<b>X- Diagnostic .....</b>	<b>20</b>
X.A- Diagnostic positif.....	20
X.B- diagnostic différentiel.....	20
X.B.1- Situations au cours desquelles on observe des blastes dans le sang.....	21
X.B.2- Présence de blastes uniquement lors du myélogramme.....	21

<b>XI- Facteurs pronostiques.....</b>	<b>21</b>
XI.A- Facteurs liés au patient.....	21
XI.B- Facteurs liés à la maladie.....	22
<b>XII- Traitement.....</b>	<b>25</b>
XII.A- Objectif du traitement.....	25
XII.B- moyens thérapeutiques.....	26
XII.B.1- Anthracyclines.....	26
XII.B.2- La cytarabine (ARA-C).....	27
XII.B.3- Acide tout-trans rétinoïque .....	28
XII.C- Indications .....	28
XII.C.1- Traitement de sujet jeune.....	28
XII.C.1.a- Traitement d'induction.....	28
XII.C.1.b- traitements de post-rémission.....	29
XII.C.2- Traitement des patients âgés de 60 à 74 ans.....	30
XII.C.3- plus de 74 ans.....	30
XII.C.4- Traitement de la leucémie aigue promyélocytaire .....	30
XII.C.5- Traitement des rechutes.....	30
XII.D- Nouvelles drogues.....	31
XII.D.1- clofarabine.....	31
XII.D.2- inhibiteurs de FLT3.....	31
XII.D.3- Gemtuzumab ozogamicine (GO).....	31

## **Partie Pratique :**

<b>Objectifs.....</b>	<b>32</b>
I.A- Objectif principal.....	32
I.B- Objectifs secondaires.....	32
<b>II. Patients et méthodes .....</b>	<b>33</b>
II.A- Choix du thème.....	33
II.B- Cadre d'étude.....	33.
II.C- Prélèvements.....	33
II.D- Méthodes.....	33
II.E- Collecte des données.....	34
II.F- Critères d'inclusion.....	34
II.G- Critères de non inclusion.....	34
II.H- Critères de confusion .....	34
II.I- Echantillonnage.....	35
II.J- Considérations éthiques.....	35
II.K- Etapes de l'étude.....	35.
<b>Résultats.....</b>	<b>36</b>
III.A- Epidémiologie.....	36
III.B- Antécédents.....	40
III.C- Etude clinique.....	44
III.D- Etude biologique.....	51
III.E- Aspects thérapeutiques.....	56
III.F Survenue de complications pendant l'hospitalisation.....	62
III.G- survie .....	64

<b>III. Commentaires et discussion.....</b>	<b>69</b>
IV.A- Limites et contraintes.....	69
IV.B- Epidémiologie.....	69
IV.C- Antécédents.....	71
IV.D- Etude clinique.....	72
IV.E- Etude biologique.....	76
IV.F- Aspects thérapeutiques.....	79
IV.G Survenue de complications pendant l'hospitalisation.....	81
IV.H- La survie.....	81
<b>V.Conclusion.....</b>	<b>83</b>

# Liste des tableaux

## Partie théorique :

<b>Tableau 1</b> : Classification FAB des LAM .....	17
<b>Tableau 2</b> :Revision 2008 de la classification OMS des leucemies aiguës et neoplasies associées. ....	19
<b>Tableau 3</b> : Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques des LAM selon le groupe britannique Medical Research Council (MRC) et selon le Groupe français d'étude des LAM et devenir clinique du patient. ....	24
<b>Tableau 4</b> : critères de réponse au traitement d'induction des leucémies aiguës myéloïdes . .....	25
<b>Tableau 5</b> : dose cumulative conseillée des différentes anthracyclines. ....	27

## Partie Pratique :

<b>Tableau 1</b> : répartition des patients selon les signes cliniques à l'entrée.....	45
<b>Tableau 2</b> : répartition des patients selon les syndromes tumoraux.....	46
<b>Tableau 3</b> : répartition des patients selon le PS.....	49
<b>Tableau 4</b> : comparaison des aspects cliniques des patients entre notre étude et la littérature.....	74
<b>Tableau 5</b> : comparaison des signes tumoraux des patients entre notre étude et la littérature.....	75
<b>Tableau 6</b> : comparaison entre les types de LAM retrouvés dans notre étude et ceux de la littérature.....	79

# Table des illustrations

## Partie théorique :

<b>Figure1</b> : fréquence des mutations.....	7
<b>Figure2</b> : différentes mutations dans les LAM. ....	7
<b>Figure 3</b> : Le complexe transcriptionnel CBFb-AML1. ....	9
<b>Figure 4</b> : photographies de frottis médullaires colorés au MGG.....	14

## Partie pratique :

<b>Figure 1</b> : Répartition par année de diagnostic. ....	36
<b>Figure 2</b> : la survenue de la leucémie aigue myéloïde par tranche d'âge.....	37
<b>Figure 3</b> : répartition des patients selon le sexe.....	38
<b>Figure 4</b> : répartition des patients selon la région d'origine.....	39
<b>Figure 5</b> : répartition des patients selon leur activité tabagique.....	40
<b>Figure 6</b> : répartition des patients selon la notion d'automédication.....	41
<b>Figure 7</b> : Antécédents de myélodysplasie.....	42
<b>Figure 8</b> : répartition des patients selon l'âge et la présence de MDS.....	43
<b>Figure 9</b> : motif de consultation.....	44
<b>Figure 10</b> : présence d'une atteinte neurologique.....	47
<b>Figure 11</b> : Présence d'une atteinte cardiaque.....	48
<b>Figure 12</b> : répartition des patients selon leur performance statut.....	50
<b>Figure 13</b> : répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	51
<b>Figure 14</b> : le taux de globules blancs des patients à leur admission.....	52
<b>Figure 15</b> : le taux de plaquettes des patients à leur admission.....	53
<b>Figure 16</b> : la richesse de la moelle osseuse lors du myélogramme.....	54
<b>Figure 17</b> : répartition des patients selon le type de LAM.....	55
<b>Figure 18</b> : répartition des patients selon le protocole de traitement d'induction en fonction de l'âge.....	56
<b>Figure 19</b> : évaluation des patients jeunes après chimiothérapie d'induction.....	57
<b>Figure 20</b> : évaluation des patients âgés après chimiothérapie d'induction.....	58
<b>Figure 21</b> : patients ayant reçu un traitement de réinduction.....	59

<b>Figure 22</b> : l'évaluation du traitement de réinduction.....	60
<b>Figure 23</b> : Réponse au traitement de consolidation en fonction de l'âge.....	61
<b>Figure 24</b> : la survenue d'hémorragie durant le traitement.....	62
<b>Figure 25</b> : Survenue d'infections durant le traitement.....	63
<b>Figure 26</b> : courbe représentative de la survie globale.....	64
<b>Figure 27</b> : survie en fonction de l'âge.....	65
<b>Figure 28</b> : survie en fonction des antécédents de myélodysplasie.....	66
<b>Figure 29</b> : survie des sujets jeunes en fonction des antécédents de myélodysplasie.....	67
<b>Figure 30</b> : survie des sujets âgés en fonction des antécédents de myélodysplasie.....	68

## Liste des annexes

<b>Figure 1</b> : fiche de collecte des données.....	iii
<b>Tableau 1</b> : Performance Status selon l’OMS.....	iv
<b>Tableau 2</b> : formules d’incidence et la moyenne annuelle.....	v
<b>Figure 2</b> : Structure chimique de l’idarubicine .....	v
<b>Figure 3</b> : Structure chimique de l’épirubicine.....	vi
<b>Figure 4</b> : Structure chimique de la doxorubicine .....	vi
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de la daunorubicine.....	vii
<b>Figure 6</b> : Structure chimique de la cytarabine.....	vii
<b>Figure 7</b> : leucémie aigue myéloïde avec inv(16). LAM monocyttaire M4 Eo.....	viii
<b>Figure 8</b> : leucémie aigue myéloïde avec t(15 ;17).....	viii
<b>Figure 9</b> : leucémie aigue myéloïde avec t(8 ;21).....	viii
<b>Figure 10</b> : leucémie aigue myéloïde avec t(9 ;11).....	ix
<b>Figure 11</b> : leucémie aigue myéloïde avec maturation (M1).....	ix
<b>Figure 12</b> : LAM 2.....	ix
<b>Figure 13</b> : leucémie aigue mégacaryoblastique (LAM 7).....	x
<b>Figure 14</b> : facteur de transcription C/EBP $\alpha$ et ses deux isoformes.....	x
<b>Figure 15</b> : Représentation schématique des mécanismes de leucémogénèse myéloïde et des principales cibles thérapeutiques.....	xi

## Liste des abréviations

% Pourcentage

/j par jour

/mm<sup>3</sup> par millimètre cube

μmol/l : micromole par litre

< inférieur

> supérieur

**ADN** Acide Désoxyribonucléique

**AML** acute myeloid leukemia

**AML-ETO** acute myeloide leukemia - eight twenty one

**AREB-T** anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

**ARN** Acide Ribonucléique

**ATP** adénosine triphosphate

**ATRA** Acide Tout-trans Rétinoïque

**BOM** Biopsie ostéomédullaire

**CBF** Core Binding Factor

**CD** Cluster de Differentiation

**CEBPA** CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$

**CFU** Colony Forming Units

**CIVD** Coagulation Intravasculaire Disséminée

**CMV** Cytomégalovirus

**CSL** Cellule Souche leucémique

**FAB** Franco-américano-britannique

**FISH** Fluorescent In-Situ Hybridization

**FLT3** FMS-Like Tyrosine Kinase 3

**FLT3-ITD** Fms-Like Tyrosine kinase 3-Internal Tandem Duplication

**FLT3-TKD** Fms-Like Tyrosine kinase 3-tyrosine kinase domain

**FNS** formule numération sanguine

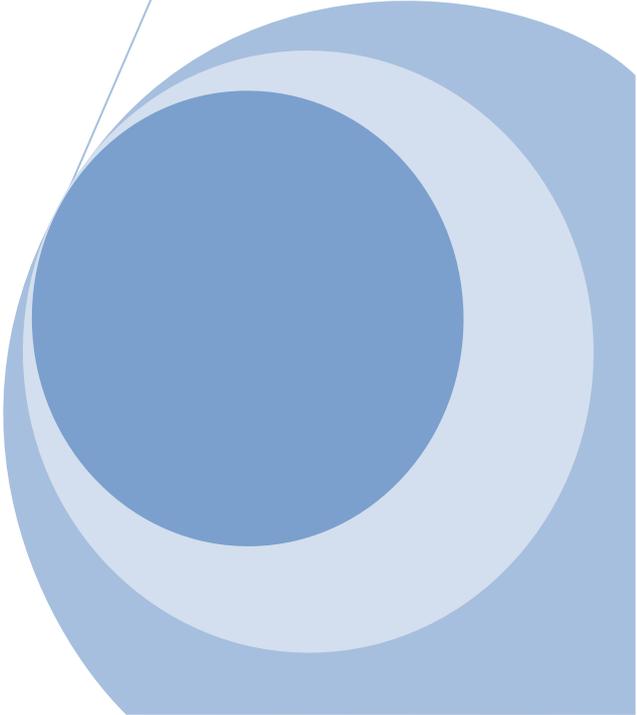
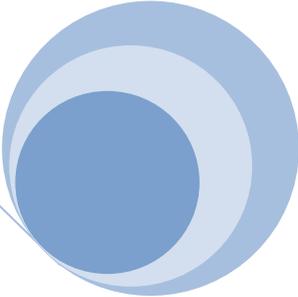
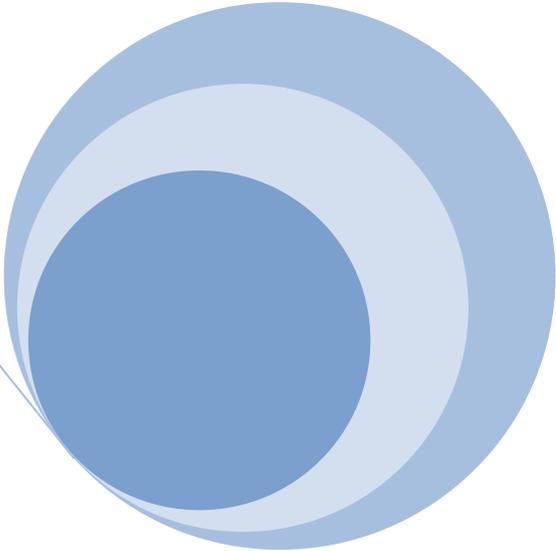
**FSP** frottis sanguin périphérique  
**G/L** gramme par litre  
**GB** globule blanc  
**GO** Gemtuzumab ozogamicine  
**GTP** guanosine triphosphate  
**GVHD** graft versus host disease  
**GVL** graft versus leukemia  
**Hb** hémoglobine  
**HLA** Human Leucocyte Antigen  
**HSCT** transplantation des cellules souches hématopoïétiques  
**Inv** inversion  
**IV** intra veineuse  
**LAL** leucémie aigue lymphoïde  
**LAM** Leucémie Aiguë Myéloïde  
**LAP** Leucemie Aigue Promyelocytaire  
**LDH** lactate déshydrogénase sérique  
**MDR** multi drug resistance  
**MDS** Myelodysplasie  
**MGG** May-Grunwald-Giemsa  
**MLL** Mixed Lineage Leukemia  
**MPO** Myeloperoxydase  
**NPM1** Nucleophosmin  
**OMS** Organisation Mondiale de la Santé  
**PAS** Periodic Acid Schiff  
**Plq** plaquette  
**RAR** Recepteur de l'Acide Retinoïque  
**RC** remission complète  
**RT-PCR** Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction  
**SCF** stem cell factor

**SMD** Syndrome Myelodysplasique

**T** translocation

**WT1** Wilm's Tumor Gene 1

**INTRODUCTION**



La leucémie aiguë myéloïde ou myéloblastique (LAM) est une hémopathie maligne survenant principalement chez l'adulte, et dont l'incidence augmente avec l'âge.

Le diagnostic de LAM doit être évoqué devant des caractéristiques cliniques et biologiques communes combinant un syndrome d'insuffisance médullaire et un syndrome tumoral. Il s'agit en réalité d'un groupe hétérogène de maladies très différentes avec un pronostic extrêmement variable, notamment en termes de réponse à la chimiothérapie d'induction.

La grande hétérogénéité dans l'évolution a conduit à identifier des facteurs pronostiques permettant une stratification en différents groupes à risques en vue d'une adaptation du traitement aux probabilités de rechute et de survie.

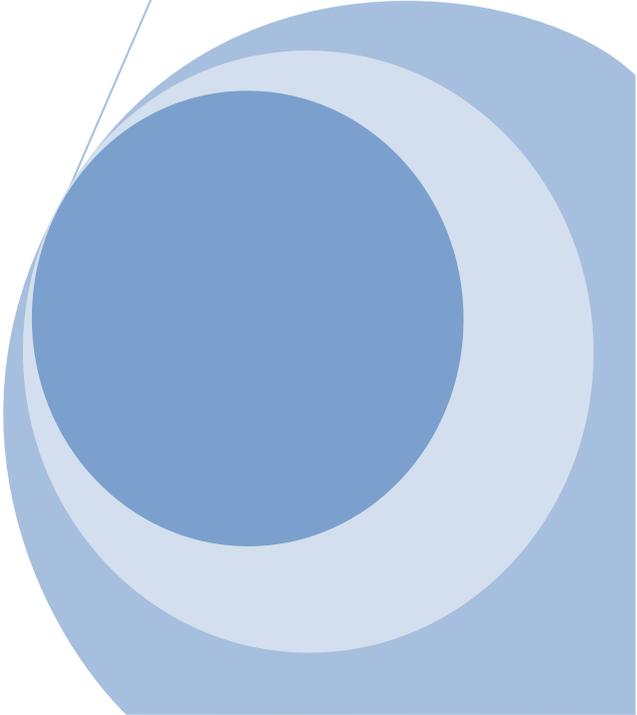
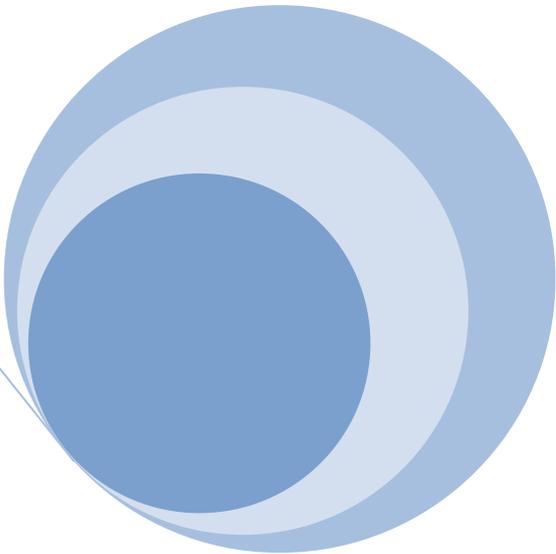
L'un des facteurs pronostiques majeurs est la cytogénétique au diagnostic : la présence de certaines anomalies clonales permet en effet de prédire la réponse au traitement, la durée de la rémission mais aussi la survie.

Notre travail a pour objectif de rapporter l'expérience du service d'hématologie clinique -CHU Tlemcen- dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes durant une période de 5 ans , allant de janvier 2009 à décembre 2013.

Le travail comporte trois parties :

- Un rappel concernant les leucémies aiguës myéloïdes.
- Une étude de 69 cas colligés au service d'hématologie de janvier 2009 à décembre 2013.
- Enfin une discussion de notre étude.

**PARTIE THEORIQUE**



## I. Historique

Au XIXe siècle, le terme leucémie ne désignait qu'une seule maladie mortelle. Le sang extrait des patients atteints par cette maladie était d'aspect blanchâtre <sup>(1)</sup>.

La première description publiée d'un cas de leucémie dans la littérature médicale remonte à 1827, lorsque le médecin français *Alfred- Armand -Louis- Marie Velpeau* <sup>(2,3)</sup> décrit un fleuriste de 63 ans qui a développé une maladie qui a duré deux ans. *Velpeau* a émis l'hypothèse que l'apparition de l'hémorragie était due à des globules blancs.

En 1845, une série de patients décédés avec hypertrophie de la rate et des changements dans les "couleurs et consistances de leur sang " a été signalé par le pathologiste *JH.Bennett* , il a utilisé le terme " leucocythemia " pour décrire cette pathologie .

Le terme « leucémie » (en grec : «sang blanc ») a été inventé par *Rudolf Virchow* en 1856<sup>(4,5)</sup>. Il a été le premier à décrire l'excès anormal de globules blancs chez les patients atteints du syndrome clinique décrit par *Velpeau* et *Bennett*.

Le terme « myéloïde » a été inventé par *Neumann* en 1869, en effet , il était le premier à reconnaître que les globules blancs sont fabriqués dans la moelle osseuse (en grec: μυελός , "myelos" = (os) osseuse) par opposition à la rate .

En 1877, *Paul Ehrlich* a développé une technique de coloration des frottis sanguins qui lui a permis de décrire en détail les globules blancs normaux et anormaux .

*Wilhelm Ebstein* introduit le terme " leucémie aiguë " en 1889 pour différencier les leucémies rapidement progressives et mortelles des leucémies chroniques plus indolentes.<sup>(6)</sup>

En 1900, le myeloblast , qui est la cellule maligne dans les LAM , a été caractérisée par *Naegeli* , qui a divisé les leucémies en " myéloïdes " et " lymphocytaire "

En 1913, quatre types de leucémie ont été classés : la leucémie lymphoïde chronique , la leucémie myéloïde chronique , la leucémie lymphoblastique aiguë , et érythroleucémie.

En 1976, il y'a eu la publication de la classification franco-américano-britannique «FAB» fondée sur l'examen de lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « lymphoblastiques »<sup>(7)</sup>

En 2001, l'OMS a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques sur les critères de la classification FAB <sup>(8,9)</sup>.

En 2008, la leucémie aigue myéloïde est devenue le premier cancer dont le génome a été entièrement séquencé.

## II. Définition

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un groupe très hétérogène de maladies rares présentant la plus forte incidence à un âge avancé, La maladie se développe en règle générale dans la moelle osseuse. <sup>(10,11,12,13,18)</sup>

Ce sont des hémopathies malignes liées à des proliférations clonales aiguës ou subaiguës et à l'arrêt de la différenciation et la maturation des précurseurs médullaires des lignées granuleuses, monocytaires, érythroïdes ou plaquettaires au stade de « blastes ». Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang et éventuellement dans d'autres organes <sup>(14,15,16,17)</sup>.

La dénomination historique de la LAM vient de l'élément associé de survenue aiguë et de la multiplication, qualifiée d'impressionnante dans la plupart des cas, de cellules blanches/myéloïdes progénitrices dans le sang périphérique.

Cette population cellulaire clonale blastique envahit la moelle osseuse, perturbe le fonctionnement des progéniteurs normaux et entraîne une insuffisance médullaire.

## III. Epidémiologie

Les LAM représentent environ 25% de toutes les leucémies chez l'adulte dans le monde, soit approximativement 65000 nouveaux cas tous les ans. Elle est donc la forme la plus fréquente de leucémie dans le monde entier. <sup>(19,20)</sup>

Le taux d'incidence de la LAM aux États-Unis est d'environ 3,4 pour 100 000 personnes, avec un sex-ratio de 1.8 . L'incidence de la LAM est plus élevée aux États-Unis, en Australie, et Europe <sup>(21)</sup> . La plupart des pays d'Afrique et d'Asie affichent les taux les plus faibles.

L'incidence la plus faible se situe entre l'âge de 15 et 25 ans, après quoi il y a une augmentation exponentielle avec l'âge, jusqu'à environ 85 ans.

En Algérie, environ 170 cas de LAM sont recensés chaque année , avec un sex-ratio de 1.08 et un âge médian de 39 ans. Le taux d'incidence globale est de 0.53, il croit avec l'âge. Le taux d'incidence est de 0.09 avant 20 ans, 0.9 entre 20 et 60 ans et de 1.9 à partir de 60 ans avec un pic de fréquence entre 20 et 30 ans. <sup>(22)</sup>

## IV. Étiologie

Il est très important de distinguer deux sous-types de leucémies aiguës myéloblastiques :

– La leucémie aiguë myéloblastique dite " primitive " ou leucémie aiguë myéloblastique *de novo* qui survient chez un sujet sans aucun antécédent notable, en particulier sans antécédent

hématologique et constitue la plus grande partie de LAM.<sup>(23)</sup>

– Les leucémies aiguës myéloblastiques secondaires.

Dans la plupart des cas, les causes de la LAM ne sont pas connues. Un petit nombre de facteurs de risque prédisposant ont été identifiés en raison d'événements catastrophiques, tels que la bombe atomique d'Hiroshima et l'accident du réacteur nucléaire de Tchernobyl. D'autres facteurs ont été associés à une hausse des risques de contracter la maladie comme :

#### **IV.A- Agents chimiques**

Certains produits chimiques sont associés à un risque accru lorsque l'exposition est significative, soit en terme de durée de l'exposition (fumée de tabac par exemple qui peut être associé à un plus grand risque de développer un LAM particulièrement chez ces personnes âgées 60-75<sup>(24)</sup>), soit en terme de gravité de l'exposition (exposition au benzène et aux produits pétrochimiques impliquant un contact direct avec le produit chimique).

#### **IV.B- Exposition aux radiations ionisantes (atomiques, accidentelles et thérapeutiques)**

On remarque que les survivants des bombes atomiques ont un risque très fort d'être atteint de LAM. Ainsi, Nakanishi a montré que les anomalies des chromosomes 5 et 7, retrouvées fréquemment dans les blastes de LAM, sont beaucoup plus fréquentes chez les patients nés après 1945 que chez ceux n'ayant pas été exposés à la bombe atomique .

#### **IV.C- Agents chimiothérapeutiques**

Agents alkylants : chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan...

Inhibiteurs de topoisomérase II : etoposide (VP-16), cisplatine, anthracyclines...

#### **IV.D- Facteurs génétiques**

Des anomalies génétiques, qui sont des mutations de l'ADN de la cellule cancéreuse, surviennent généralement en présence de la LAM. Toutefois, ces mutations ne sont généralement pas détectées dans les autres cellules du corps.

#### **❖ Trisomie**

Il s'agit d'une anomalie génétique. Un chromosome est présent en trois exemplaires. Normalement, deux exemplaires de chaque gène sont transmis. Toutefois, suite à des accidents survenus dans le développement précoce, un troisième exemplaire peut être transmis. Dans certains cas, un troisième exemplaire d'un chromosome tout entier est hérité : cette anomalie est connue sous le nom de trisomie. Les deux trisomies généralement associées à la LAM sont les :

- Trisomie 8 : la transmission d'un troisième exemplaire du chromosome 8 entraîne plusieurs anomalies du squelette ainsi qu'un risque accru de LAM.
- Trisomie 21 : la trisomie 21, également connue sous le nom de syndrome de Down, augmente de 10 à 18 fois le risque de leucémie.<sup>(25)</sup>

### ❖ **Syndrome de Fanconi**

Diagnostiqué dans l'enfance ou chez l'adulte jeune devant une pancytopenie lentement progressive débutant par une anémie isolée. L'évolution de l'insuffisance médullaire est lentement progressive vers l'aplasie complète et il existe un risque accru de développer une leucémie aiguë ou un cancer digestif <sup>(26)</sup>.

### ❖ **Autres**

Syndrome de bloom, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Schwachman-Diamond, la maladie de Kostman, le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie-télangiectasie, la neurofibromatose de Recklinghausen<sup>(27)</sup>, l'ostéogénèse imparfaite et le syndrome de Li- Fraumeni<sup>(28)</sup>.

## **IV.E- Virus**

Surtout les rétrovirus à ARN <sup>(29)</sup> et les Parvovirus B19 <sup>(30)</sup>.

## **IV.F- Hémopathie myéloïde associée**

Il existe des LAM se développant après un syndrome myéloprolifératif, un syndrome myélodysplasique, le plus souvent une leucémie myéloïde chronique, plus rarement une splénomégalie myéloïde, polyglobulie de Vaquez ou une thrombocytémie essentielle. Le pronostic de ces leucémies aiguës myéloïdes secondaires est plus grave que celui des LAM dites « *de novo* ».

## **V. Ethiopathogénie**

L'étude des mécanismes de leucémogénèse a nettement progressé ces dix dernières années et repose désormais sur deux concepts essentiels. D'une part, il existerait dans les leucémies aiguës, comme dans les tumeurs solides, des cellules souches leucémiques (CSL) <sup>(31)</sup>. Les CSL sont caractérisées par leur propriété d'auto renouvellement et leur capacité à donner naissance aux progéniteuses leucémiques qui produisent eux-mêmes de grandes quantités de blastes. La plupart des études rapportent que les CSL sont quiescentes ou se divisent très lentement alors que les progéniteurs leucémiques prolifèrent très rapidement <sup>(32)</sup>.

D'autre part, Le processus de leucémogénèse est multi-étapes. En effet, plusieurs études épidémiologiques et génotypiques ont clairement montré que les cellules de LAM portent toujours plusieurs anomalies, que ce soit des mutations ponctuelles, des translocations équilibrées, ou d'autres anomalies<sup>(33)</sup>.

La leucémogénèse se développe en deux étapes, les anomalies de classe I qui confèrent un avantage de prolifération et de survie aux blastes leucémiques tandis que les anomalies de classe II aboutissent au blocage de la maturation et permettent l'auto renouvellement des

cellules leucémiques, ces deux groupes d'anomalies étant complémentaires pour le développement d'une LAM<sup>(34)</sup>.

### V.A- Anomalies de type I

Des mutations génétiques entraînent une activation constitutive aberrante d'une voie de signalisation mais il est tout à fait exceptionnel que deux de ces anomalies soient associées chez un même patient.

#### V.A.1- Mutations FLT3 :

Le récepteur tyrosine kinase FLT3 (*FMS-like tyrosine kinase 3*) est exprimé principalement dans le compartiment des cellules souches hématopoïétiques et est habituellement régulé par une down régulation au cours de la maturation, indiquant un rôle potentiel dans l'expansion des cellules souches (50). Les blastes myéloïdes et lymphoïdes expriment aussi le FLT3<sup>(35,36)</sup>. Des mutations dans FLT3 ont été observées chez environ 30% des LAM.

Dans 20 à 25% des cas se produit une duplication en tandem. Ces duplications (FLT3-ITD) sont toujours « in frame » et aboutiraient à la perte de fonction d'un domaine auto-inhibiteur. La duplication provoquerait une modification de structure et l'activation non régulée de tyrosine kinase. Dans 5 à 10% des cas, des mutations ponctuelles touchent la boucle d'activation (FLT3-TKD)<sup>(37,38)</sup>.

La plupart des études des LAM adultes et pédiatriques associent les duplications de FLT3 à un mauvais pronostic<sup>(39)</sup>.

#### V.A.2- Mutations Kit :

C-Kit, un récepteur à tyrosine kinase (CD117) dont le ligand est le stem cell factor (SCF), est situé sur le chromosome 4 et code pour une glycoprotéine transmembranaire de type III<sup>(40)</sup>. Il est exprimé dans les tissus hématopoïétiques et non hématopoïétiques.

Deux principaux types de mutations kit sont observés dans les LAM: mutations du domaine JM, résultant de la régulation anormale de la fonction de ce domaine, et des mutations dans la deuxième partie de la KD, qui modifient le site catalyseur du récepteur.

Dans 20 à 30% des cas, ces LAM sont dites «core binding factor» (CBF)<sup>(41)</sup>

#### V.A.3- Mutations K-Ras, N-Ras et H-Ras :

K-Ras, N-Ras et H-Ras constituent une famille de petites protéines G. La stimulation de nombreux récepteurs à cytokine aboutit à l'activation des protéines RAS leur conférant un rôle important dans la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques. Les mutations des oncogènes N-Ras et K-Ras surviennent dans 25% et 15% des LAM respectivement. Elles touchent essentiellement les codons 12, 13 et 61 et abrogent l'activité GTPase intrinsèque de ces petites molécules entraînant leur activation constitutive. En l'absence de mutations, l'activation de la voie Ras peut résulter de mutations gain-de-fonction au niveau des récepteurs FLT3 ou c-KIT situés en amont provoquant de la même manière l'accumulation de Ras-GTP.

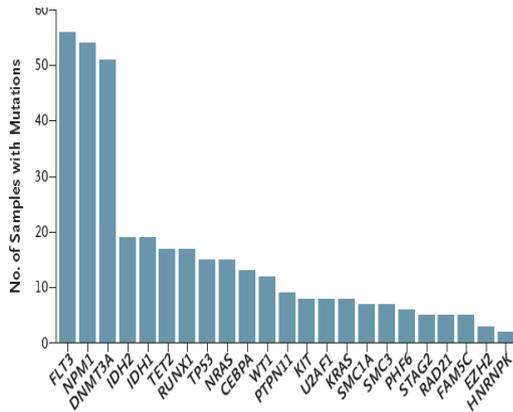


Figure 1 : Fréquence des mutations

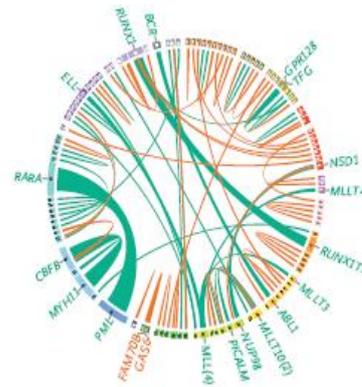


Figure 2: les différentes mutations

## V.B- Les anomalies de type II

Elles provoquent un blocage de maturation ou confèrent aux cellules la capacité d'auto-renouvellement et l'accumulation des blastes. Elles sont typiquement représentées par les transcrits de fusion impliquant des facteurs de transcription ou des co-activateurs transcriptionnels indispensables au processus de maturation, ou par des mutations de gènes jouant un rôle dans la régulation du cycle cellulaire.

### V.B.1- Mutations CEBPA :

CEBPA, dont le gène est localisé sur le chromosome 19, est un facteur de transcription majeur impliqué dans la granulopoïèse. On connaît actuellement trois types d'anomalies dans les LAM qui convergent toutes vers l'inactivation de ce facteur de transcription<sup>(42)</sup>. La protéine de fusion AML1-ETO inhibe la transcription de CEBPA<sup>(43)</sup>, la protéine de fusion PML-RARA empêche CEBPA de se fixer à l'ADN et plus récemment ont été décrites des mutations ponctuelles de CEBPA<sup>(44)</sup>.

### V.B.2- Les mutations de NPM1 :

NPM1 est une petite protéine navette nucléo-cytoplasmique codée par le chromosome 5. Les mutations de l'exon 12 du gène de la nucléophosmine (*NPM1*), à l'origine d'une expression cytoplasmique aberrante de la protéine correspondante, sont rencontrées dans environ 30% de cas de leucémies<sup>(45)</sup>. Ces mutations ont été décrites comme un facteur de bon pronostic<sup>(46, 47)</sup> à condition de ne pas être associées à une duplication de FLT3. Ces mutations ont été associées à un phénotype myélomonocytaire ; elle est présente dans 90 % des cas de LAM M5b.<sup>(48, 49)</sup>

### V.B.3- Mutations MLL :

Le gène MLL localisé en 11q23 est le plus fréquemment altéré dans les LAM, par différents mécanismes, avec par ordre de fréquence, des translocations impliquant plus de 30 partenaires différents, des duplications en tandem et des amplifications. La protéine MLL intervient dans la régulation d'expression des gènes par interaction directe avec l'ADN. Elle serait également impliquée dans la régulation positive de cascades de signalisation kinase dépendante. Ces réarrangements de MLL sont associés à un mauvais pronostic<sup>(50)</sup>.

#### V.B.4- Translocation PML-RARA :

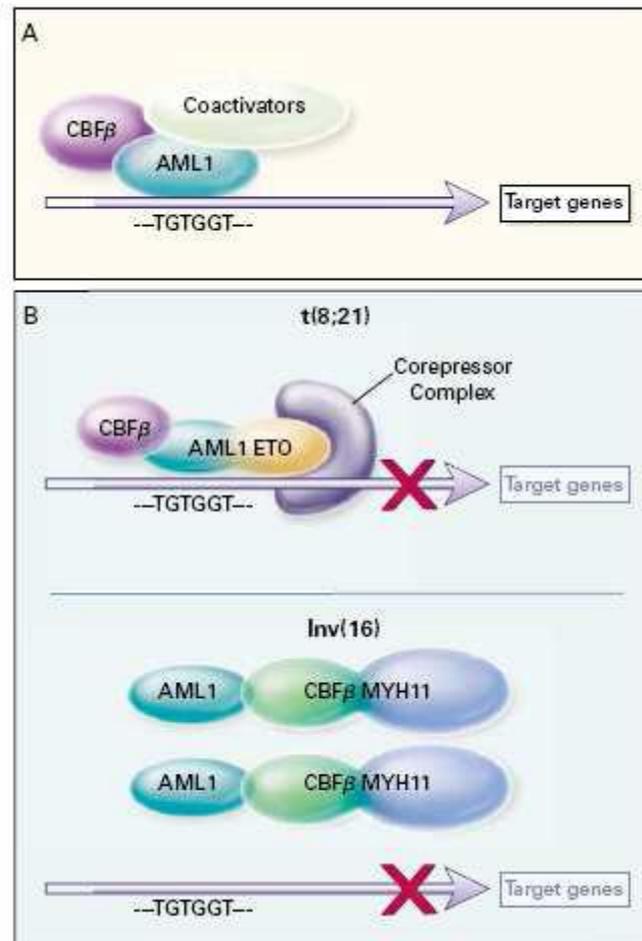
Parmi les transcrits de fusion impliqués dans les LAM, le transcrit PML-RARA résultant de la t(15 ;17) est probablement le plus connu. La leucémie aigue promyélocytaire où comme son nom l'indique, le blocage de maturation survient au stade de promyélocyte, est toujours associée a une translocation chromosomique impliquant RARA (chromosome17) le récepteur de l'acide rétinoïque, et l'un des cinq partenaires connus, dont PML (chromosome 15) est le mieux étudié. Le transcrit de fusion PML-RARA est un dominant négatif de RARA et inhibe tous les gènes cibles de l'acide rétinoïque en recrutant un complexe corépresseur. Cette translocation est de bon pronostic, particulièrement parce que les patients bénéficient d'un traitement avec de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) ou du trioxyde d'arsenic (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ciblant la protéine de fusion et rétablissant la maturation physiologique.

#### V.B.5- Le complexe de transcription CBF

Le complexe de transcription CBF constitue des protéines AML1 (appelées aussi RUNX1 ou CBFA2) et CBFbeta est indispensable a l'hématopoïèse normale (**figure 3**). Les anomalies touchant ce complexe sont assez fréquentes dans les LAM et correspondent dans leur grande majorité à des translocations équilibrées. Ainsi, la t(8 ;21)(q22 ;q22), fusionnant les gènes AML1 et ETO, et l'inv(16)/t(16 ;16)(p13q22) fusionnant les gènes CBFb et MYH11, surviennent dans 7% et 8% des LAM respectivement<sup>(51)</sup>.

Les LAM avec inv(16)/t(16 ;16)(p13q22) : l'inv(16) fusionne la majorité de CBFb à la queue de MYH11 et cette protéine de fusion, par recrutement de complexes répresseurs, provoque l'extinction de gènes indispensables a la différenciation hématopoïétique<sup>(52)</sup>.

Les LAM avec t(8 ;21) et avec inv(16) peuvent être traitées en utilisant des inhibiteurs d'histone désacetylases. La protéine de fusion CBFb-MYH11 peut aussi interférer avec le complexe CBF en séquestrant AML1 dans le cytoplasme.



**Figure 3 :** Le complexe transcriptionnel CBFb-AML1

(A) Dans les cellules normales, le complexe CBFb-AML1 se lie à l'ADN sur la séquence TGTGGT et active la transcription des gènes cibles en recrutant des coactivateurs.

(B) Dans les cellules de LAM, la protéine chimérique AML1-ETO interagit avec CBFb, ce complexe se lie à l'ADN mais recrute des corépresseurs empêchant la transcription. La protéine chimérique CBFb-MYH11 séquestre AML1 qui ne peut plus se lier à l'ADN et activer la transcription.

## VI. Physiopathologie

### VI.1- l'inhibition de l'hématopoïèse polyclonale

Ce phénomène est lié :

- soit à un encombrement physique de l'espace médullaire.
- soit à une inhibition de la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques normaux par des facteurs solubles sécrétés par les cellules leucémiques (cytokines inhibitrices).
- soit à l'association des deux mécanismes.

### VI.2- Prolifération de clone leucémique

La transformation d'une cellule souche hématopoïétique entraîne un blocage dans sa maturation et sa prolifération à ce stade figé de maturation<sup>(26)</sup> Les cellules leucémiques sont bloquées en phase G1 du cycle cellulaire et incapables de progresser jusqu'en phase S. Cette transformation est liée à la modification d'une séquence d'acide nucléique d'un gène impliqué dans l'homéostasie cellulaire. Une telle modification génique génère un avantage de survie du progéniteur leucémique via :

- **une inhibition de l'apoptose** (modification d'un gène anti- ou pro-apoptotique)

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

Il existe une activation anormale d'un gène anti-apoptotique ou d'une inactivation d'un gène impliqué dans l'induction de l'apoptose (antioncogène) par mutation inactivatrice de ce gène inhibiteur de l'apoptose.

- **une activation de la mitose** (modification d'un gène du cycle cellulaire ou protooncogène).

Il existe une activation anormale d'un gène impliqué dans la multiplication cellulaire.

### VI.3-Coagulation intra vasculaire disséminée(CIVD)

Elle observée dans les leucémies aigues promyélocyaires (LAM3). Elle résulte de plusieurs mécanismes :

- Les cellules tumorales activent la coagulation plasmatique par libération du facteur tissulaire ou de son équivalent. La formation massive de thrombine a pour conséquence la transformation du fibrinogène en fibrine et l'activation et l'agrégation plaquettaire.
- La consommation des facteurs et des inhibiteurs de la coagulation(consommation de l'antithrombine III) expliquant la condition prothrombogène engendrée par le processus de CIVD et une activation de la fibrinolyse.<sup>(53)</sup>

## VII. Clinique

Les leucémies aiguës myéloblastiques sont caractérisées, comme toutes leucémies aiguës par l'association à des degrés variables de signes témoignant de l'infiltration tumorale et de signes consécutifs à l'insuffisance de production des éléments hématologiques normaux.<sup>(54)</sup>

### VII.A- Les manifestations tumorales :

Elles sont surtout retrouvées dans les formes avec un composant monoblastique et sont moins fréquentes que dans les LAL :

- Hépatosplénomégalie
- Adénopathies superficielles
- Gingivite hypertrophique très évocatrice de leucémie aiguë monoblastique
- Localisations cutanées : elles réalisent en général des papules rougeâtres appelées leucémides.
- Envahissement méningé: rare.
- Douleurs osseuses intenses.
- Lésions cutanées : nodules ou placards fermes enchâssés dans le derme, indolores, lie de vin.
- Plus rarement mais pouvant constituer un piège diagnostique, d'une tumeur localisée (chlorome) de siège variable dont la nature myéloblastique ne peut être affirmée que par une analyse anatomopathologique.<sup>(55)</sup>

### VII.B- Les signes d'insuffisance médullaire :

L'anémie peut s'exprimer par une pâleur, une asthénie, une dyspnée d'effort, voire de repos, des vertiges, des palpitations, des crises d'angor et par un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation. Elle est très fréquente et de profondeur variable **(56,57,58,59)**.

La neutropénie explique la grande fréquence des infections, se traduisant souvent par une fièvre avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon. Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie <sup>(56,57,58,59)</sup>.

Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, et elle disparaît après engagement de la chimiothérapie <sup>(59)</sup>.

La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies <sup>(56,57,58,59)</sup>

Parfois, le désordre à l'origine de la sémiologie hémorragique est plus global, lié à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), au cours de laquelle des phénomènes thrombotiques peuvent coexister. La fréquence des CIVD est extrême au cours des LAM3.

### VII.C- Syndrome de leucostase

Dans les formes hyperleucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant  $100 \times 10^9$  ele /mm<sup>3</sup>), on peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans la circulation cérébrale (céphalées, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels avec signes au fond d'oeil) et pulmonaire (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : opacités diffuses bilatérales).

Ces signes sont la traduction de phénomènes thrombotiques (occlusion des artéριοles cérébrales et pulmonaires par les agrégats blastiques) ou hémorragiques (en particulier intracérébraux)

Le syndrome de leucostase concerne environ 10 % des patients et est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide (chimiothérapie associée aux leucaphèreses).

### VII.D- Syndrome de lyse :

C'est un trouble qui peut se produire en raison de la décomposition des cellules cancéreuses du fait de leur envahissement au niveau des capillaires ,lorsque les cellules cancéreuses sont détruites, elles se décomposent et libèrent des substances dans le sang, ce qui peut engendrer les effets suivants :hyperuricémie ,hyperkaliémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie. Si on ne maîtrise pas le syndrome de lyse tumorale, il peut causer des troubles rénaux (l'accumulation d'acide urique peut engendrer la formation de calculs rénaux et les taux élevés de phosphate peuvent causer lésions et insuffisance rénales) , dans les articulations (l'acide urique peut se déposer dans les articulations, provoquant ainsi un état douloureux semblable à la goutte) , cardiaques(des taux anormaux de potassium et de calcium peuvent affecter le rythme cardiaque) et le système nerveux (des taux anormaux de potassium et de calcium peuvent engendrer des changements des états neurologique et mental).

## VIII. Examen biologique :

### VIII.A- Hémogramme :

➤ FNS :(formule numération sanguine) :

- Anémie quasi – constante :

Modérée à très sévère (hémoglobine = 5 - 13 g/dl) normochrome normocytaire arégénérative .

- Leucocytes:

Une leucopénie franche (< 1G/L) sans blastes circulants jusqu'à l'hyperleucocytose majeure (100-500 G/L)

Blastes : nombre variable (parfois presque 100%); un nombre > 20% évoque d'emblée d'une LAM.

Neutrophiles : neutropénie fréquente avec parfois agranulocytose (< 0.5 G/L) mais parfois nombre normal ou augmenté.

On observe dans une partie des cas une dysgranulopoïèse morphologique avec des anomalies superposables à celles des SMD (hyposégmentation nucléaire, hypogranulation).

Une myélémie, un excès de granulocytes basophiles ou une hyperéosinophilie sont possibles, selon les variants morphologiques.

Lymphocytes : nombre normal

- Plaquettes :

Thrombopénie dans la majorité des situations, pouvant être majeure (< 10 G/L)

Dans quelques cas : le nombre de plaquettes est normal voire augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathies).<sup>(60)</sup>

➤ Frottis Sanguin périphérique (FSP) :

- En général, il montre la présence d'une hyperleucocytose avec la même population de blastes que celle de la moelle osseuse. Mais cette hyperleucocytose périphérique n'est pas présente dans tous les cas.

- Anémie et thrombopénie signant l'inhibition de l'hématopoïèse normale.<sup>(61)</sup>

### VIII.B- Myélogramme :

C'est l'examen-clé du diagnostic et de la classification, il est effectué par ponction de moelle au niveau du sternum chez l'adulte ou de la crête iliaque chez l'enfant. Il montre une moelle envahie par plus de 20% de cellules myéloblastiques bloquées dans leur différenciation (noyau nucléolé, rapport nucléo-cytoplasmique élevé), régression ou disparition des éléments myéloïdes plus matures (myélocyte, métamyélocyte, polynucléaire). Le myélogramme permet de réaliser une classification cytologique des LAM en 8 groupes cytologiques (LAM0 à LAM7). Cette classification morphologique des LAM est actuellement systématiquement complétée par une analyse immunocytochimique (la recherche de la myéloperoxydase est positive dans plus de 5% des blastes), une analyse cytogénétique et moléculaire des cellules blastiques afin de déterminer une véritable 'carte d'identité' de la LAM.<sup>(62)</sup>

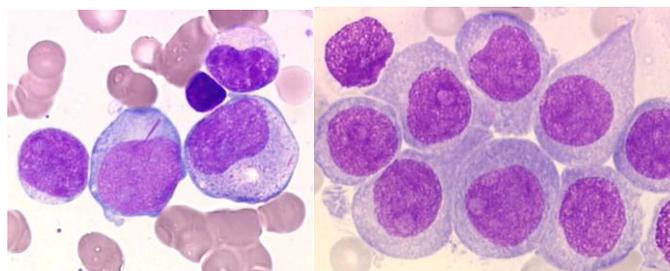
### VIII.C- Etude morphologique, cytologique et cytochimique :

#### Coloration au May-Grunwald-Giemsa (MGG):

Les blastes sont identifiés et comptés sur un frottis de moelle coloré au May-Grunwald-Giemsa. Ce sont le plus souvent des cellules de taille moyenne, au noyau plus ou moins régulier à chromatine fine, avec de nombreux nucléoles. Le cytoplasme, peu abondant, est nettement basophile et contient fréquemment des granules azurophiles, parfois des corps d'Auer qui peuvent être disposés en fagots dans les LAM3. (**figure 4**). Un taux  $\geq 20\%$  est indispensable pour confirmer le diagnostic.

### Autres colorations :

Les LAM se présentent avec des blastes granuleux PAS-négatifs (positifs dans la LAM6), peroxydase positifs et estérases positives dans certains cas (dans les formes granuleuses mais surtout dans les formes monocytaires LAM4 et LAM5. On trouve parfois des inclusions azurophiles caractéristiques : les corps d'Auer. Le diagnostic peut être difficile dans les formes immatures, les granulations n'étant détectées qu'en cytochimie. La coloration au noir Soudan est positive dans les leucémies myéloïdes. <sup>(63,64)</sup>



**Figure 4 :** photographies de frottis médullaires colorés au MGG.  
A gauche, blastes de LAM2. A droite, blastes de LAM5

### VIII.D- Biopsie ostéomédullaire (BOM)

La biopsie n'est pas utile au diagnostic dans la majorité des cas. Elle peut mettre en évidence une myélofibrose associée à la prolifération. Elle est indiquée en cas de formation fibreuse de moelle ou lorsque l'aspiration de la moelle ne ramène que peu ou pas de cellules. Dans ce cas seule la biopsie ostéomédullaire montrera l'envahissement blastique.

### VIII.E-Immunophénotypage

L'immunophénotypage utilisant des paramètres multiples de la cytométrie en flux est utilisée pour déterminer la lignée impliquée d'une leucémie aiguë nouvellement diagnostiquée <sup>(65,66,67)</sup>. Il est nécessaire pour établir le diagnostic de LAM avec différenciation minimale et la leucémie aiguë mégacaryoblastique <sup>(65)</sup>. Les cellules leucémiques présentent des antigènes myéloïdes caractéristiques à leur surface cellulaire qui peuvent être identifiés par des panels d'anticorps monoclonaux et par analyse par cytométrie en flux. L'évaluation de ces marqueurs par la cytométrie en flux permet de préciser la positivité des cellules pour le CD13 et 33 qui sont les marqueurs myéloïdes généraux. L'expression des CD11 et CD14 indique une différenciation monocyttaire, alors que la CD34 indique une cellule d'origine immature <sup>(68,69,70,71)</sup>. En outre, l'expression de CD19 dans LAM lié à t (8 ; 21) peut être employé pour le diagnostic et la détection de la maladie résiduelle minimale <sup>(72)</sup>

### VIII.F- Cytogénétique :

La cytogénétique conventionnelle est une composante obligatoire dans le diagnostic des patients atteints de leucémie aiguë suspectée et elle est considérée comme l'une des plus précieux indicateurs pronostiques(17,18). Les examens cytogénétiques des blastes permettent de démontrer des anomalies chromosomiques numériques ou structurales acquises chez environ 50 à 60 % des patients présentant une LAM *de novo*, 59 % chez les enfants <sup>(73)</sup> et 52 % à 55% chez les adultes <sup>(74,75,76)</sup>.

La mise en évidence d'anomalie de caryotype est d'une part significative pour le diagnostic d'une leucémie promyélocytaire, les altérations cytogénétiques sont d'autre part les facteurs pronostiques les plus importants.

Les anomalies cytogénétiques peuvent être classées en trois groupes. Le premier groupe représente 10 à 15% des patients, habituellement moins de 60 ans, et comprend des anomalies chromosomiques avec un pronostic favorable dont les plus fréquentes sont représentées par des translocations t(8,21), t(15,17), t(16,16), une inversion du chromosome 16 et anomalies 11q23. Les patients du deuxième groupe, dont beaucoup sont des personnes âgées, ont un pronostic défavorable et des anomalies qui comprennent monosomies et délétions des chromosomes 5 et 7 <sup>(77,78,62,79)</sup>. Le troisième groupe avec un pronostic intermédiaire est un groupe représenté par 50-60% des patients atteints de LAM qui ont des caryotypes normaux et toutes les autres aberrations.

Le caryotype reste nécessaire pour le diagnostic, le suivi des patients et l'évaluation de la rechute. Il joue un rôle fondamental dans la détection de nouveaux gènes et leurs partenaires impliqués dans la leucémogénèse. <sup>(80)</sup>

### VIII.G- La biologie moléculaire :

En complément de la cytogénétique conventionnelle, les progrès récents et continus de la biologie moléculaire (par technique cytogénétique sensibilisée par une sonde fluorescente FISH et/ou réaction de transcription inverse puis amplification RT-PCR) permettent actuellement de démembrer les différentes anomalies constituant les différents groupes pronostiques établis.

Le diagnostic moléculaire par RT-PCR pour les fusions de gènes récurrents, tels que RUNX1- RUNX1T1, CBFβ-MYH11, MLLT3-MLL, DEK-NUP214, peut être utile dans certaines circonstances. Ces techniques peuvent mettre en évidence des translocations spécifiques d'un type de leucémie aiguë myéloïde. Actuellement l'anomalie la plus connue est la translocation t(15 ;17) du gène PML-RAR-α de la leucémie aiguë promyélocytaire LAM3, dans la quelle le gène codant pour le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) sur le chromosome 17 est déplacé pour être mis dans l'alignement du gène PML sur le chromosome 8 et la translocation t(8 ;21) qui porte sur des gènes codant pour le complexe de facteurs de transcription CBF(core-binding factor). Cette technique permet aussi de quantifier le nombre de cellules exprimant l'anomalie et de suivre ainsi la maladie résiduelle au cours du traitement <sup>(64)</sup>. Plusieurs mutations ont été identifiées dans plusieurs gènes, par exemple, le gène NPM1 <sup>(81)</sup>, le gène FLT3 <sup>(82,83)</sup> et le gène CEBPA <sup>(84)</sup>.

## ***IX. Classification :***

### **IX.A- La classification FAB :**

La classification FAB, proposée par le groupe franco américano-britannique (FAB) dès 1976 et modifiée en 1982, est une classification cytologique. Elle classe les LAM par catégorie dans 8 sous-types de M0 à M7, Elle est basée sur des aspects morphologiques, sur la cytochimie, sur les pourcentages des blastes médullaires qui doit être  $\geq 30\%$  et la caractérisation des différents sous types a basé sur la quantité et le type de différenciation vue dans la moelle leucémique <sup>(85,86,87)</sup>.

En raison de l'intégration de l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire dans le diagnostic de la LAM, La classification FAB était mise à jour <sup>(85, 88)</sup>. (tableau 1)

**Tableau 1 : Classification FAB des LAM**

Type	Cytologie	Cytochimie	Immunologie
<b>LAM 0</b> Indifférenciée	Inclassable par morphologie et cytochimie	MPO(-) estérase(-)	CD34+ CD33+ CD13+ CD15- CD16-
<b>LAM 1</b> Sans maturation	> 90% de blastes sans maturation granuleuse( myéloblastes), Corps d'Auer +/-  myéloblastes maturation	MPO(+)	CD34+ HLADR+ CD16(-) CD33+ CD13+
<b>LAM 2</b> Avec maturation	granuleuse>10% corps d'Auer ±	MPO(+) estérase	CD34+ HLADR+ CD16+ CD33+ CD13+
<b>LAM 3</b> Promyélocytaire	Majorité de promyélocytes anormaux. Corps d'Auer fréquents.  Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires	MPO(+) estérase(+)	CD34- HLADRCD13+  CD34+ HLADR+ CD14+<50% CD36+<50%
<b>LAM 4</b> myelomonocytaire	Sang > 5 G/L cellules monocytaires M4 avec éosinophilie (M4Eo) : granulations éosinophiles dans le cytoplasme	inhibée par le fluorure Butyrate (+)	
<b>LAM 5</b> monoblastique	LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) LAM5b : différenciées (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)  Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse	MPO± estérase(+) inhibée par le fluorure Butyrate (+)	CD34+ HLADR+ CD14+>50% CD36+>50%
<b>LAM 6</b> Erythroleucémie	Reconnaissance par anticorps monoclonaux		CD34+ HLADR+ GPA+
<b>LAM 7</b> mégacaryoblastique		peroxydase plaquettaire+ (microscope électronique)	CD34± HLADR+ CD41+ CD42+

### **IX.B- Classification de l'OMS 2008 (WHO classification) :**

L'immunophénotypage puis la biologie moléculaire ont permis de confirmer la solidité des bases de la classification FAB mais ont progressivement souligné le besoin d'une nouvelle nosologie pour prendre en compte de façon globale l'ensemble des données biologiques obtenues à l'aide des nouvelles techniques <sup>(89)</sup> et c'est ultérieurement que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est penchée sur le sujet.

Premièrement, il avait été démontré que le pronostic des patients dont la blastose se situait entre 20 et 30 % et classés selon le système FAB en syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) était similaire à celui des LAM avec un taux de blastes supérieur à 30 %. Le seuil de blastose médullaire de 30 % a par conséquent été abaissé à 20 % selon l'OMS<sup>(90,91)</sup>.

Par ailleurs, les études cytogénétiques et moléculaires de décryptage des mécanismes de la leucémogénèse ont mis en évidence des translocations récurrentes dans certaines LAM, avec présence d'un marqueur moléculaire dans 30 à 40 % des LAM. Parfois les anomalies morphologiques permettent de prédire les anomalies cytogénétiques (LAM 3, LAM 4 Eo). L'OMS a souhaité intégrer ces anomalies récurrentes dans la classification des LAM.

La prise en compte des caractéristiques moléculaires et cytogénétiques en plus des données morphologiques, génétiques et cliniques a permis d'évoluer vers un démembrement plus précis des LAM, avec pour résultat la classification évolutive WHO ou OMS des hémopathies malignes qui inclue les critères FAB avec quelques modifications<sup>(90,92,93)</sup>, finalisée en 2001<sup>(94)</sup>

L'OMS a récemment publié, en collaboration avec l'association européenne d'hématopathologie et la société d'hématopathologie, la révision 2008 de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes **(95)**.

Cette dernière édition incorpore des caractéristiques cliniques et biologiques de la maladie et les nouvelles anomalies cytogénétiques récurrentes, qui distingue la t(9;11) des autres anomalies 11q23 de MLL, modifie la notion de dysplasie multilignée en prenant en compte les antécédents et la cytogénétique, et ajoute trois entités : le sarcome granulocyttaire, les proliférations associées à la trisomie 21 et la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes.(tableau 2)

**Tableau 2** : Révision 2008 de la classification OMS des leucémies aiguës et néoplasies associées

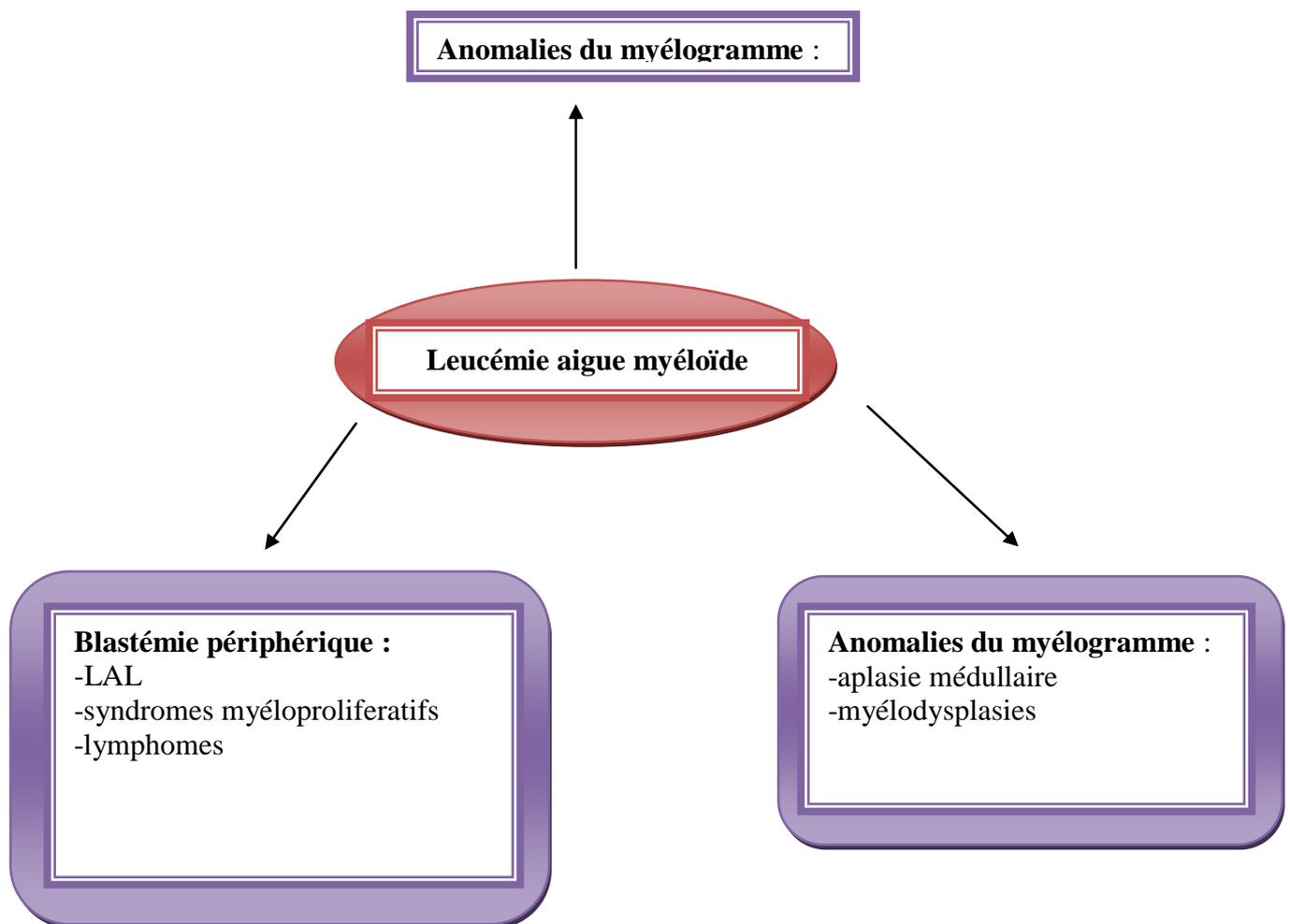
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	<p>LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; <i>RUNX1–RUNX1T1</i>                      LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22) ; <i>CBFB–MYH11</i>                      LAP avec t(15;17)(q22;q12) ; <i>PML–RARA</i>                      LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; <i>MLL3–MLL</i>                      LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK–NUP214</i>                      LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>RPN1–EVI1</i>                      LAM (mégacaryocytaire) avec t(1;22)(p13;q13) ; <i>RBM15–MKL1</i>                      Entités à venir : LAM avec mutation de <i>NPM1</i>, LAM avec mutation de <i>CE</i></p>
LAM avec critères de myélodysplasie	
LAM et MDS secondaires à des thérapeutiques	
LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes	<p>LAM avec différenciation minimale (M0-FAB)                      LAM sans maturation                      LAM avec maturation                      LAM avec différenciation myélo-monocytaire                      LAM monocytaire et monoblastique                      LAM érythroblastique (LAM érythrocytaire pure et érythroleucémie)                      LAM mégacaryoblastique                      LAM à différenciation basophile                      LAM avec myélofibrose</p>
Sarcome granulo-cytaire	
Myéloproliférations associées à la trisomie 21	<p>Myélopoïèse anormale transitoire                      Leucémiemyéloïde associée à la trisomie 21</p>
Leucémie à cellules dendritiques plasmacytoides	

## X. Diagnostic

### X.A- Diagnostic positif :

Le diagnostic est évoqué chez tout patient présentant un syndrome d'insuffisance sanguine avec présence ou non d'un syndrome tumoral d'évolution aigue ; il est biologiquement évoqué devant une anémie normocytaire ou légèrement macrocytaire normochrome arégénérative , une thrombopénie, une hyperleucocytose. Devant ces signes, un myélogramme pratiqué apportera la confirmation du diagnostic.

### X.B- diagnostic différentiel :



### **X.B.1- Situations au cours desquelles on observe des blastes dans le sang :**

- LAL : morphologie, cytochimies et immunophénotype permettent le diagnostic différentiel.
- syndromes myéloprolifératifs : LMC en phase d'accélération ou en phase blastique, splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive) au cours de laquelle on observe une petite blastose sanguine et une érythromyélie, transformation des thrombocytémies essentielles et des maladies de Vaquez en LAM après de nombreuses années d'évolution.
- phase de dissémination des lymphomes diffus à grandes cellules (parfois aspect se rapprochant de celui de grands monoblastes) : clinique (souvent adénopathies) et histoire de la maladie aident à la différenciation

### **X.B.2- Présence de blastes uniquement lors du myélogramme**

- Phase de réparation des agranulocytoses ou d'une aplasie médullaire : un excès de myéloblastes et promyélocytes (parfois > 50% du total cellulaire) est possible transitoirement: histoire de la maladie, évolution en quelques jours, absence de corps d'Auer, sont utiles pour avancer.
- Une partie des syndromes myélodysplasiques : c'est l'aspect de la moelle osseuse qui classe le MDS. Si > 20% blastes = c'est une LAM.

## **XI. Facteurs pronostiques**

Ils peuvent être subdivisés en ceux liés aux caractéristiques du patient et son état de santé général et ceux liés aux caractéristiques particulières du clone LAM<sup>(96,97,98)</sup>

### **XI.A- Facteurs liés au patient**

#### **Âge du patient**

L'âge du patient au diagnostic est très fortement corrélé à l'évolution clinique. Il est clairement établi que plus le patient est âgé, plus le risque d'échec de la chimiothérapie est important. Pour des raisons pratiques, le seuil consensuel retenu pour l'analyse des protocoles est de 60 ans. Chez les patients les plus jeunes, le taux de rémission complète après chimiothérapie d'induction est de l'ordre de 75% et le taux de survie à 5 ans d'environ 35 %-40 %. Par contraste, pour les patients de plus de 60 ans, les taux de rémission complète ne dépassent pas 45 %-55 %, avec moins de 10% de survie à long terme<sup>(99,100,101)</sup>. Le pronostic plus péjoratif des patients âgés semble dû à la conjonction de plusieurs facteurs défavorables : plus grande fréquence de caryotypes complexes, mais aussi d'antécédents de myélodysplasie ou encore d'un phénotype de résistance aux traitements (*multidrug resistance* [MDR]). D'autre part, les renforcements thérapeutiques comme la cytarabine à fortes doses sont trop toxiques au-delà de 60 ans et la réalisation d'une allogreffe après conditionnement atténué est rarement possible à cet âge.

## Autres paramètres

Le sexe masculin, la présence de signes cliniques comme une localisation extramédullaire ou une atteinte du SNC, une hépatosplénomégalie ou une faible condition physique générale sont tous des facteurs qui influencent négativement le pronostic.

## XI.B- Facteurs liés à la maladie

Les facteurs pronostiques liés à la LAM comprend nombre de globules blancs, la préexistence de MDS, un traitement cytotoxique antérieur, les anomalies cytogénétiques et moléculaires au diagnostic et diverses autres facteurs, tels que la splénomégalie et de lactate déshydrogénase sérique (LDH).

La thérapie donnée à un patient dépend toujours de l'importance du facteur pronostique

### Taux de leucocytes au diagnostic

Dans plusieurs grandes études prospectives, le compte de leucocytes au diagnostic de LAM apparaît comme un facteur pronostique indépendant. L'hyperleucocytose initiale représente un facteur de mauvais pronostic et s'associe à un taux de mortalité plus élevé. Dans le sous-groupe de patients hyperleucocytaires (4% à 13% de patients) au diagnostic (GB > 10 Giga/l), on observe une réduction significative du taux de rémission complète et un risque plus important de rechute <sup>(102,103,104)</sup>.

Le taux de lactate déshydrogénase (LDH) est représentatif de la masse tumorale au cours des LAM et un taux élevé est de mauvais pronostic.

### Caractère secondaire de la leucémie

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

### Caractéristiques cytogénétiques

Des anomalies cytogénétiques clonales sont présentes dans les blastes chez près de 50 % des patients. Ces anomalies de nombre et/ou de structure représentent actuellement l'élément pronostique le plus performant dans les LAM. Il permet de faire un choix thérapeutique initial ciblé et de définir des sous-groupes de pronostic variable en fonction des anomalies chromosomiques clonales présentes ou non au diagnostic. Certaines de ces anomalies récurrentes jouent un rôle prédictif dans la rémission complète, le risque de rechute et la survie à long terme, et définissent des groupes de pronostic favorable, intermédiaire et défavorable.

Les études s'accordent pour conférer aux translocations dites du « groupe CBF » (impliquant un élément du *core binding factor* : t[8;21] et inv16/t[16;16]) et à la t(15;17) un pronostic relativement favorable, avec une réponse à la chimiothérapie dans 80% des cas et des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 60% à 70%. À l'inverse, les patients présentant une

t(6;9), des anomalies du gène *MLL* en 11q23, une monosomie 7 ou 5, ou un caryotype complexe (avec plus de trois ou cinq anomalies) ont un pronostic plus sombre.

Chez ces patients, une rémission complète après chimiothérapie n'est obtenue que dans 60% des cas, avec le plus souvent (80% des patients) une rechute dans les deux années suivantes, soit un taux de survie à 5 ans d'environ 15%<sup>(105,106,107)</sup>

## La génétique moléculaire

L'analyse cytogénétique des blastes de patients atteints de LAM était indispensable pour une évaluation pronostique de la maladie. Cependant, 50% à 70% des patients atteints de LAM appartiennent à un groupe de pronostic intermédiaire et 40% à 50% ont un caryotype normal. Parmi les nombreuses mutations décrites dans les LAM, trois sont impliquées constamment dans le devenir clinique du patient, il s'agit des mutations suivantes :

**Mutations du gène *NPM* :** Les mutations de *NPM* sont de pronostic favorable, mais seulement dans les LAM à caryotype normal et en l'absence de *FLT3*-ITD. Pour les patients *NPM*+/*FLT3*-ITD-, la probabilité de survie à 5 ans est d'environ 60 %, analogue à celle des LAM du groupe CBF ou des LAM à caryotype normal avec mutation de *C/EBPα*. De plus, ces patients ne semblent pas tirer bénéfice de l'allogreffe en première rémission complète en termes de survie<sup>(108,109,110)</sup>.

**Mutations du gène *C/EBPα*.** La présence d'une mutation de *C/EBPα*, à condition qu'elle ne soit pas associée à *FLT3*-ITD, est un facteur de bon pronostic pour le patient atteint de LAM. Il n'y a pas d'impact sur le taux de rémission complète, mais les taux de survie sans maladie et de survie globale à 5 ans sont nettement plus élevés<sup>(111,112,113)</sup>.

**Duplications en tandem de *FLT3*.** La présence d'une anomalie de type *FLT3*-ITD confère un pronostic péjoratif à la LAM, avec une diminution de la survie globale et de la survie sans maladie, alors que le taux de rémission complète semble ne pas être affecté dans les LAM à caryotype normal (LAM-CN), et ce indépendamment des autres facteurs. *FLT3*-ITD est souvent retrouvé à l'état hétérozygote, mais des études récentes ont posé l'accent sur l'importance de connaître le ratio entre la quantité d'allèle anormal et d'allèle sauvage. Plus le ratio est élevé en faveur de la forme anormale (jusqu'à 1 pour la perte de l'hétérozygotie), plus le pronostic est péjoratif.

Concernant l'impact d'une mutation dans le domaine tyrosine kinase de *FLT3*, les résultats sont très controversés. Toutes les données pronostiques récemment acquises ont conduit à la définition de nouveaux sous-groupes de LAM dans la classification OMS de 2008. Il importe de souligner que *FLT3*-ITD n'étant pas exclusive avec les autres mutations, elle ne fait pas partie de ces nouvelles entités. Elle doit pourtant être recherchée dans tous les cas au diagnostic de LAM. Une combinaison de la cytogénétique et de la biologie moléculaire est ainsi proposée dans une nouvelle classification pronostique des LAM, dans le but d'une démarche thérapeutique plus adaptée.<sup>(114,115,116)</sup>

**Tableau 3:** Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques des LAM selon le groupe britannique Medical Research Council (MRC) et selon le Groupe français d'étude des LAM et devenir clinique du patient. <sup>(114)</sup>

Groupe génétique	Anomalie génétique	Frequences anomalies	des	Traitement
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22) <i>RUNX1- RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) <i>CBFB- MYH11</i> <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3</i> -ITD (caryotype normal) <i>CEBPA</i> muté (caryotype normal)	5-10% 10% 10% 5%		Pas de greffe allogénique en première ligne.
<b>Intermediaire 1</b>	<i>NPM1</i> muté et <i>FLT3</i> -ITD (caryotype normal) <i>NPM1</i> sauvage et <i>FLT3</i> -ITD (caryotype normal) <i>NPM1</i> sauvage sans <i>FLT3</i> -ITD (caryotype normal)	10% 5% 20%		Greffe allogénique recommandée.
<b>Intermediaire 2</b>	t(9;11)(p22;q23) ; <i>MLL3- MLL</i> Anomalies cytogénétiques non classées par ailleurs	15%		Greffe alogénique recommandée
<b>Defavorable</b>	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK- NUP214</i> t(v;11)(v;q23) ; réarrangement de <i>MLL</i> -5 ou del(5q) ; -7 ; anomalie (17p) ; caryotype complexe	15-20%		Greffe allogénique.

## XII. Traitement

### XII.A- Objectif du traitement

Le traitement standard de la leucémie aiguë myéloïde est divisé en deux phases : l'induction de la rémission et la post rémission <sup>(117)</sup> L'objectif primaire de ce traitement est d'obtenir une rémission complète (RC)<sup>(118)</sup> et la restauration de la fonction normale de la moelle par un traitement d'induction et de prévenir la rechute de la leucémie par un traitement de consolidation. L'obtention des RC est importante comme premier but dans le traitement de LAM car elle est associée à une meilleure survie<sup>(119)</sup>

La RC se définit comme la présence de moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse avec la reprise de la formule numération sanguine, un taux de neutrophiles sanguins supérieur à 1000 /mm<sup>3</sup>, et une numération plaquettaire supérieure à 100 000/mm<sup>3</sup> <sup>(120,121)</sup>.

**Tableau 4** : critères de réponse au traitement d'induction des leucémies aiguës myéloïdes

Critères de réponse :	% de blastes médullaires	% de blastes Sanguins	Polynucléaires Neutrophiles	Plaquettes	Syndrome tumoral
<b>Rémission complète (RC)</b>	< 5 %, pas de corps d'Auer	< 1 %	> 1 G/l	> 100 G/l	Absence
<b>Rémission complète avec cytopénies persistantes (RCI)</b>	< 5 %, pas de corps d'Auer	< 1 %	> 0.5 G/l	> 20 G/l	Absence
<b>Rémission partielle (RP)</b>	[5 % à 20%] et + de 50% de Diminution	< 1 %	> 1 G/l	> 100 G/l	Absence
<b>Clairance morphologique des blastes (MLFS)</b>	< 5 %, pas de corps d'Auer	< 1 %	NE	NE	Absent
<b>Échec de traitement</b>	Maladie résistante : absence des critères permettant de conclure à une RC ou RCI (pratique générale) ou RC, RCI, RP (essai clinique phase précoce) Décès en aplasie : décès après la phase initiale du traitement, en aplasie et sans signe de leucémie active Décès de cause indéterminée : décès précoce en cours de traitement ou décès tardif sans signes de LAM mais sans myélogramme disponible				
<b>Rechute</b>	> 5 %	ou > 1 %			ou présent

NE : non évalué

## XII.B- moyens thérapeutiques

### XII.B.1- Anthracyclines

#### - Mécanisme d'action

Les anthracyclines sont des agents antinéoplasiques qui empêchent la topoisomérase II et bloquent la progression du cycle cellulaire au niveau de la phase S, cette inhibition est en corrélation avec le potentiel cytotoxique du médicament<sup>(123,124)</sup>. Ils s'intercalent dans l'ADN et forment des métabolites réactifs qui interagissent avec de nombreuses molécules intracellulaires. Elles bloquent aussi la synthèse des acides ribonucléiques (ARN). Leur partie aglycone peut s'insérer entre les paires adjacentes de base d'ADN (intercalation) et causent des coupures simples ou bicaténares d'ADN. Elles modifient la capacité des hélicases nucléaires pour dissocier l'ADN double brin en simple ADN standard. Les anthracyclines déclenchent la mort cellulaire par l'apoptose à travers la voie de signalisation par les complexes.

#### - Pharmacologie

Le métabolisme des anthracycline est essentiellement hépatique avec une élimination biliaire. La Daunorubicine a une efficacité équivalente et moins de toxicité que la doxorubicine. Cela est dû aux propriétés pharmacocinétiques de daunorubicine qui suggèrent qu'il a besoin d'un temps d'infusion minimum de 90 minutes pour sa liaison à l'ADN<sup>(125)</sup>. L'idarubicine est couramment utilisé car il offre un plus grand avantage clinique en raison de son absorption cellulaire plus rapide et sa moindre sensibilité à la glycoprotéine multirésistante<sup>(126, 127)</sup>. En outre, son principal métabolite, idarubicinol, a une demi-vie plasmatique prolongée (54 heures) et possède une activité anti-leucémique du liquide céphalorachidien<sup>(128)</sup>.

#### - Toxicité

La toxicité aiguë dose-limitante des anthracyclines est une myélosuppression. d'autres toxicités aiguës incluent des nausées, des vomissements et l'alopécie. La toxicité la plus grave associée aux anthracyclines est la cardiotoxicité qui est de deux types :

- La cardiotoxicité aiguë qui apparaît immédiatement après la perfusion et peut inclure des arythmies et rarement une péricardite.
- La cardiomyopathie d'apparition tardive un mois à plusieurs années après la fin du traitement.

Les agents chélateurs du fer peuvent réduire la cardiotoxicité des anthracyclines. Cependant, la chélation de fer ne protège pas complètement les cellules de la cytotoxicité de la doxorubicine<sup>(129)</sup>. Les métabolites radicaux libres de la Doxorubicine réduisent le récepteur de la protéine C sur les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et peut déclencher la formation de thrombus intravasculaire<sup>(130)</sup>

L'idarubicine possède une toxicité pulmonaire et rénale<sup>(131, 132)</sup>

**Tableau 5** : dose cumulative conseillée des différentes anthracyclines

Molécule	Equivalence de dose pour 60mg/m <sup>2</sup> de daunorubicine	Dose maximale cumulée conseillée (mg/m <sup>2</sup> )
Daunorubicine	60	600
Doxorubicine	50	550
Idarubicine	12	93
Epirubicine	100	900
Mitoxontrone	12	160

## XII.B.2- La cytarabine (ARA-C)

### - Mécanisme d'action

La cytarabine est un antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de division cellulaire). Sa cytotoxicité dépend de son métabolite actif l'ARA-CTP qui, incorporé à l'ADN, en bloque la synthèse. La molécule d'ADN comprenant de l'ARA-CTP présente des anomalies structurales aboutissant à des perturbations du métabolisme cellulaire et altérant sa reproduction. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases.

L'utilisation de hautes doses de cytarabine a montré qu'elles permettent de vaincre la résistance des cellules leucémiques ne répondant plus aux doses conventionnelles du produit.

Plusieurs mécanismes semblent intervenir pour vaincre cette résistance : l'augmentation de la quantité de substrat et l'augmentation du pool intracellulaire d'ARA-CTP.

### - Pharmacocinétique

Elle présente une activation au niveau cellulaire, une métabolisation hépatique et une élimination urinaire à 90%, sa demi vie d'élimination étant de 1 à 3 heures.

### **XII.B.3- Acide tout-trans rétinol**

#### **- Mécanisme d'action**

L'acide tout-trans rétinol (ATRA) est un métabolite naturel du rétinol et appartient à la classe des rétinoïdes, dérivé de la vitamine A capable de fixer le récepteur à la vitamine A dans la cellule et entraîner, via le RARE (retinoïc acide response element) localisé sur l'ADN, une modulation de la transcription de gènes de la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs des différentes lignées<sup>(133)</sup>.

L'introduction de l'ATRA dans la chimiothérapie d'induction, associée à une meilleure gestion des troubles de la coagulation et le syndrome de différenciation, a révolutionné le traitement des personnes avec LAP et amélioré les résultats<sup>(134,135,136)</sup>, avec des taux de guérison à 80%<sup>(371,138,139)</sup> et plus de 70% de patients survivants au-delà de 5 ans<sup>(140)</sup>. Dans la LAP les taux de réponse en monothérapie sont de l'ordre de 50% à 65%<sup>(141)</sup>.

#### **- Pharmacocinétique :**

L'ATRA est un métabolite endogène de la vitamine A et se trouve naturellement dans le plasma à une concentration de 2 à 4 ng/mL. Son transport se fait directement par la circulation porte de sorte que son absorption n'exige aucun mécanisme de transport particulier. C'est un acide fortement lipophile, plus de 95 % du produit est lié aux protéines plasmatiques. Il est surtout métabolisé par les enzymes hépatiques. Son oxydation par des isoenzymes du cytochrome P450 donne les composés 4-hydroxy et 4-oxo, après la glycoconjuguaison, ces métabolites sont excrétés dans l'urine et dans la bile.

#### **- toxicité :**

Les effets indésirables de l'ATRA sont un syndrome de différenciation, les troubles phanériens (sécheresse cutanéomuqueuses, rash cutané..), les troubles digestifs (nausées) et les céphalées pouvant entrer dans le cadre d'un syndrome d'hypertension intracrânienne. Comme tous les dérivés de la vitamine A, il existe un risque tératogène pour le fœtus.

### **XII.C- Indications**

#### **XII.C.1- Traitement de sujet jeune**

##### **XII.C.1.a- Traitement d'induction**

Depuis 30 ans, le « gold standard » du traitement des LAM consiste à associer une Anthracycline (la daunorubicine, l'idarubicine), à la cytarabine<sup>(142)</sup>. Cette combinaison est classiquement appelée « 3+7 » car l'anthracycline est administrée pendant 3 jours et la cytarabine pendant 7 jours. Ce type de chimiothérapie est suivi d'une phase d'aplasie qui dure

3 à 4 semaines et une restauration hématopoïétique avec rémission complète chez environ 70% des patients âgés de 18 à 60 ans<sup>(143,144,145)</sup> mais les résultats sont défavorables quand le temps entre le diagnostic et le début du traitement augmente au de là de 5 jours<sup>(146)</sup>. L'augmentation de dose de la cytarabine a un peu amélioré le taux de RC mais provoque une plus grande toxicité et mortalité, particulièrement chez les bons répondeurs à la chimiothérapie standard (LAM avec t(8 ;21), inv(16) ou LAM à caryotype normal, NPM1 mute et FLT3 non dupliqué, ou à caryotype normal et CEBPA mute)<sup>(147)</sup>

### XII.C.1.b- traitements de post-rémission :

Différents types de stratégies de post rémission ont été évaluées , y compris la chimiothérapie conventionnelle intensive , le traitement d'entretien prolongé avec la chimiothérapie à faible dose et la cytarabine à haute dose suivie d'une transplantation des cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques ( HSCT )<sup>(148,149,150)</sup>.

Ces traitements sont indispensables au maintien de la RC. En absence de consolidation, il y a réapparition de l'hémopathie dans les mois qui suivent. Le choix de la nature de traitement de consolidation dépend du risque de rechute du patient et de la mortalité liée au traitement<sup>(151)</sup>

Cette thérapeutique doit être adaptée aux facteurs de risque du patient<sup>(152)</sup>.

#### ➤ Chimiothérapie de consolidation :

La chimiothérapie de consolidation la plus courante demeure la chimiothérapie utilisant de fortes doses de cytarabine , traitement de consolidation standard pour les LAM (8, 21) ou LAM avec inv (16) et résultant en général un taux de survie de 60-75%<sup>(153,154,155,156)</sup>

A ces doses, la molécule franchit la barrière hémato-encéphalique et permet la prévention des rechutes dans le système nerveux central. Cette phase du traitement pose toutefois un problème majeur pour le traitement des LAM des sujets âgés qui bien souvent cumulent des facteurs de mauvais pronostic avec une cytogénétique défavorable, des antécédents de myélodysplasie, un cœur défaillant ne pouvant pas supporter une chimiothérapie intensive.

#### ➤ transplantation des cellules souches :

La transplantation des cellules souches hématopoïétiques allogéniques est la meilleure thérapie de consolidation une fois qu'une rémission complète a été obtenue. Elle peut être réalisée soit à partir d'un donneur apparenté HLA identique ou d'un donneur non apparenté. Si cette greffe n'est pas possible, une HSCT autologue est souvent considéré comme le deuxième meilleur moyen de traitement.

Ce puissant effet antileucémique est surtout associé à l'effet *graft versus leukemia* (GVL). Cet effet GVL a pour agent les lymphocytes T du greffon, activés par les différences entre donneur et receveur des antigènes mineurs d'histocompatibilité . Il est de fait associé à une réaction indésirable appelée maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* [GVHD])

Ce type de traitement est surtout préconisé dans les leucémies de mauvais pronostic , possédant le MDR dans lesquelles on peut compter sur l'effet de la greffe contre la leucémie (GVL) pour éradiquer le clone malin.

### **XII.C.2- Traitement des patients âgés de 60 à 74 ans :**

Pour les patients dont le performance status est inférieur à 2 avec une cytogénétique favorable sans aucune comorbidité, le traitement d'induction standard est similaire pour les jeunes adultes et il est constitué de 3 jours d'anthracyclines et 7 jours de cytarabine. Ce traitement suivie par des cycles répétitifs de consolidation est associé à une meilleure survie et permet d'obtenir une RC de 50% avec une mortalité inférieure à 15% <sup>(157,149,158)</sup>.

### **XII.C.3- plus de 74 ans :**

Les patients âgés de plus de 75 ans ou un performance status égale à 2 ou 3, un dysfonctionnement d'organes ou plusieurs comorbidités peuvent être traiter en utilisant la cytarabine à faible dose qui est associée à une meilleure survie<sup>(159)</sup>.

### **XII.C.4- Traitement de la leucémie aigue promyélocytaire :**

La LAP est caractérisée par la présence de la translocation t(15 ;17) qui résulte de la fusion anormale des gènes PML / RARa (1). Elle est associée à un bon pronostic malgré la fréquence importante des troubles de la coagulation responsables d'une mortalité importante<sup>(165)</sup>. L'association de l'acide tout-trans rétinolique(ATRA) avec la chimiothérapie<sup>(167,166)</sup>, associé à une meilleure gestion des troubles de la coagulation et le syndrome de différenciation a amélioré les résultats (1,8,12) avec des taux RC de plus de 90% <sup>(168,169,170,171)</sup>.

### **XII.C.5- Traitement des rechutes :**

La rechute est définie par la présence de plus de 5% de blastes dans un myélogramme de contrôle à distance d'une thérapeutique lourde et aplasante. Elle est souvent liée à un mécanisme de résistance à la chimiothérapie acquise par les cellules leucémiques lors de mutagenèse <sup>(160)</sup>. Son traitement est donc nécessairement lourd et il comporte :

#### **➤ une chimiothérapie de ré-induction :**

Plusieurs protocoles ont été décrits :

- La cytarabine toutes les 12 heures pendant les jours 1,3,5 et 7 en combinaison avec la daunorubicine ou l'idarubicine les jours 2, 4 , et 6 <sup>(161)</sup>.
- Un autre protocole qui consiste à administrer de la cytarabine seule et à forte dose pendant 6 jours <sup>(162)</sup> donne les meilleurs résultats mais ce traitement ne peut pas être appliqué chez les patients âgés de plus de 60 ans en raison d'une toxicité importante de la chimiothérapie. en

effet, l'administration de la mitoxantrone, l'étoposide ou de GO<sup>(163, 164)</sup> peut produire des rémissions chez ces patients, en particulier ceux de rechute après une longue période de RC.

- La cytarabine peut être associée à une anthracycline différente de la daunorubicine (idarubicine, mitoxantrone, rubidazone) ou à un autre agent intercalant comme l'amsacrine. Il est parfois possible de rajouter un 3ème produit comme l'étoposide.

## **XII.D- Nouvelles drogues :**

### **XII.D.1- clofarabine :**

Parmi les drogues actuellement testées, de grands espoirs sont fondés sur la clofarabine. Cet analogue nucleosidique de l'adenosine fait actuellement l'objet d'essais cliniques dans les LAM. Plusieurs études ont été réalisées chez les sujets âgés et toutes montrent l'efficacité de la clofarabine en association à de faibles doses de cytarabine<sup>(172)</sup>, et même en monothérapie.

### **XII.D.2- inhibiteurs de FLT3 :**

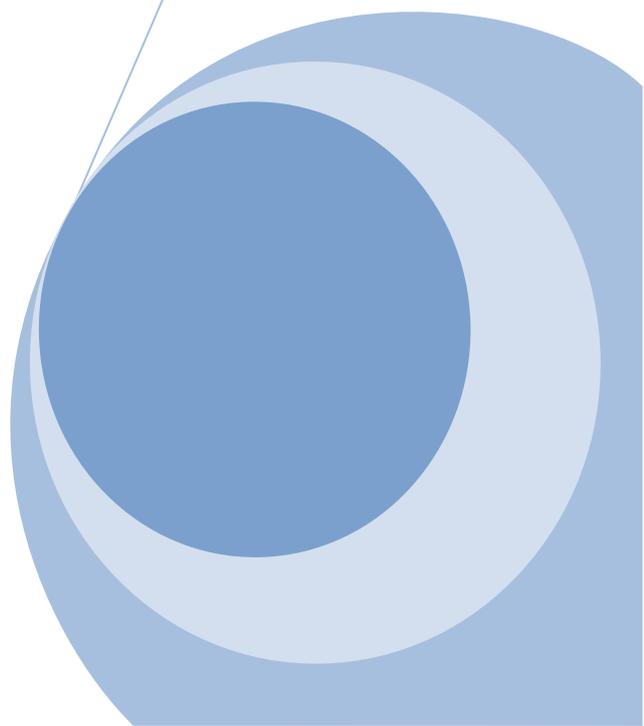
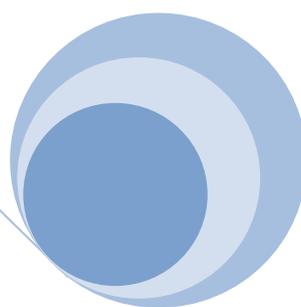
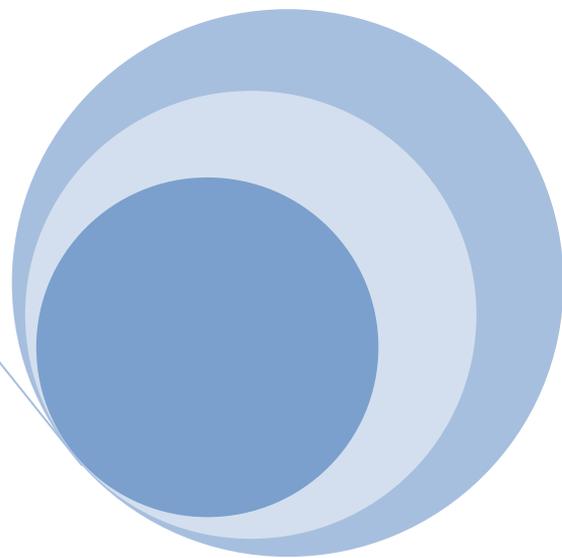
Plusieurs inhibiteurs de FLT3 font l'objet d'essais cliniques, avec pour l'instant des résultats modestes. Le PKC-412 et le CEP-701 ont la particularité d'inhiber d'autres récepteurs à tyrosine kinase (PDGF-R, kit, FMS...). Ces deux molécules se sont montrées très efficaces *in vitro* mais n'ont eu que très peu d'effets lors d'essais cliniques en monothérapie<sup>(173,174)</sup>. Ils sont désormais testés en association avec une chimiothérapie standard et les résultats semblent prometteurs<sup>(175)</sup>. Un nouvel inhibiteur de FLT3, le MLN-518, donne également des résultats encourageants<sup>(176)</sup>.

### **XII.D.3- Gemtuzumab ozogamicine (GO) :**

GO est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre l'antigène CD33 exprimé sur les cellules blastiques chez 80% à 90% des patients atteints de LAM. L'anticorps est conjugué à la toxine calichéamicine qui induit des cassures de l'ADN double brin et provoque des apoptoses.<sup>(177,178)</sup>

GO peut être combiné en toute sécurité avec la chimiothérapie d'induction et de consolidation<sup>(179)</sup>. La dose recommandée est de 9 mg par voie intraveineuse toutes les 4 h avec une reprise dans les 14 jours. La toxicité s'exprime dans la majorité des cas par une myélosuppression, en particulier une neutropénie et la thrombocytopénie avec une hépatotoxicité<sup>(180)</sup>.

# **PARTIE PRATIQUE**



## I. Objectifs

### I.A- Objectif principal :

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer la prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) au niveau du service d'hématologie clinique du CHU-Tlemcen.

### I.B- Objectifs secondaires :

Ils sont de :

- Décrire le profil épidémiologique des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde du 01 Janvier 2009 au 30 Décembre 2013.
- Déterminer la répartition des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde selon la région, l'âge et le sexe.
- Définir l'incidence annuelle de la LAM.
- Décrire les circonstances de diagnostic positif des leucémies aiguës myéloïdes dans le service d'hématologie clinique CHU-Tlemcen.
- Préciser chez les patients atteints de LAM, les paramètres cliniques et biologiques lors du diagnostic.
- Déterminer les différents types de leucémie aiguë myéloïde retrouvés dans le service d'hématologie.
- Déterminer la thérapeutique utilisée et rapporter la mortalité liée à la toxicité de cette dernière.

## II. Patients et méthodes

### II.A- Choix du thème :

Les LAM sont des hémopathies malignes qui posent un problème pronostique et thérapeutique, nous voulons évaluer la prise en charge de ces patients et établir leurs pronostics en termes de réponse et de survie globale.

### II.B- Cadre d'étude :

Notre étude est rétrospective a visée descriptive, portant sur les dossiers des malades atteints de LAM diagnostiqués et pris en charge au service d'hématologie clinique de Tlemcen sur une période de 5 ans (de 2009 à 2013).

### II.C- Prélèvements :

Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction veineuse sur des tubes anti coagulés avec de l'EDTA K3.

La ponction de moelle osseuse a été pratiquée chez l'adulte au niveau du sternum.

### II.D- Méthodes :

Le diagnostic cytologique a été réalisé au laboratoire d'hématologie du CHU Tlemcen. Les critères de diagnostic adoptés ont été ceux du groupe FAB utilisant les spécificités cytologiques et les colorations cytochimiques : May Grünwald Giemsa (MGG) et myéloperoxydase (MPO).

Pour chaque patient, nous avons déterminé l'hémogramme sur appareil Beckman Coulter et confirmé avec l'examen du frottis de sang et de moelle colorés au MGG. Trois lectures indépendantes des frottis de sang et de moelle ont été réalisées par des cytologistes.

Le diagnostic de LAM a été porté dès qu'il y avait plus de 20 % de blastes dans la moelle osseuse. La recherche de l'activité MPO par la technique à la pyronine était la réaction cytochimique appliquée dans le cas où l'aspect myéloïde n'était pas évident dans la moelle.

La sous-classification morphologique des sous-types de LAM a été basée sur les critères du groupe FAB selon l'appréciation du pourcentage des blastes dans la moelle, le type de blastes et le compte absolu des monocytes sanguins.

## **II.E- Collecte des données :**

Les documents suivants ont été exploités :

- Les dossiers des malades ;
- Les registres d'hospitalisation
- Les fiches de traitements des malades

Les différents paramètres analysés figurent sur une fiche de collecte de données que nous avons établies.

Cette fiche comporte les renseignements suivants :

- Identification
- Antécédents
- Motifs de consultation
- Données cliniques
- Données para cliniques
- Aspects Thérapeutiques
- Aspects évolutifs

## **II.F- Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans cette étude tous les patients diagnostiqués pour une LAM au niveau du service d'hématologie du CHU Tlemcen depuis 2009 jusqu'à Décembre 2013.

## **II.G- Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus dans cette étude

- les malades ayant refusé le myélogramme pour la confirmation du diagnostic.
- les patients dont les dossiers sont inexploitable.
- les patients ayant refusé le traitement par chimiothérapie

## **II.H- Critères de confusion :**

- Les patients perdus de vue puis réapparus lors de complications.
- Les patient atteints d'une LAM0 ou une LAM7 souvent confondues avec des LAL et dont l'examen tranchant est la cytométrie en flux.

### **II.I- Echantillonnage :**

Nous avons effectué un échantillonnage exhaustif. Il s'agit de tous les patients reçus dans le service d'hématologie clinique du CHUT avec confirmation de leucémie aiguë myéloïde.

### **II.J- Considérations éthiques :**

Le consentement a été obtenu auprès du chef de service et des médecins traitants.

### **II.K- Etapes de l'étude :**

Après l'établissement d'un plan d'étude, les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête à partir des dossiers médicaux, ainsi que des séances de consultation de chaque malade ; la saisie et l'analyse des données a été faite sur le logiciel SPSSV17 ; les graphes ont été ensuite construits après transfert des données sur Microsoft office Excel 2007.

Ainsi on a pu ainsi analyser et discuter nos résultats.

### III.

### Résultats

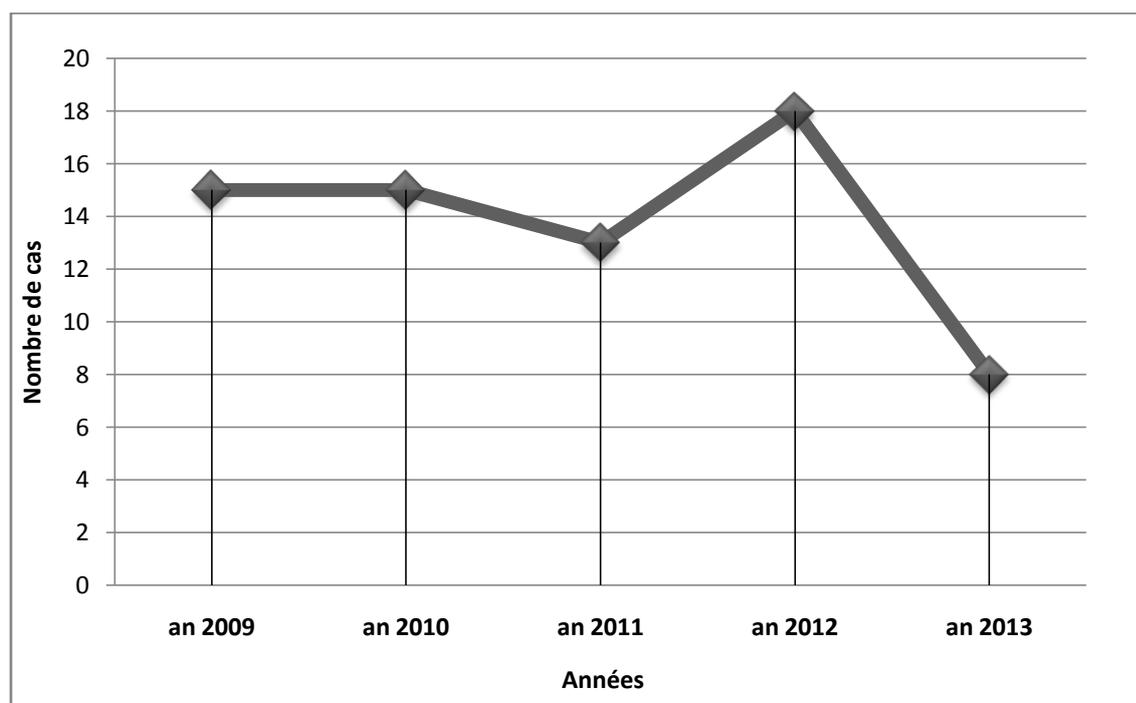
#### III.A- Epidémiologie

##### Fréquence :

- Durant la période allant de janvier 2009 à décembre 2013, 69 cas de leucémie aigue myéloïde ont été recensés, la moyenne annuelle est de 13.8 cas. La fréquence de la LAM par rapport à l'ensemble des pathologies prises en charge au niveau du service d'hématologie clinique est 2,54%.

##### Répartition annuelle :

L'année 2012 a connu le plus grand nombre de cas de LAM (18 cas soit 25%)

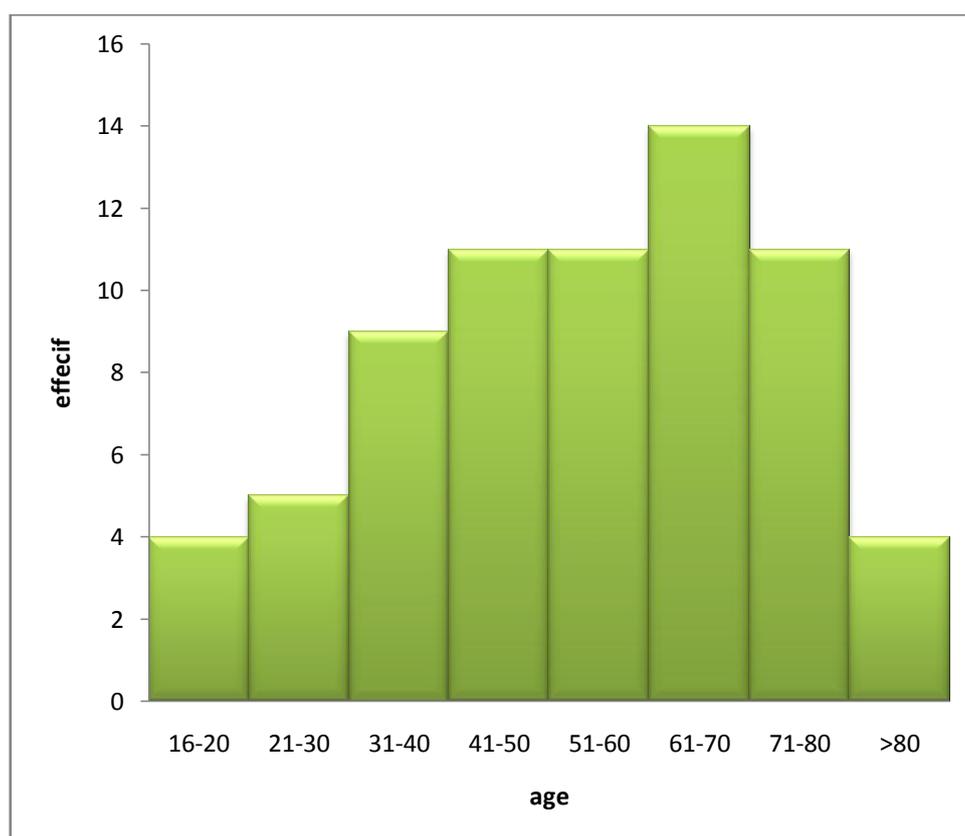


**Figure 1** : Répartition par année de diagnostic

**Caractéristiques sociodémographiques :**

**Age :**

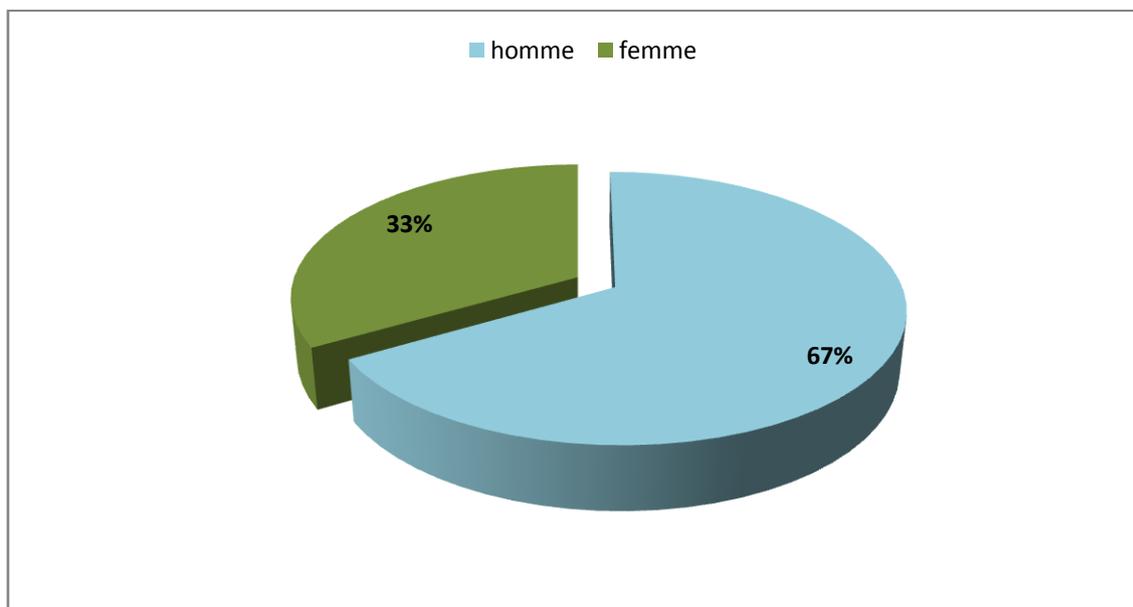
L'âge moyen est de 54 ans  $\pm$  18.6 . Deux pics de fréquence sont observés entre 36 et 49 ans et entre 60 et 70 ans avec les pourcentages respectifs de 24.6% et 23.2%.



**Figure 2 :** la survenue de la leucémie aigue myéloïde par tranche d'âge

**Sexe :**

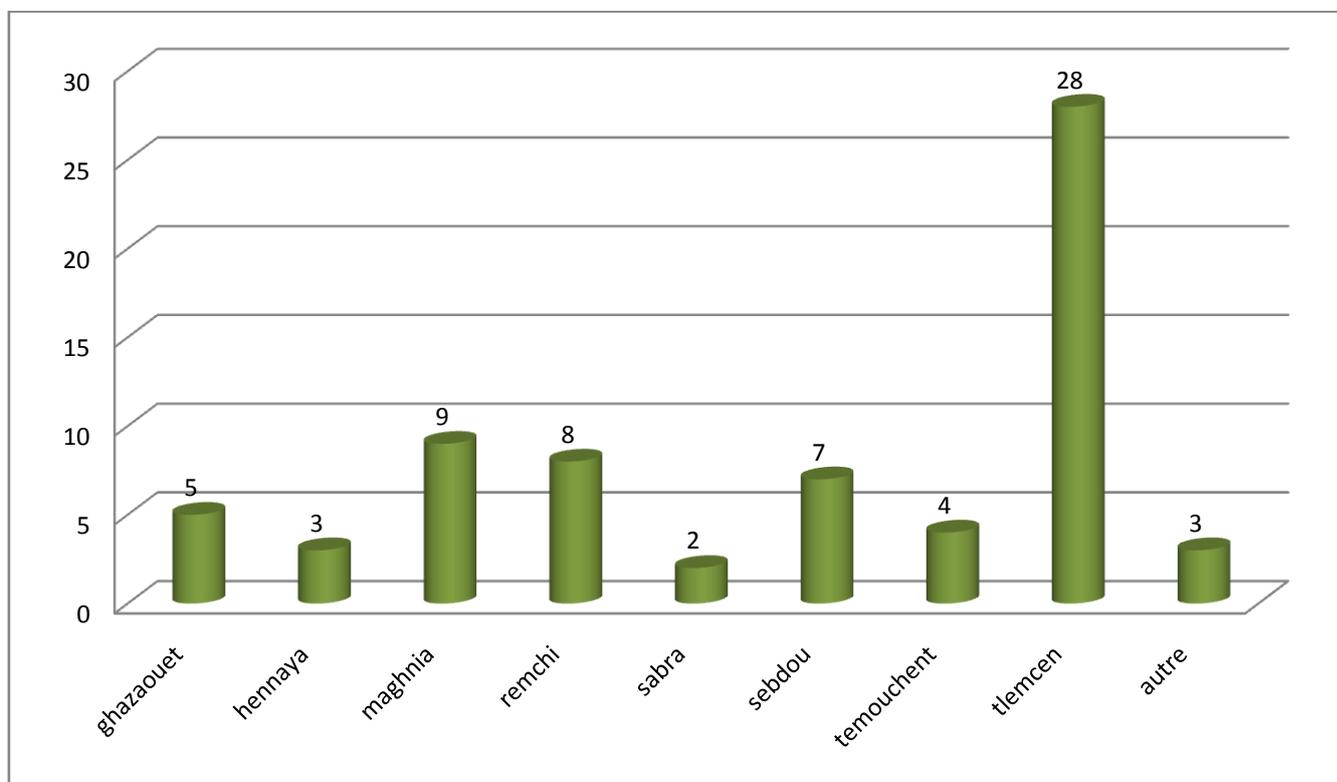
La population masculine est prédominante avec 46 cas (soit 67%).



**Figure 3 :** répartition des patients selon le sexe

**Région sanitaire d'origine :**

40.6% des patients sont de la région de Tlemcen

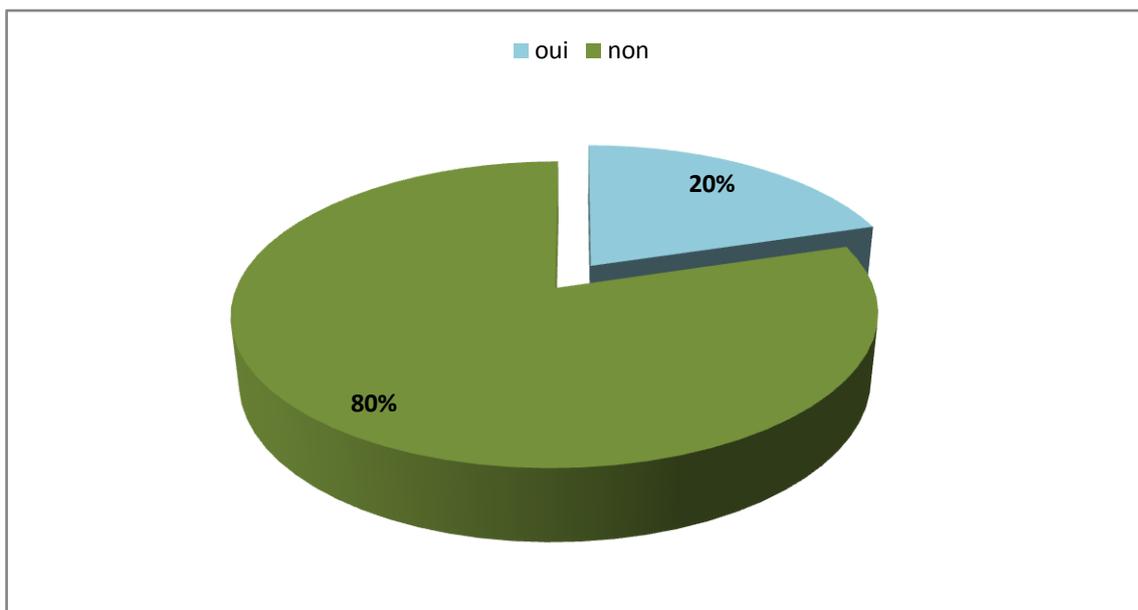


**Figure 4 :** répartition des patients selon la région d'origine

### III.B- Antécédents

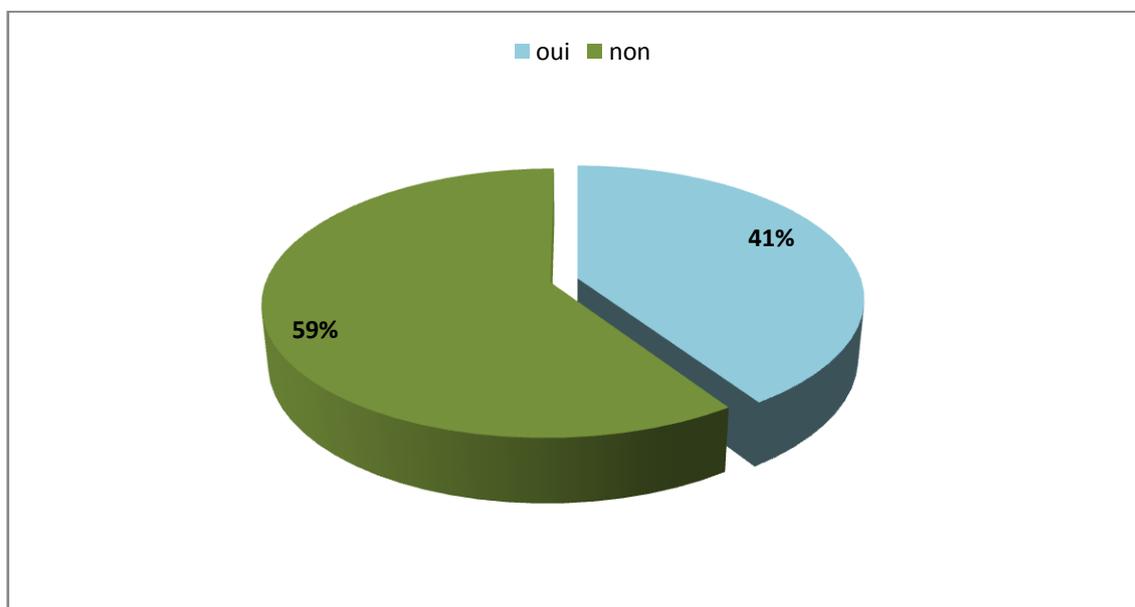
#### Personnels :

20% de notre population est tabagique.



**Figure 5** : répartition des patients selon leur activité tabagique

41% de la population pratique l'automédication.



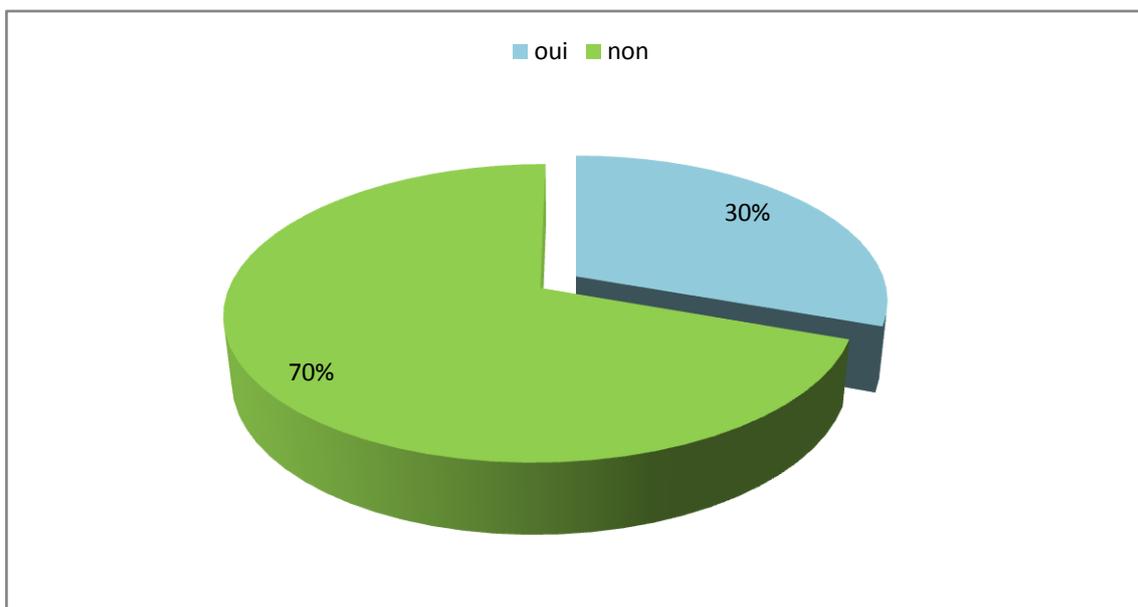
**Figure 6** : répartition des patients selon la notion d'automédication

**Familiaux :**

Nous avons retrouvé un seul cas d'antécédent familial de leucémie aigue.

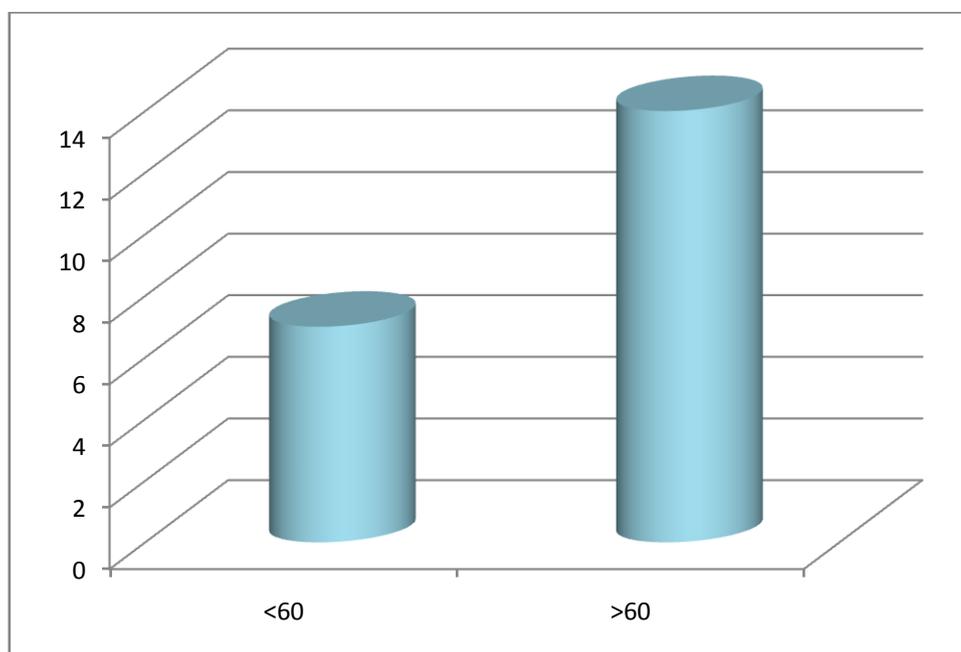
**Antécédents de myélodysplasie :**

30% des cas de LAM étaient secondaires à des myélodysplasies.



**Figure 7 :** Antécédents de myélodysplasie.

67% des myélodysplasies sont retrouvées chez les patients de plus de 60 ans.

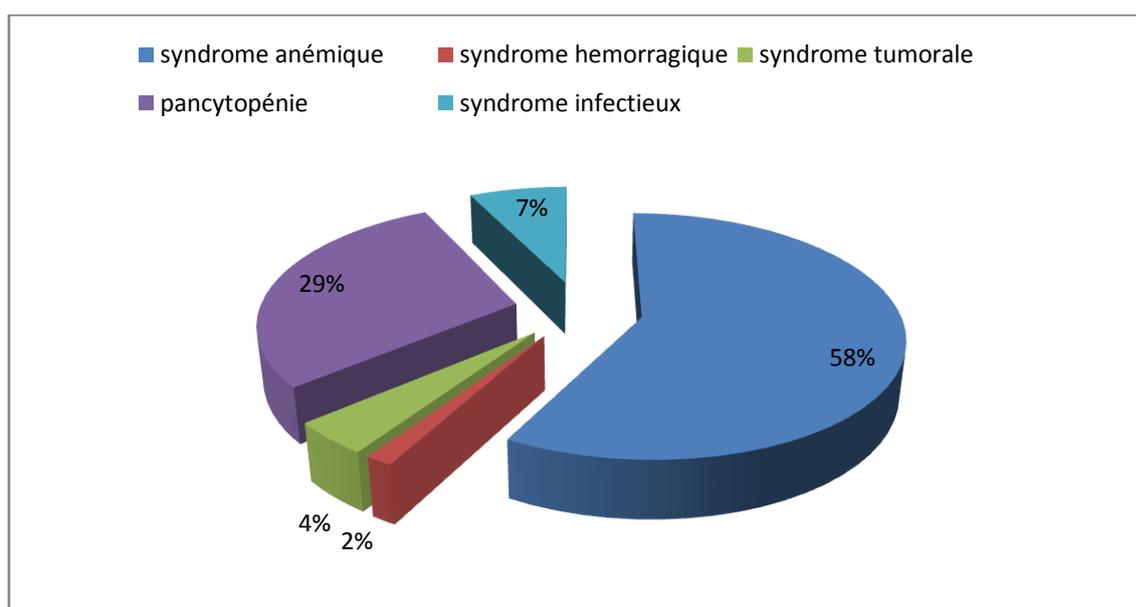


**Figure 8** : répartition des patients selon l'âge et la présence de MDS

### III.C- Etude clinique

#### Motif de consultation :

Le motif de consultation le plus fréquent est l'anémie avec un pourcentage de 58%.



**Figure 9** : motif de consultation

**Signes cliniques :**

**Syndrome d'insuffisance médullaire :**

Ils ont été constatés à l'entrée des patients. Le tableau ci-dessous reporte les plus fréquents :

**Tableau 1 :** répartition des patients selon les signes cliniques à l'entrée

<b>Signes cliniques</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Pourcentages</b>
<b>Syndrome anémique</b>	66	96%
<b>Syndrome hémorragique</b>	17	25%
<b>Syndrome infectieux</b>	19	28%
<b>Pancytopénie</b>	20	29%

L'anémie est présente chez la plupart des patients (96%).

**Syndrome tumoral :**

**Tableau 2 :** répartition des patients selon les syndromes tumoraux

Syndrome tumoral	Effectif	Pourcentage
Splénomégalie	13	19%
Adénopathies	9	13%
Hépatomégalie	0	0%

Le syndrome tumoral est dominé par la présence de splénomégalie, suivie par les adénopathies. Aucun cas d'hépatomégalie n'a été retrouvé.

**Atteinte neurologique :**

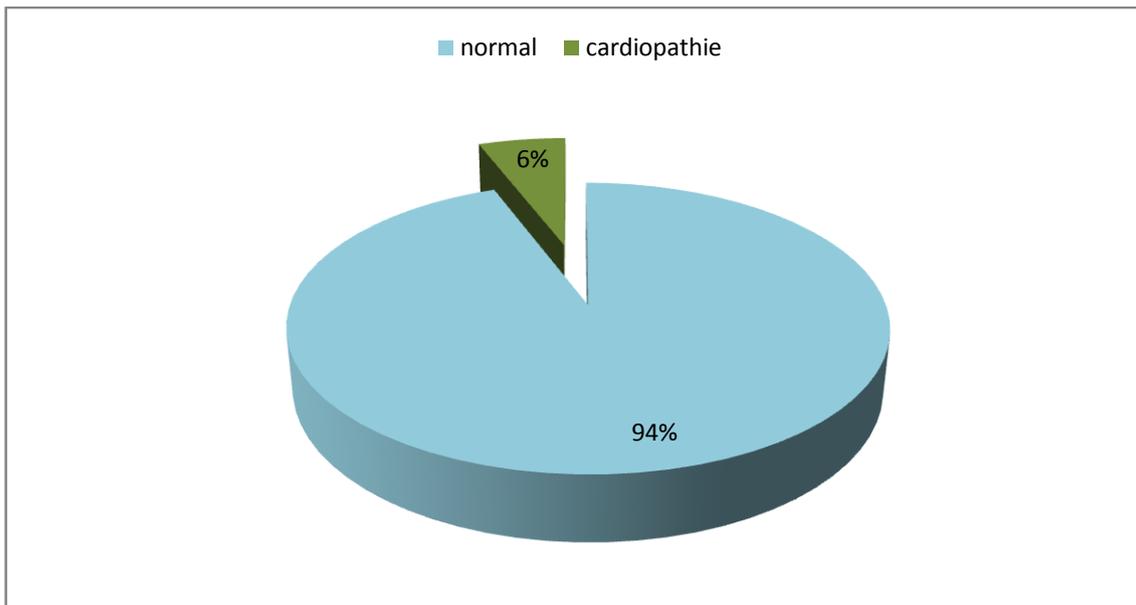
Un seul cas soit 1.4% a été enregistré comme présentant une atteinte neurologique à l'admission.



**Figure 10 :** présence d'une atteinte neurologique

**Echographie cardiaque :**

6% des patients ont présenté une cardiopathie à leur admission.



**Figure 11 :** Présence d'une atteinte cardiaque

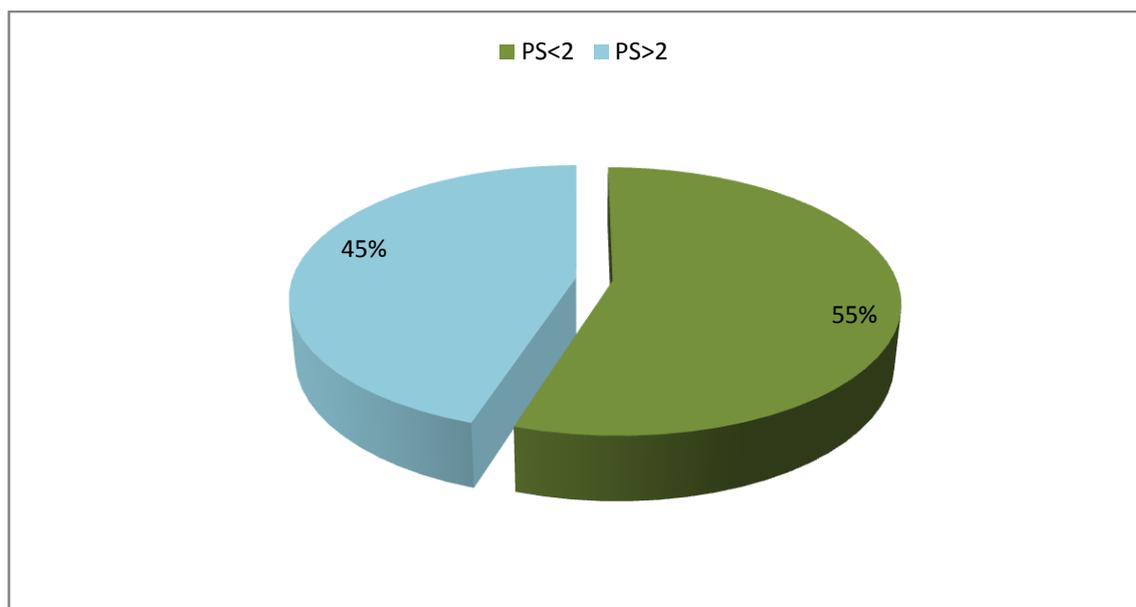
**Performance status :**

Elle reflète l'état clinique du patient lors de son admission et varie en score 0 à 4 :

**Tableau 3 :** répartition des patients selon le PS

<b>Performance status</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>PS 0</b>	1	1.4
<b>PS 1</b>	37	53.6
<b>PS 2</b>	24	34.8
<b>PS 3</b>	7	10.1
<b>PS 4</b>	0	0
<b>TOTAL</b>	69	100%

55% des patients présentent un  $PS < 2$  (c'est-à-dire 0 ou 1) et 45% des patients présentent un  $PS > 2$  (c'est-à-dire 2, 3 ou 4).



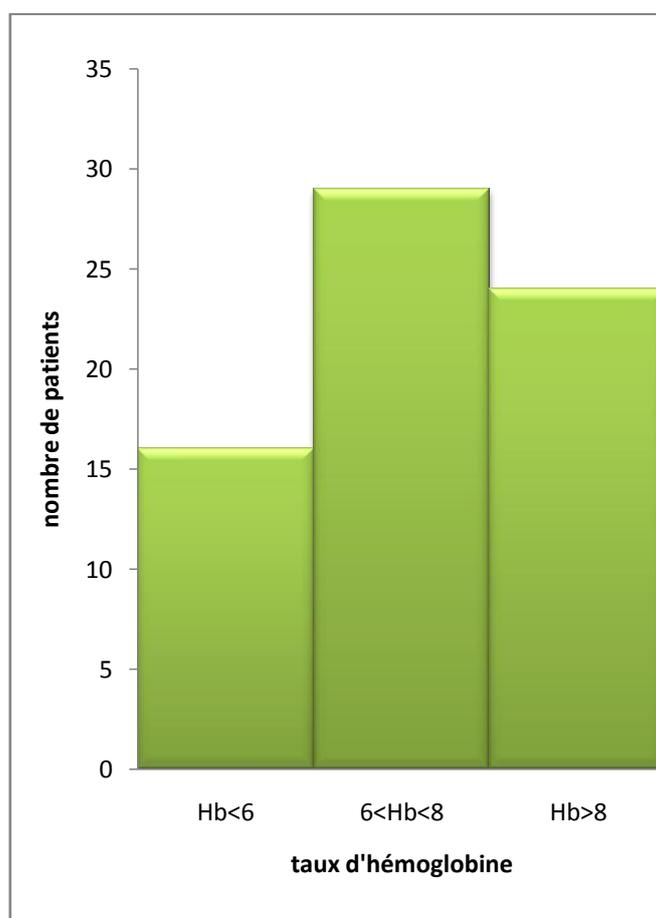
**Figure 12** : répartition des patients selon leur performance statut

### III.D- Etude biologique

#### ❖ Hémogramme :

#### Hémoglobine :

Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3.3 g/dl et 12.5 g/dl avec une moyenne de 7.48 g/dl.  
42% des patients ont un taux d'hémoglobine entre 6 et 8 g/dl.

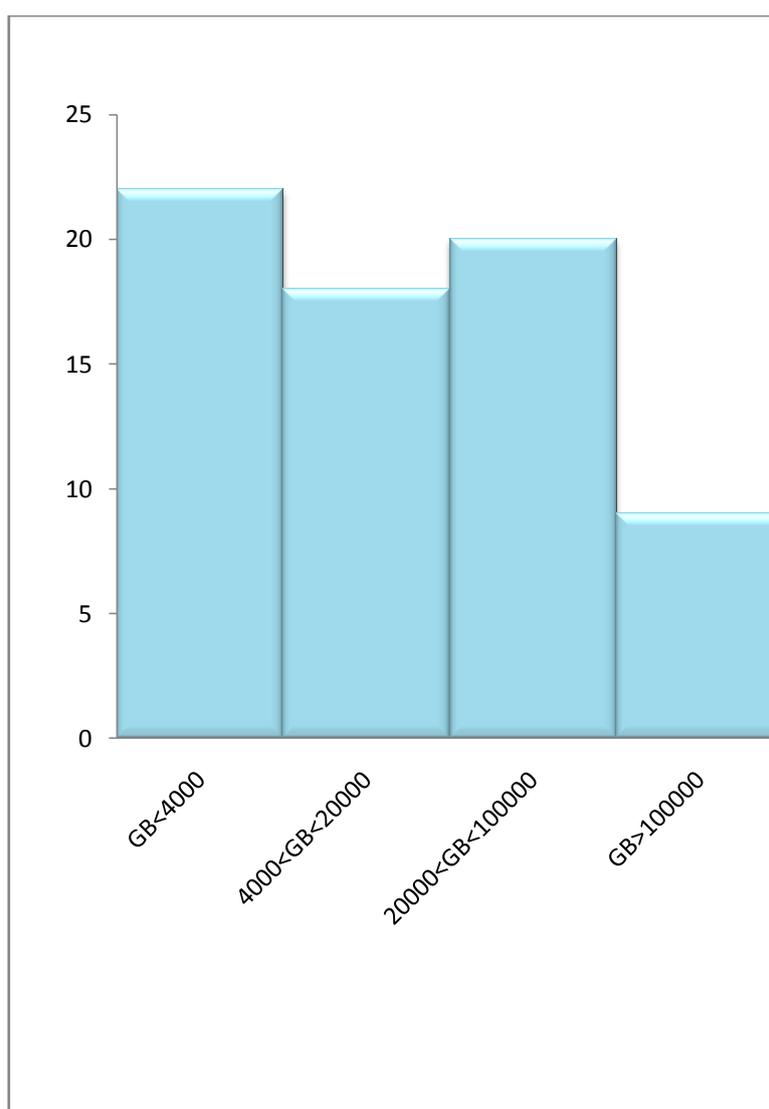


**Figure 13 :** répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

**Globules blancs :**

- Le taux de GB a varié entre 460 et 500000 ele/mm<sup>3</sup>

30.4% des patients ont un taux de globules blancs inferieur à 4000 ele/mm<sup>3</sup>

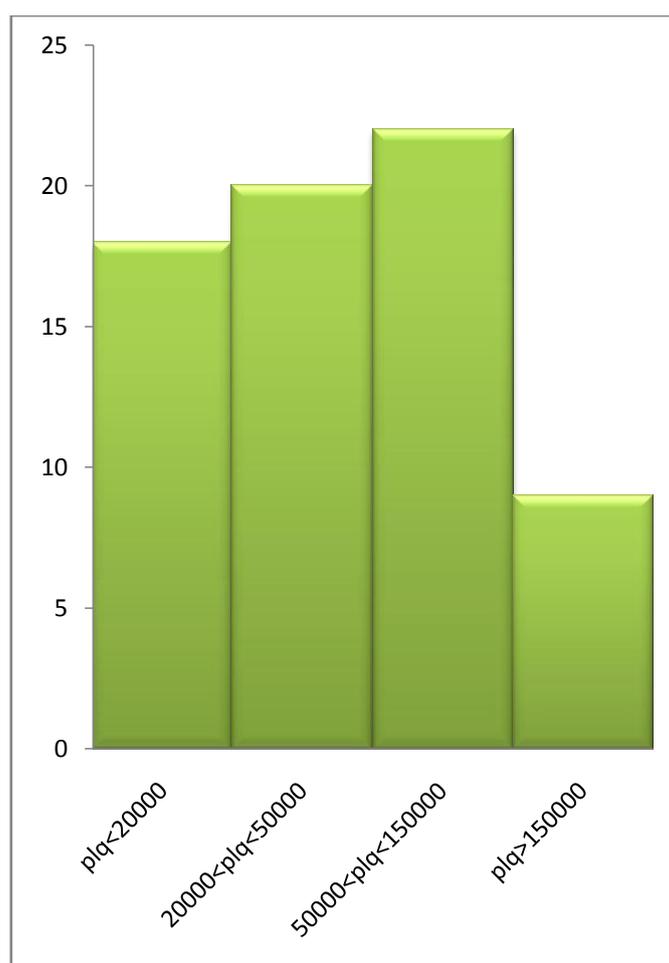


**Figure 14 :** le taux de globules blancs des patients à leur admission

**Plaquettes :**

Dans notre série, le taux de plaquettes a varié de 285 à 490000 ele/mm<sup>3</sup>.

31.9% ont un taux de plaquettes entre 50000 et 150000.



**Figure 15 :** le taux de plaquettes des patients à leur admission.

Taux des blastes dans le sang (FSP) :

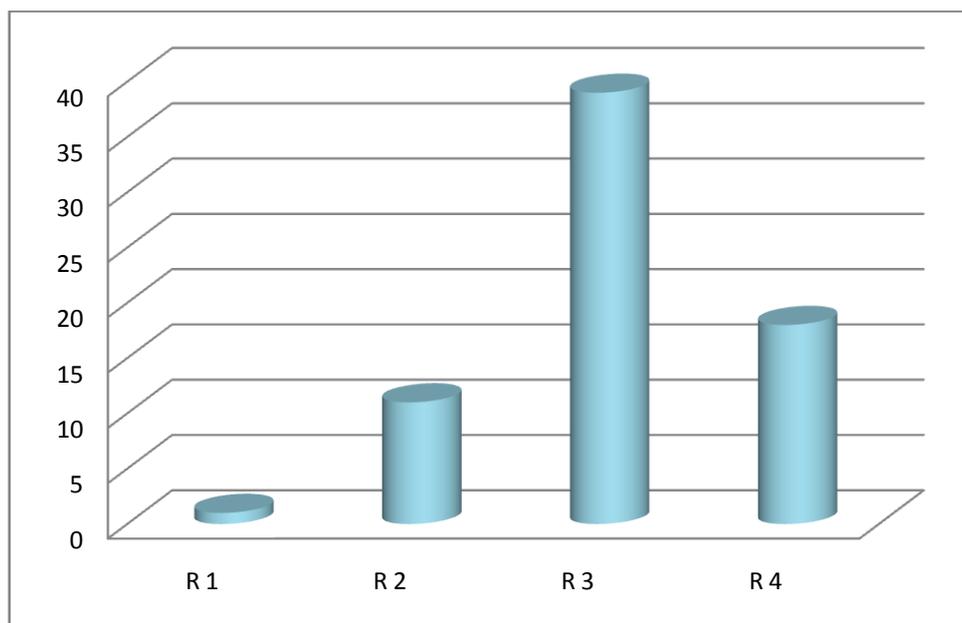
- Mentionné sur 47 dossiers parmi 69 ce qui représente 68.12%.
- Les blastes ont été absents dans 2 cas (soit 4.25% des cas) et présents dans 45 cas (soit 95.74%).
- leur taux a été variable de 0% à 100%.

#### ❖ Myélogramme et richesse de la moelle osseuse

Le myélogramme a été réalisé chez tous les patients.

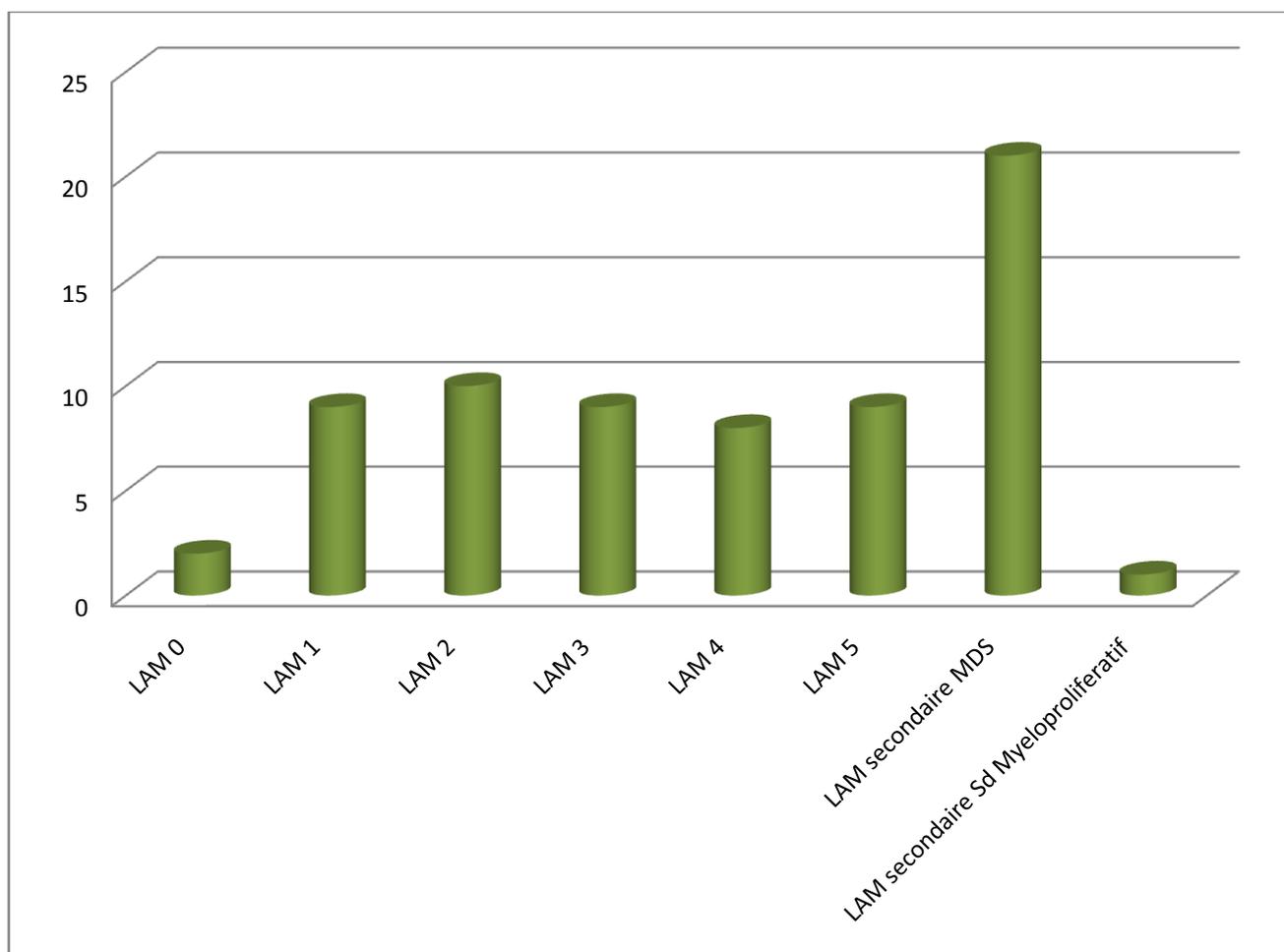
Le taux de blastes au niveau de la moelle varie de 28 à 100%

56.5% des patients ont une richesse en blastes au niveau de la MO au stade 3.



**Figure 16** : la richesse de la moelle osseuse lors du myélogramme

## ❖ Type de LAM



**Figure 17 :** répartition des patients selon le type de LAM

Les types cytologiques les plus fréquents étaient LAM 2 dans 14.5 % des cas suivi par les LAM 1, LAM3 et LAM 5 avec un pourcentage égal à 13 % pour chacune. Le type LAM 4 est retrouvé dans 11.6 % des cas et le type M 0 dans 2.9 % des cas. Cependant, des difficultés de classement de LAM se sont posées dans notre série dans 30.4% des cas qui correspondaient aux myélodysplasies. Un seul cas de LAM secondaire à un syndrome myéloprolifératif a été noté (soit 1.4%). Aucun cas de LAM 6 ni de LAM 7 n'a été enregistré.

### III.E- Aspects thérapeutiques

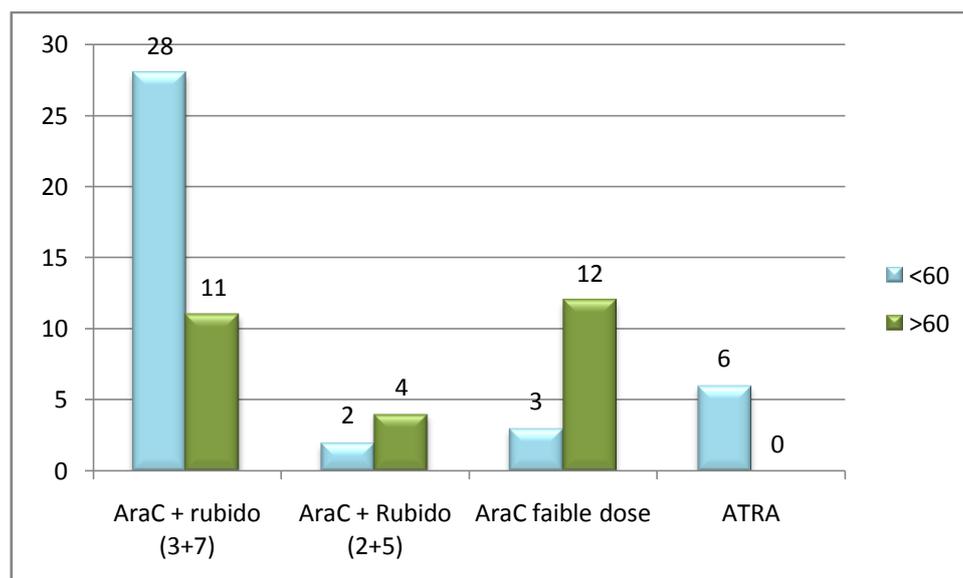
#### ❖ Soins palliatifs :

Dès le diagnostic établi ou suspecté, les patients bénéficient de soins palliatifs : transfusions de produits sanguins, antipyrétiques, antibiotiques selon le cas.

#### ❖ Chimiothérapie :

Chimiothérapie d'induction

- 70% des patients jeunes (âge < 60) bénéficient d'un protocole de type AraC+Rubido(3+7)
- 41.37% des patients âgés (âge > 60) bénéficient d'un protocole de type AraC à faible dose.
- 8.7% des patients atteints de LAM 3 reçoivent tous un traitement ATRA + AraC-Rubido

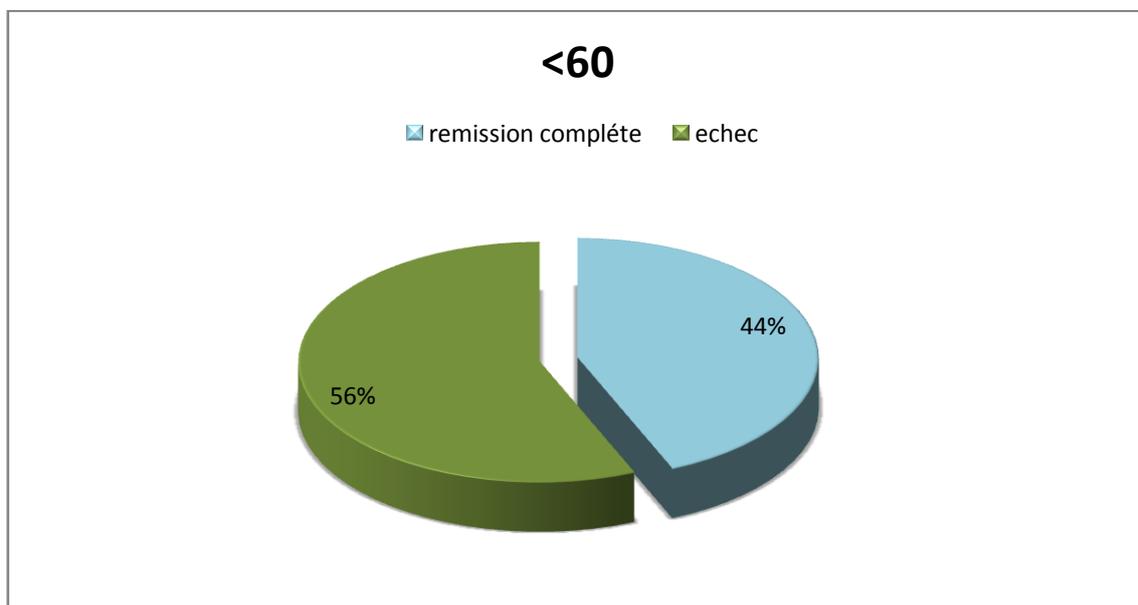


**Figure 18 :** répartition des patients selon le protocole de traitement d'induction en fonction de l'âge.

**Evaluation de l'induction :**

Chez les sujets jeunes :

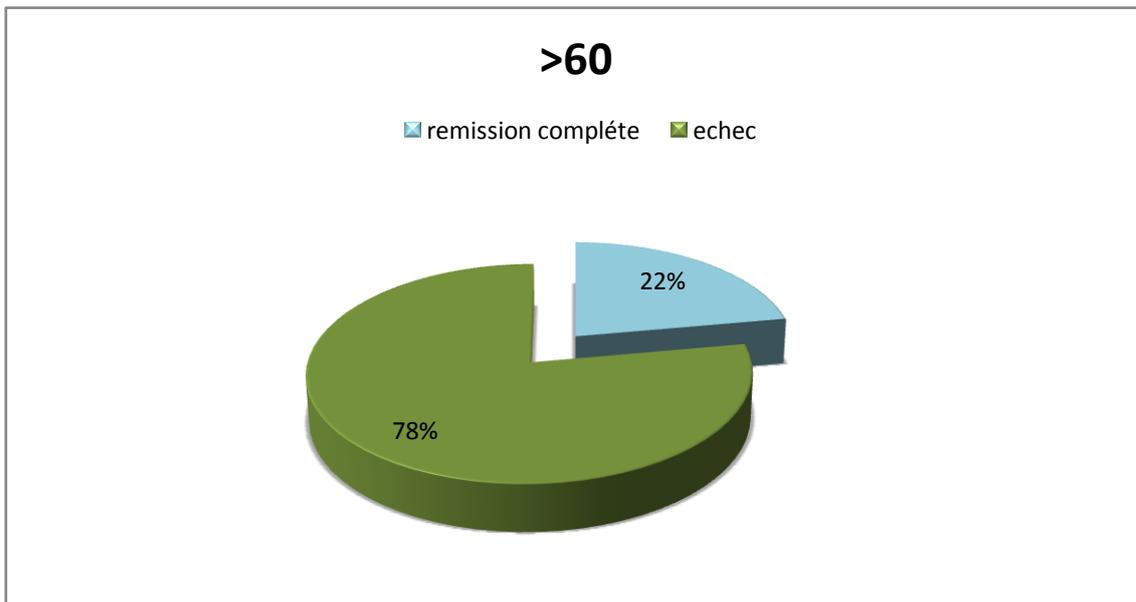
Le taux de remissions complètes est de 43.58% (17 cas). Le taux d'échecs est de 56.42% (22 cas) dont 11 décès (28.2 %) et 11 ont reçu un traitement de réinduction (28.2%).



**Figure 19 :** évaluation des patients jeunes après chimiothérapie d'induction

Chez les sujets âgés :

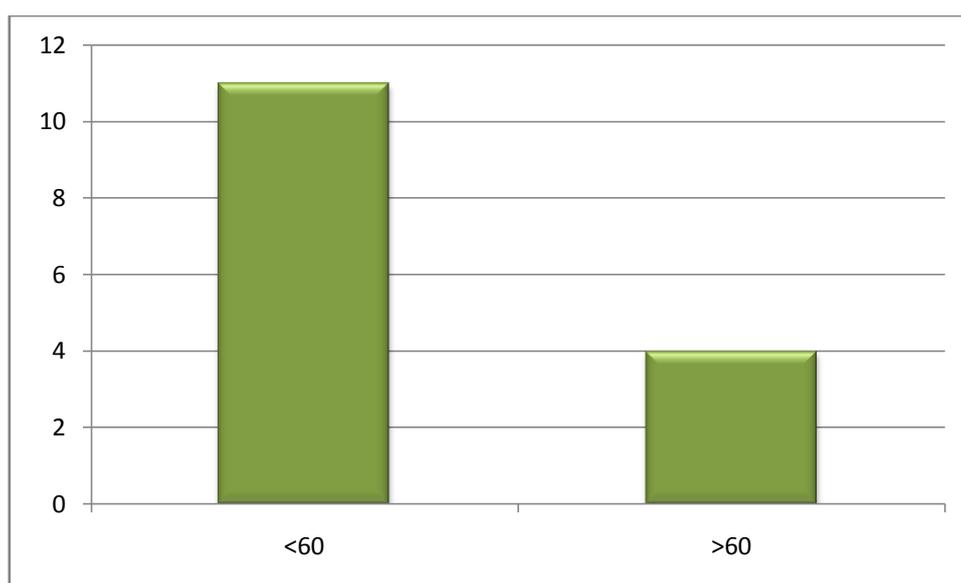
Le taux de remissions complètes est de 20.7% (6 cas) et celui des échecs est de 79.3% (21 échecs) dont 58.6% (17 cas) sont décédés et 13.7% (4 cas) ont reçu un traitement de réinduction.



**Figure 20:** évaluation des patients âgés après chimiothérapie d'induction

**Chimiothérapie de réinduction:**

15 patients (soit 23%) ont reçu un traitement de réinduction.

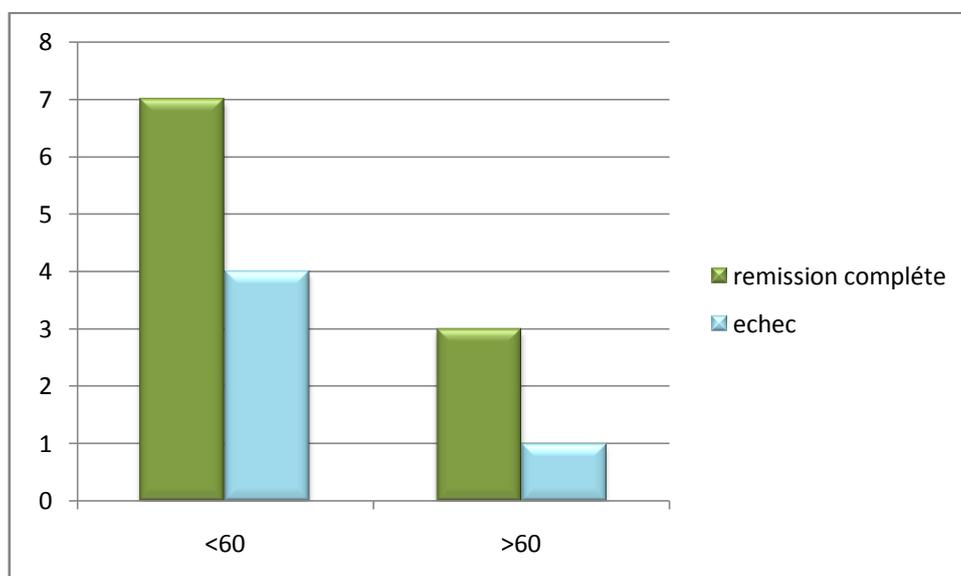


**Figure 21 :** patients ayant reçu un traitement de réinduction

**Evaluation de la réinduction:**

Le nombre de rémissions complètes chez les sujets jeunes est de 7 patients et 3 chez les sujets âgés et ont tous reçu un traitement de consolidation.

Les 5 restants (4 jeunes et 1 âgé) sont décédés au cours du traitement



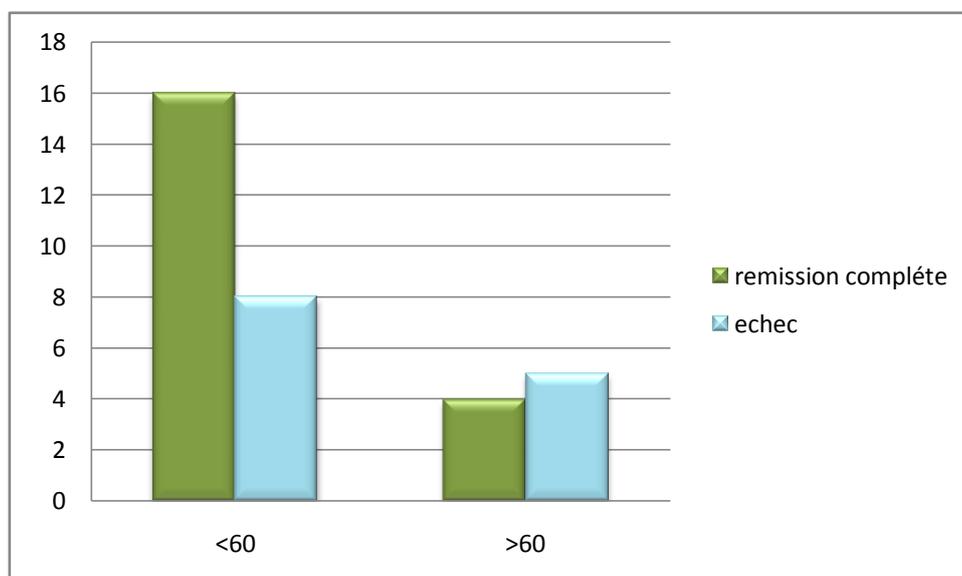
**Figure 22** : l'évaluation du traitement de réinduction

**Traitement de consolidation :**

Tous les patients ayant une RC bénéficient d'un traitement de consolidation de 2 à 4 cures.

24 sujets jeunes ont reçu ce traitement. Parmi eux, 16 sont entrés en rémission complète. Les 8 autres sont des échecs thérapeutiques.

9 sujets âgés ont en aussi bénéficié. 4 sont entrés en rémission complète et 5 échecs thérapeutiques.

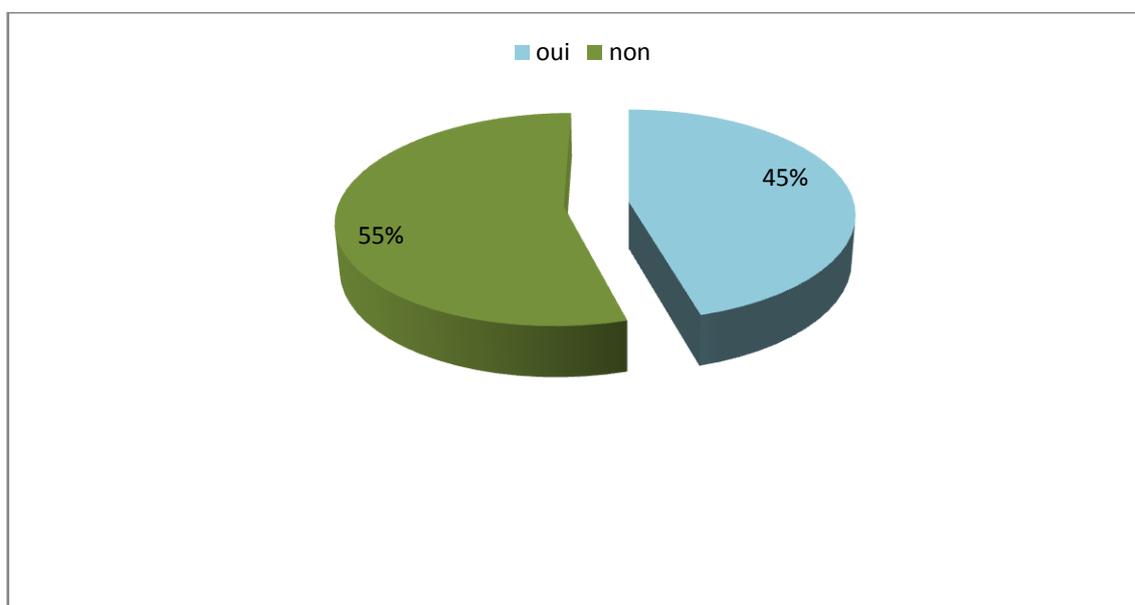


**Figure 23 :** Réponse au traitement de consolidation en fonction de l'âge

### III.F- Survenue de complications pendant l'hospitalisation

#### Hémorragie:

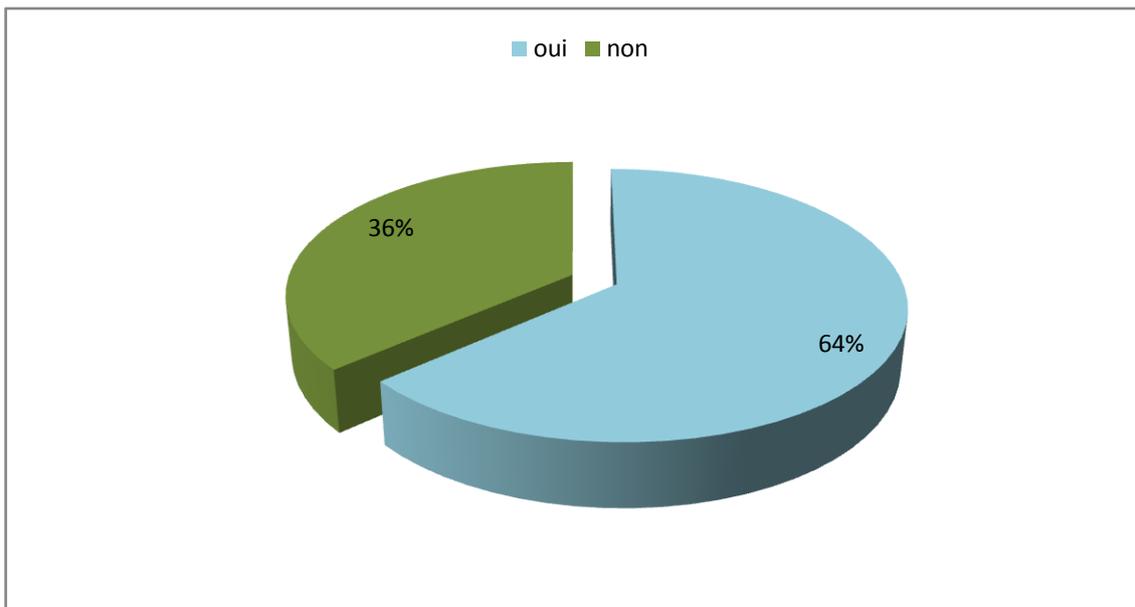
30 patients (soit 45%) ont présenté des signes hémorragiques pendant le traitement.



**Figure 24 :** la survenue d'hémorragie durant le traitement

**Infections:**

42 patients (soit 64%) ont présenté des infections durant le traitement.



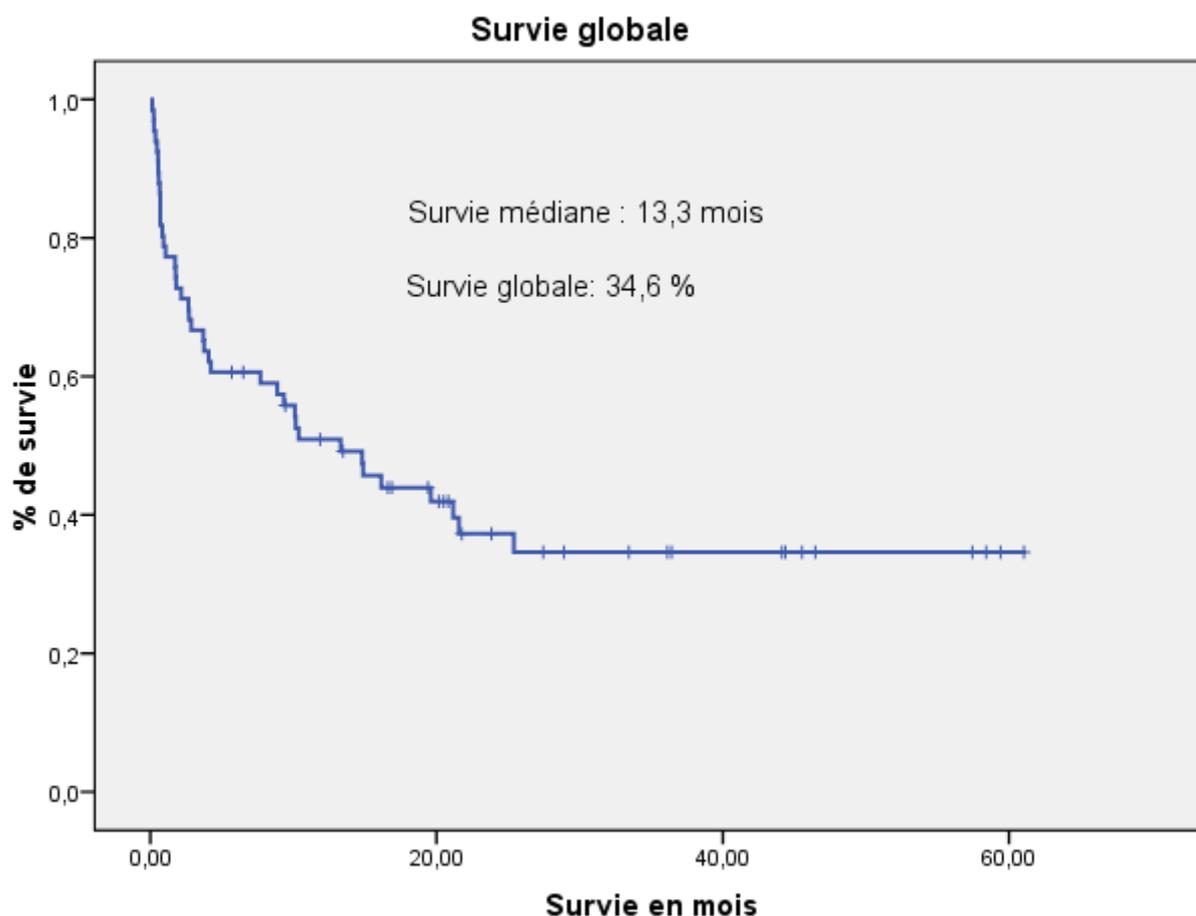
**Figure 25 :** Survenue d'infections durant le traitement

**Aplasie:**

La durée d'aplasie résultant du traitement d'induction est en moyenne de 12 jours avec un minimum de 0 et un maximum de 28 jours

### III.G- survie

Survie globale :

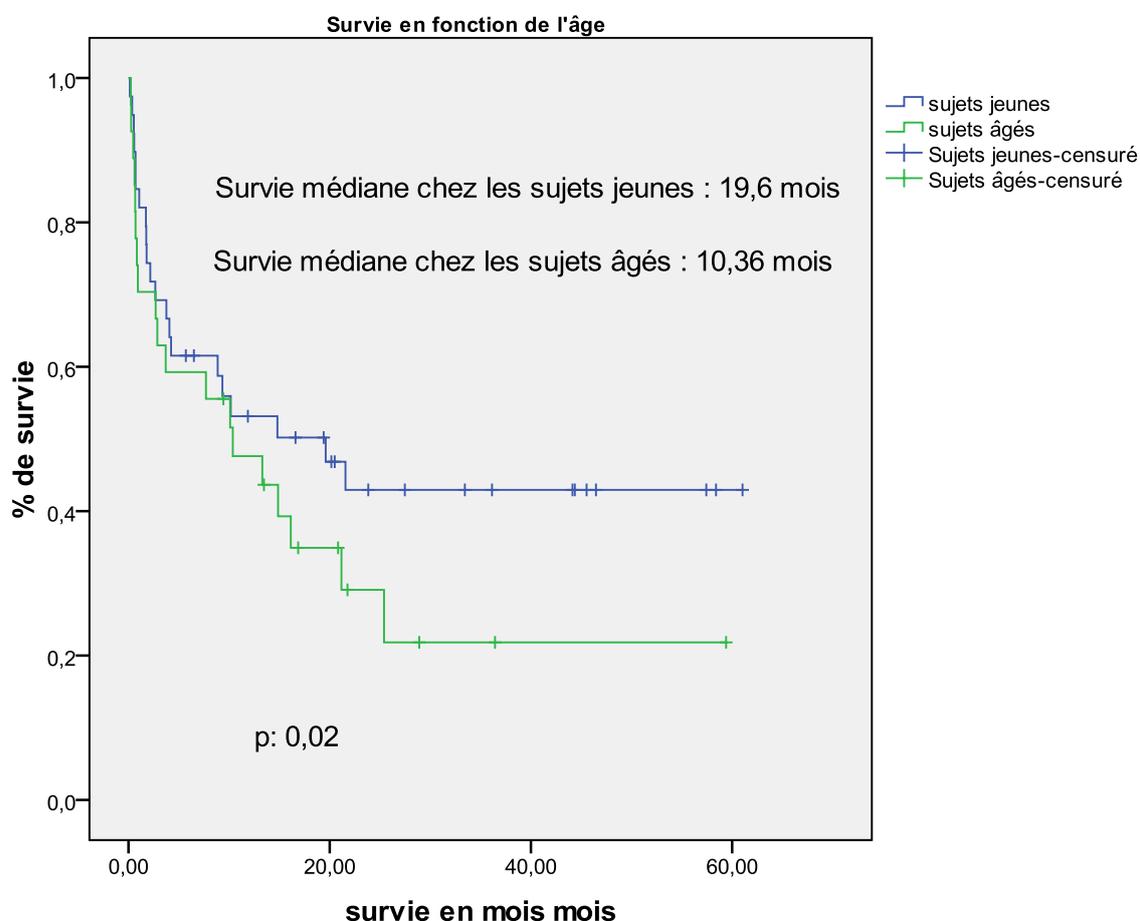


**Figure 26 :** courbe représentative de la survie globale

On note que la survie globale des patients est  $34,6\% \pm 12,7\%$ .

La survie à un mois est de 77,3% c'est-à-dire que 22,7% des patients décèdent au cours du premier mois du traitement.

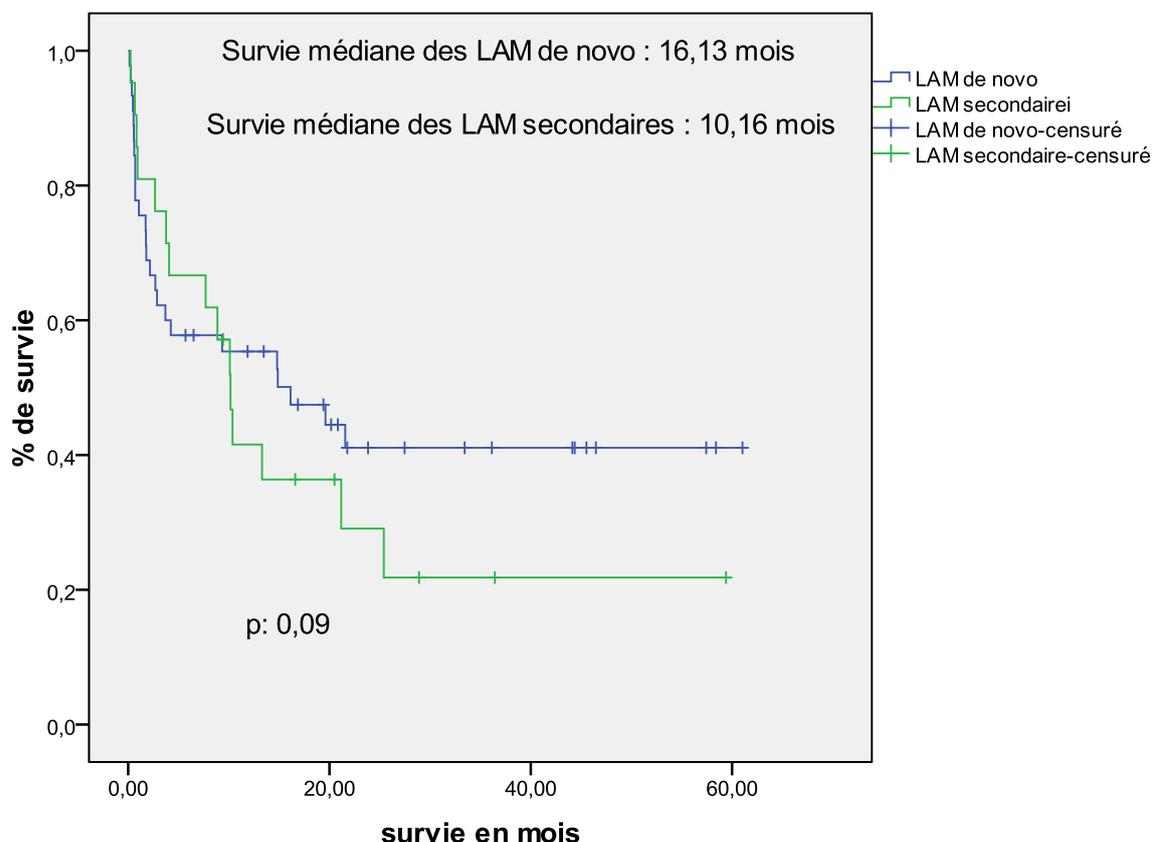
La survie médiane est de 13,3 mois avec un intervalle de confiance de [6,3 – 20,3]

**Survie en fonction de l'âge :****Figure 27** : survie en fonction de l'âge

On note que la survie globale des patients jeunes est de  $42.9 \pm 16.6\%$  et celle des patients âgés est de  $21.8 \pm 18.6\%$ .

La survie à un mois chez les sujets jeunes est de 82.1% c'est-à-dire que 17.9% décèdent au cours du premier mois du traitement. En ce qui concerne les sujets âgés elle est de 70.4% c'est-à-dire que 29.6% décèdent au cours du premier mois du traitement.

La survie médiane des sujets jeunes est de 19.6 mois avec un intervalle de confiance de [4.3 – 34.8] alors qu'elle est de 10.4 mois avec un intervalle de confiance de [1.4 – 19.3] chez les sujets âgés.

**Survie en fonction des antécédents de myélodysplasie :****survie des patients en fonction des antécédents de myélodysplasie****Figure 28 :** survie en fonction des antécédents de myélodysplasie

On note que la survie globale des patients atteints de LAM de novo de  $41.1 \pm 15.4\%$  et celle des patients atteints de LAM secondaire est de  $21.8 \pm 20\%$ .

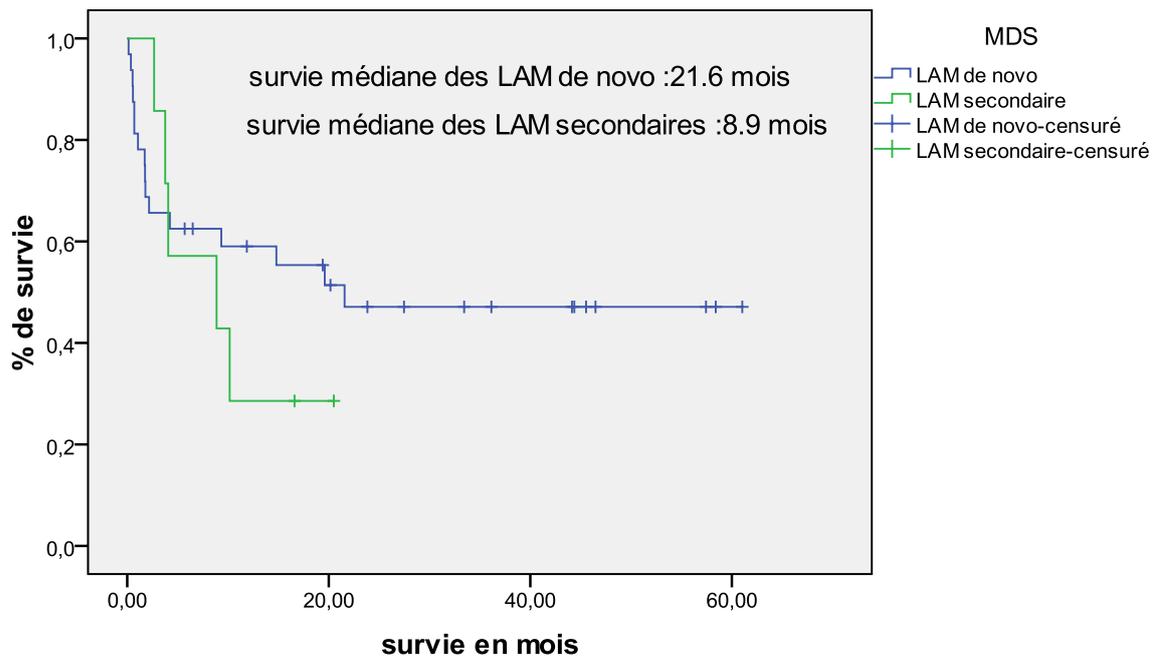
La survie à un mois chez les sujets atteints de LAM de novo est de  $75.6\%$  c'est-à-dire que  $24.4\%$  décèdent au cours du premier mois du traitement. En ce qui concerne les LAM secondaires elle est de  $81\%$  c'est-à-dire que  $19\%$  décèdent au cours du premier mois.

La survie médiane des sujets atteints de LAM de novo est de  $16.1$  mois avec un intervalle de confiance de  $[1.9 - 30.3]$  alors qu'elle est de  $10.1$  mois avec un intervalle de confiance de  $[8 - 12.3]$  chez les LAM secondaires.

**Survie en fonction de l'âge et des antécédents de myélodysplasie :**

**Sujets jeunes :**

**survie des patients jeunes en fonction des antécédents de myélodysplasie**



**Figure 29 :** survie des sujets jeunes en fonction des antécédents de myélodysplasie

On note que la survie globale des patients jeunes atteints de LAM de novo est de 47.1% et celle des patients jeunes atteints de LAM secondaire de 28.6%.

La survie à un mois chez les sujets jeunes atteints de LAM de novo est de 78.1% c'est-à-dire que 21.9 % des patients décèdent au cours du premier mois. En ce qui concerne les LAM secondaires elle est de 0% c'est-à-dire que 100% décèdent au cours du premier mois.

La survie médiane des sujets jeunes atteints de LAM de novo est de 21.6 mois alors qu'elle est de 8.9 mois chez les LAM secondaires.

Sujets âgés :

survie des patients âgés en fonction des antécédents de myélodysplasie

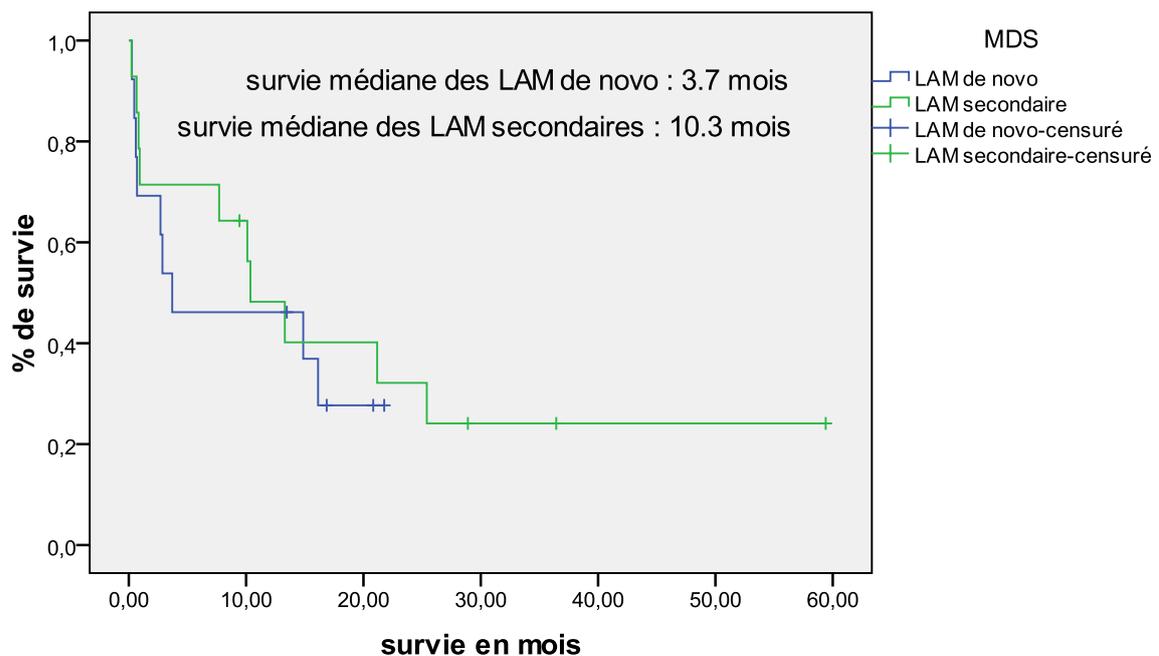


Figure 30 : survie des sujets âgés en fonction des antécédents de myélodysplasie

On note que la survie globale des patients âgés atteints de LAM de novo de 27.7% et celle des patients âgés atteints de LAM secondaire est de 24.1%.

La survie à un mois chez les sujets âgés atteints de LAM de novo est de 69.2% c'est-à-dire que 30.8 % des patients décèdent au cours du premier mois. En ce qui concerne les LAM secondaires elle est de 71.4 % c'est-à-dire que 28.6% décèdent au cours du premier mois.

La survie médiane des sujets âgés atteints de LAM de novo est de 3.7 mois alors qu'elle est de 10.4 mois chez les LAM secondaires.

## IV. Commentaires et discussion

### IV.A- Limites et contraintes :

Les limites de notre étude se situaient à plusieurs niveaux:

- Certains dossiers étaient incomplets ou perdus, par manque d'archivage limitant le nombre de dossiers retenus.
- L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers, comme l'imprécision sur les antécédents, sur la profession des patients ne nous a pas permis de rechercher quelques facteurs étiologiques.
- Le sous équipement de nos laboratoires fait que la cytochimie, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire sont irréalisables.

### IV.B- Epidémiologie :

#### - Fréquence et répartition annuelle :

La fréquence

La fréquence de la LAM par rapport aux leucémies était de 24.55% et celle par rapport à l'ensemble des cancers est de 1.25%.

Répartition annuelle

En ce qui concerne la répartition annuelle, on a noté une moyenne de 13.8 cas/an , l'année 2012 a connu le plus grand nombre de cas (18) .

#### - Incidence :

L'incidence des leucémies aiguës myéloïdes au cours de notre période d'étude de cinq ans était de 1.45 cas/100000 habitants et par an. Nos résultats sont différents de ceux de l'approche épidémiologique en Algérie <sup>(22)</sup> qui a trouvé une incidence de 0.53 cas/100000 habitants et par an et de ceux des USA <sup>(181)</sup> qui ont enregistré une incidence de 3.7cas /100000 habitants par an. Il s'agit d'un pays développé aux conditions tout à fait

différentes des nôtres, doté de meilleurs moyens diagnostics et d'une population plus âgée donc un risque de cancers supérieur.

- **Caractéristiques sociodémographiques :**

**Age :**

Dans notre série 42% des patients avaient un âge supérieur à 60 ans (soit 29 cas). L'âge médian de nos patients était de 58 ans (avec des extrêmes de 17 et 94 ans) et il était de 65 ans dans la littérature <sup>(182)</sup> ce qui s'explique probablement par le caractère jeune de notre population.

L'incidence des LAM augmente avec l'âge, atteignant un pic à la sixième décennie.

On a constaté un pic de fréquence entre 36 et 49 ans et entre 60 et 70 ans alors que dans la littérature il est entre 10 et 20 ans et entre 60 et 70 ans <sup>(22)</sup>, cela peut être lié au fait que le service d'hématologie de Tlemcen ne prend pas en charge les leucémies aigues pédiatriques.

**Sexe :**

La distribution selon le sexe a révélé une prédominance masculine avec un sex-ratio 2 ce qui concorde avec la littérature qui a enregistré un sex-ratio de 1,8 <sup>(183)</sup>. Cela pourrait s'expliquer par certaines hypothèses de la protection du sexe féminin par le chromosome X formulées par certains auteurs anglo-saxons <sup>(184)</sup>.

**Région sanitaire d'origine :**

40.6% de nos patients sont originaires de la ville de Tlemcen. Cela est lié au fait que l'accès aux soins est plus facile et plus rapide et que le myélogramme n'est réalisé que dans les zones urbaines en raison du manque de moyens.

#### **IV.C- Antécédents :**

##### **Personnels :**

La LAM associée à l'exposition au benzène se caractérise par des aberrations du chromosome 5 ou 7, ou les deux. Le tabagisme est la source la plus fréquente de l'exposition au benzène, il augmente de 1.2 à 2.3 l'incidence de la LAM en particulier la LAM2.

Le tabagisme était pratiqué par 20% des patients atteints de LAM de notre série et était présent dans 40% des LAM2 ce qui est en accord avec la littérature <sup>(185)</sup>.

L'automédication est pratiquée par 41% des patients.

##### **Myélodysplasie :**

Les LAM secondaires aux myélodysplasies étaient retrouvées chez 30% des patients de notre série ce qui représente le tiers des LAM. Ces résultats sont superposables à ceux retrouvés dans une étude américaine <sup>(186)</sup>.

Parmi les 21 patients présentant une myélodysplasie , 14 (soit 67%) ont un âge supérieur à 60 ans .

#### **IV.D- Etude clinique :**

##### **Performance status :**

Il reflète l'état clinique du patient lors de son admission, varie du score 0 à 4.

Dans notre étude, 31 patients se sont présentés avec un PS>2 ce qui représente 45% des cas.

Plus l'âge augmente, plus le patient est susceptible d'avoir un état général altéré. En effet, 17 patients de notre série ayant un PS>2 avaient un âge supérieur à 60 ans.

L'hyperleucocytose a également été retrouvée chez 29 patients dont le PS est supérieur à 2, c'est effectivement un facteur qui accentue l'altération de l'état général notamment par le syndrome de leucostase.

##### **Motif de consultation :**

Le syndrome anémique était le motif de consultation le plus fréquent avec un pourcentage de 58%. L'exploration de son étiologie oriente vers une LAM.

Le second motif de consultation était le syndrome d'insuffisance sanguine avec un pourcentage de 29%, se manifestant par l'association de syndromes anémique, hémorragique et infectieux.

Le syndrome infectieux a occupé la troisième position avec un pourcentage de 7% défini par l'apparition d'infections de plus en plus fréquentes.

Le reste des patients ont consulté pour des raisons diverses (syndrome tumoral (4%) et hémorragique (2%)).

**Signes cliniques :**

❖ **Syndrome d'insuffisance médullaire :**

**- Syndrome anémique :**

C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas. Il était présent chez 95.7% des patients, dominé par une pâleur cutanéomuqueuse ainsi qu'une asthénie d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante et qui attire l'attention de l'entourage et motive la consultation.

**- Syndrome hémorragique :**

Il a été retrouvé chez 25% des patients. Cette hémorragie est parfois cutanée (pétéchies, ecchymose,..) parfois elle intéresse les muqueuses (épistaxis, gingivorragies...) et plus rarement, elle est viscérale <sup>(187)</sup>.

Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées, mais dans notre série, l'hémorragie n'a jamais été le seul motif de consultation, elle a été toujours associée à l'un ou les deux signes d'insuffisance médullaire (Fièvre, pâleur)

**- Syndrome infectieux :**

Il était présent chez 27.5 % des patients, dû à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire essentiellement sous forme de mucites, fièvres, abcès dentaires, sinusites ...

**- Syndrome d'insuffisance sanguine :**

Il a été retrouvé chez 29 % des patients caractérisé par l'effondrement des 3 lignées et se manifestant par l'association des 3 signes d'insuffisance médullaire (anémie, hémorragie et infection)

**Tableau 4:** comparaison des aspects cliniques des patients entre notre étude et la littérature

Signes cliniques	Notre étude	Littérature <sup>(188)</sup>
Anémie	95.7%	46%
Hémorragie	25%	15%
Infection	27.5%	11%

**Syndrome tumoral :**

- Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques.
- Dans notre série il était présent chez 32% des patients
- Ce syndrome était présent majoritairement dans notre série sous forme de splénomégalie (18.8% des cas). Elle était de volume variable : modérée, moyenne ou volumineuse.
- Les adénopathies étaient présentes chez 13% des patients. Les chaînes cervicales sont les plus touchées suivies par des adénopathies inguinales.
- En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celle de la rate, mais paradoxalement, aucun cas d'hépatomégalie n'a été retrouvé.
- Les localisations cutanées spécifiques sont en relation avec l'infiltration du derme par les cellules leucémiques. Dans notre série elle a été retrouvée chez un seul cas (soit 1.4%) sous forme de leucémides au niveau des jambes.

**Tableau 5:** comparaison des signes tumoraux des patients entre notre étude et la littérature

Signes tumoraux	notre étude (%)	Littérature (%) <sup>(188)</sup>
<b>Splénomégalie et/ou hépatomégalie</b>	18.8	16
<b>Adénopathies</b>	13	5
<b>Atteinte cutanée</b>	1.4	1

❖ **Atteinte neurologique**

- L'atteinte neuroméningée est le plus souvent asymptomatique et fréquente dans les formes myéloïdes (surtout M4 et M5) et dans les formes hyperleucocytaires <sup>(189)</sup>.

Dans notre série un seul patient (soit 1.4%) a été enregistré comme présentant une atteinte neurologique à l'admission tout comme la littérature <sup>(188)</sup>

❖ **Atteinte cardiaque**

Elle était présente chez 6% des patients dont la moitié avaient un âge supérieur à 60 ans, la cardiopathie constitue une contre-indication majeure des anthracyclines vue leur cardiotoxicité importante.

**IV.E- Etude biologique :**

On fait appel à l'étude biologique afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de LAM sur la symptomatologie clinique.

❖ **Hémogramme:**

L'hémogramme qui oriente vers le diagnostic de LAM , montre le plus souvent l'atteinte de trois lignées ; blanche, rouge et plaquettaire.

- **Hémoglobine :**

Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3.3 g/dl et 12.5 g/dl avec une moyenne de 7.48 g/dl (+/- 1.83) qui est semblable à la moyenne 6.7 retrouvée dans la littérature <sup>(188)</sup>.

Dans notre série, 65.2% des patients présentent une anémie avec un taux d'hémoglobine <8 g/dl dont 23.2% avec une anémie sévère et 42% avec une anémie modérée. Cette anémie peut être expliquée d'une part par les hémorragies et d'autre part par un envahissement médullaire qui empêche la croissance complète des GR.

Les patients présentant un taux d'hémoglobine <6 sont généralement des LAM de novo, par contre ceux qui ont un taux d'hémoglobine >6 sont majoritairement des LAM secondaires à

des myélodysplasies. Ceci peut être expliqué par le fait que les MDS ont été préalablement supplémentées par le fer et la vitamine B12.

On note aussi que les anémies sévères sont surtout retrouvées chez les personnes âgées.

- **globules blancs :**

Beaucoup de patients ont une leucocytose, cela peut même être dans certains cas, la seule anomalie de la numération sanguine au moment du diagnostic.

Le nombre des leucocytes était très variable, de 460 à 500 000 ele/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 39787 ele/mm<sup>3</sup> ce qui est similaire avec les résultats trouvés dans la littérature (38000) <sup>(188)</sup>.

Dans notre étude, l'hémogramme a révélé une leucocytose avec des chiffres > 100.000 ele/mm<sup>3</sup> dans 13 % des cas ce qui est inférieur au résultat retrouvé en littérature qui a enregistré un pourcentage de 18%.

Seulement 9% des LAM secondaires ont objectivé une hyperleucocytose, ce qui concorde avec la littérature <sup>(9)</sup>.

Une leucopénie a été retrouvée chez 31 patients (soit 44.9% des cas) avec un cas très grave objectivant un taux de GB<500 ele/mm<sup>3</sup>.

- **plaquettes**

Dans notre série, le taux de plaquettes a varié de 285 à 490000 ele/mm<sup>3</sup> avec une moyenne de 77746 ele/mm<sup>3</sup>.

Des thrombopénies légères, modérées et sévères ont été retrouvées respectivement chez 31.9% , 29% et 26.1% des patients.

56% des patients atteints de LAM3 avaient une thrombopénie sévère ce qui peut être justifié par la surconsommation de plaquettes lors de CIVD.

Le taux de plaquettes était normal chez 13% des patients.

- **Taux des blastes dans le sang (FSP) :**

L'un des examens les plus importants pour établir le diagnostic de LAM est de vérifier la présence des anomalies quantitatives signalées par l'automate, de déterminer la formule leucocytaire et de témoigner de la présence de cellules cancéreuses dans le sang périphérique.

L'absence des cellules blastiques n'exclut pas le diagnostic de LAM, mais plutôt l'absence d'envahissement sanguin par les blastes.

Dans notre série le taux de blastes en périphérie a été mentionné sur 47 dossiers parmi 69 ce qui représente 68.12% avec une moyenne de 52.7%. Ils étaient absents dans 2 cas (soit 4.25% des cas) et présents dans 45 cas (soit 95.74%)

#### ❖ **Myélogramme et richesse de la moelle osseuse**

Le myélogramme est indispensable pour affirmer le diagnostic de LAM, apprécier la richesse et le degré d'envahissement médullaire par les blastes qui doit être supérieur à 20%.

Dans notre série, le myélogramme a été réalisé chez tous les patients, Le taux de blastes au niveau de la moelle varie de 28 à 100%.

La richesse en blastes au niveau de la moelle osseuse est majoritaire au stade 3 chez 39 patients (soit 56.5%) ce qui est expliqué par la prolifération rapide et importante des blastes au niveau de la MO.

Un seul cas de LAM hypocellulaire avec un myélogramme de richesse 1 a été retrouvé.

#### ❖ **Type de LAM :**

Les LAM secondaires aux myélodysplasies sont majoritaires avec 30.4% des cas.

Les LAM 6 et 7 n'ont pas été rencontrées en raison de leur rareté.

Les LAM 0 et 7 sont rarement rencontrées car elles sont souvent confondues avec les LAL en raison de l'absence de l'examen par la cytométrie en flux qui permet de les distinguer.

Notre étude a montré que le taux de RC a été plus élevé dans les formes M1, M2 et M3 que dans les formes M4, M5 ce qui concorde avec la littérature <sup>(190)</sup>.

**Tableau 6:** comparaison entre les types de LAM retrouvés dans notre étude et ceux de la littérature.

Type LAM	Notre étude (%)	Littérature (%) <sup>(189)</sup>
LAM 0	2.9	0.3
LAM 1	13	20.6
LAM 2	14.5	23.8
LAM 3	13	8.2
LAM 4	11.6	13.2
LAM 5	13	10.7
LAM 6	0	4.3
LAM 7	0	1.8
LAM secondaires	31.8	17

**III.F- Aspects thérapeutiques :****❖ Traitement symptomatique :**

La présence d'une anémie nécessite des transfusions sanguines en fonction de sa profondeur et de son retentissement sur l'activité du malade.

Des transfusions de culots globulaires ont été données dans 97% des cas.

La présence d'un syndrome hémorragique nécessite des transfusions de culots plaquettaires, ils ont été réalisés chez 86% des patients.

Les infections dues à la neutropénie prolongée doivent être traitées par une antibiothérapie empirique à large spectre, une association de bêtalactamine à large spectre + aminoside en première intention, à adapter éventuellement en fonction de la localisation des foyers infectieux. Dans notre série, 100% des patients ont reçu une prophylaxie antibiotique.

**❖ Chimiothérapie :**

le traitement des LAM a pour but d'obtenir une rémission complète par une chimiothérapie d'induction responsable d'une aplasie médullaire profonde durant 3 à 4 semaines, pendant lesquelles les malades sont exposés aux risques infectieux et/ou hémorragiques, d'où la

nécessité d'une surveillance afin de réduire le risque de décès durant l'aplasie post-chimiothérapie, et de dépister les éventuelles rechutes.

### **Chimiothérapie d'induction :**

Le protocole standard de chimiothérapie d'induction consiste à associer 3 jours d'anthracyclines et 7 jours de cytarabine.

Dans notre série 39 patients ont bénéficié du protocole AraC+Rubido (3+7) dont 70% avaient un âge inférieur à 60 ans et 30% avaient un âge supérieur à 60 ans avec un bon PS et un fonctionnement correct des organes vitaux. Certains patients (PS>2, âge>60 ans, présentant des signes infectieux ou des comorbidités) sont jugés inaptes à recevoir ce type de chimiothérapie; l'objectif est alors la qualité de vie et le patient se verra proposer un traitement de support couplé à une chimiothérapie palliative. Ailleurs, les caractéristiques péjoratives de la maladie (cytogénétique défavorable, expression de MDR, LA secondaire) peuvent conduire à modifier la chimiothérapie ou à proposer une autre approche telle que l'AraC à faible dose ou l'AraC+Rubido(2+5) qui a été instaurée chez 21 patients. En effet, ces protocoles sont mis en place pour les personnes âgées dont les fonctions vitales sont déficientes ou les patients jeunes ayant des pathologies cardiaques.

Toutes les LAM 3 ont reçu le protocole ATRA avec l'AraC+Rubido.

la littérature rapporte que le taux de rémission complète est majoritaire chez les jeunes adultes avec des pourcentages de 60 à 80% <sup>(12)</sup>, ce résultat a été retrouvé dans notre étude avec un pourcentage de 80% (17 patients)

Le taux d'échec en chimiothérapie d'induction est de 62.3%, ce qui représente 43 patients dont 28 sont décédés suite à des complications comme des infections au cours de l'aplasie, des hémorragies, ou suite à la toxicité du traitement et 15 sont des échecs thérapeutiques et ont reçu un traitement de réinduction. 66.7% de ces derniers sont inclus en consolidation et le reste sont décédés.

### **Chimiothérapie de consolidation :**

Après l'obtention d'une RC, les patients doivent recevoir sans délai, si leur état clinique le permet, une à quatre cures de consolidation. Dans notre étude, 24 patients en ont bénéficié et 16 d'entre eux ont eu des rémissions complètes.

Il n'y a pas de schéma établi pour le traitement de consolidation chez les sujets âgés. L'administration de cette chimiothérapie est parfois problématique. Une chimiothérapie

d'entretien prolongée (Ara-C à faibles doses) peut donner de meilleurs résultats. Elle a été indiquée chez 9 de nos patients. 5 décès sont à noter.

A l'exception des patients avec cytogénétique favorable, une autogreffe doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC, et disposant d'un donneur HLA identique familial. La greffe autogénique a été réalisée chez 3 patients seulement. Cela s'explique par le manque de ce moyen de traitements dans nos centres sanitaires.

Dans la littérature <sup>(192)</sup> ils ont pu réaliser des greffes de moelle osseuse dans 50% des cas (une autogreffe dans 33, 33% des cas et une allogreffe dans 66,67% des cas).

N'étant réalisés que dans les pays développés, ces traitements rencontrent d'énormes difficultés qui sont, entre autres, trouver les donneurs compatibles pour la greffe et les effets secondaires de ces pratiques.

#### **IV.G- Survenue de complications pendant l'hospitalisation :**

Dans notre contexte, les complications au moment de l'hospitalisation causant le décès des patients sont dominées par le syndrome infectieux dans 40% des cas, ce qui est expliqué par le nombre important de malades par chambre, un déficit en désinfection et manque d'hygiène du personnel, suivi par le syndrome hémorragique et anémique dans 30% de cas.

#### **IV.H- La survie :**

La survie globale des patients sur une durée de 5 ans est de 34.6%, dans la littérature, elle est de 55 %. Ceci peut être expliqué par les faibles moyens de prise en charge des patients, l'indisponibilité de chambres individuelles (multiplication du risque d'infections nosocomiales) ainsi que l'effectif important des personnes âgées contractant cette maladie dans notre étude.

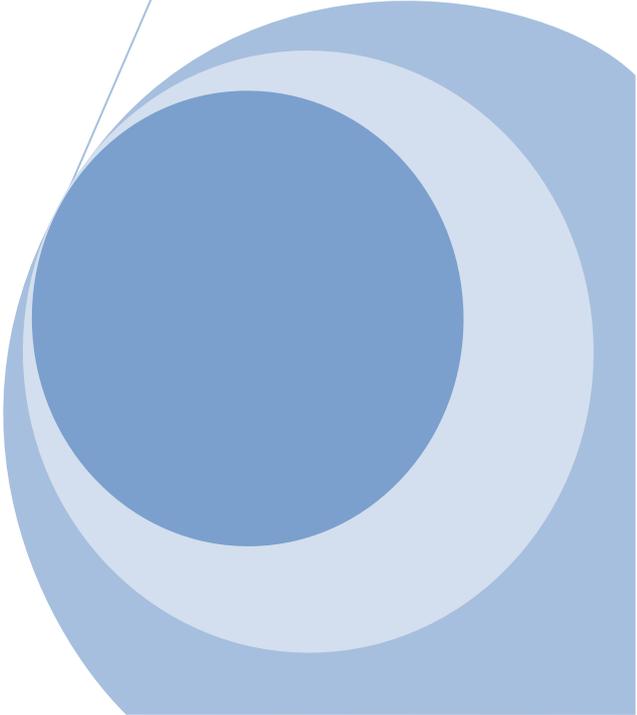
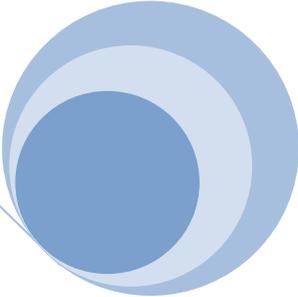
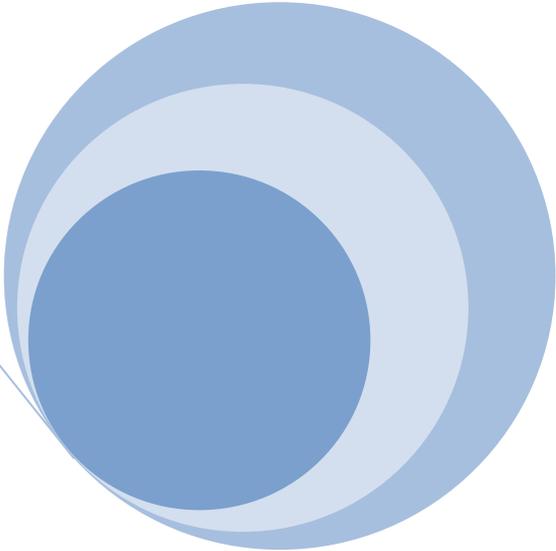
La bibliographie décrit une survie des personnes âgées inférieure à 25%, notre étude est dans les normes puisqu'on a retrouvé un pourcentage de 22% contre un pourcentage de 43% chez les sujets jeunes, ce qui confirme le fait que l'âge soit un facteur de mauvais pronostic et l'intolérance des sujets âgés à la chimiothérapie.

Elle est aussi supérieure pour les patients atteints de LAM *de novo* car les antécédents de myélodysplasie compliquent la réponse à la chimiothérapie surtout qu'il s'agit d'une

pathologie prédominante chez les sujets âgés. Elle est aussi présente aussi chez les sujets jeunes et diminue considérablement leur survie globale.

On note que 22.7% des patients décèdent au cours du premier mois du traitement qui correspond à la phase d'aplasie dont le taux de mortalité décrit dans la littérature est à 5%. Ce taux élevé au niveau de notre service peut être justifié par le manque d'hygiène du personnel, une stérilisation incomplète des ustensiles et de l'environnement du malade et par la contamination de ce dernier par les visiteurs.

**CONCLUSION**



Au terme de notre étude rétrospective a visée descriptive, dans le service d'hématologie de CHU Tlemcen sur 69 dossiers médicaux des LAM confirmées au myélogramme, couvrant une période de 5 ans allant du 01 Janvier 2009 au 31 Décembre 2013. Nous pouvons conclure que les LAM revêtent quelques particularités dont les principales sont :

- Les LAM étaient relativement fréquente avec une incidence de 13.8 nouveaux cas par an.
- Les patients atteints de LAM avaient un âge médian de 58 ans.
- Le motif de consultation était dominé par un syndrome anémique (58%) suivi par le syndrome d'insuffisance sanguine (29%).
- Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique ont été notés respectivement dans 96%, 28%, 25%.
- Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 22% des cas. Il y'a eu 17% de splénomégalies, 13 % d'adénopathies et 1.4% d'atteintes cutanées.
- Les examens biologiques ont objectivé une leucocytose supérieure à  $100000/\text{mm}^3$  dans 13% et une leucopénie dans 44% des cas.
- Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 10g/dl dans 93% des cas. Une blastémie a été noté dans 69% des cas.

Pour l'évaluation des résultats thérapeutiques, nous avons consulté le registre des patients sous chimiothérapie : 29% en rémission complète, 44 % de décès, et 27% en rechute. L'identification et la résolution des causes responsables des taux bas ou moyen des rémissions complètes continues et de survie globale, tels le manque de la logistique, des drogues et d'indigence ainsi que l'éloignement des patients; pourraient améliorer les résultats thérapeutiques.

Ce travail a permis de noter un certain nombre de point importants :

- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier des cancers, en attendant un registre régional ou national. Cet outil permettrait de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.
- En plus des progrès thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs n'est pas un but facile à atteindre car plusieurs problèmes se posent :

L'éloignement des malades des centres de traitement.

L'absence des centres régionaux de traitement des cancers de l'enfant

## Perspectives :

Au terme de notre étude, nous pouvons faire les suggestions suivantes :

### -Au Ministre de la Santé

- Elaborer et mettre en œuvre un programme de prévention et de prise en charge des cancers
- Subventionner les différents examens et médicaments entrant dans le cadre de la prise en charge de LAM
- Organiser des campagnes de sensibilisation sur les cancers en général, et sur les LAM en particulier

### -Au Directeur du CHU Tlemcen

- Renforcer l'hôpital en personnel et en matériel appropriés pour la prise en charge des cancers.
- Renforcer les capacités des laboratoires d'hématologie des CHU
- Renforcer les capacités du laboratoire d'Anatomie pathologique du CHU
- Procéder à l'informatisation des dossiers cliniques des patients
- Renforcer les liens avec les partenaires dans le but d'un partage d'expérience pour améliorer la prise en charge des LAM de l'enfant.

### -Au personnel de santé

- Evoquer une LAM devant tout patient présentant l'un des signes suivants :  
anémie récidivante, infections à répétition, hémorragie inexplicée, un syndrome tumoral, et prescrire les examens nécessaires au diagnostic
- Référer rapidement les cas suspects de LAM vers les centres spécialisés
- Assurer un soutien psychologique adéquat aux parents et aux enfants victimes de LAM.

### -A la population

- Amener les enfants rapidement en consultation devant l'un des signes suivants : anémie récidivante, infections à répétition, hémorragie inexplicée, syndrome tumoral.
- Créer des associations efficaces de lutte contre les cancers.

### -Aux étudiants stagiaires en Hématologie

- Bien tenir les dossiers cliniques des patients
- Améliorer les mises à jour des dossiers cliniques des malades
- S'impliquer davantage dans la prise en charge des LAM.

- (1) **Debru C, Triadou P.** Acute leukemias: a historical view of classifications. *Médecine/ science*, 1996; 12(4): 491-5.
- (2) **Degos L.** Un pionnier de la médecine scientifique, Alfred Donne. *Médecine/Sciences* 1995; 10: 1478-8
- (3) **Bernard J.** Etudes anatomiques sur les syndromes érythro – leucémiques provoqués chez le rat par le goudron. *Le sang* 1934- 992
- (4) **Virchow R.** Zur pathologischen physiologie des Blutes. *Arch Path Anat Klin Med* 1849; 2: 587-98.
- (5) **Debru C, Triadou P.** Acute leukemias: a historical view of classifications. *Médecine/ science*, 1996; 12(4): 491-5.
- (6) **Degos L.** Un pionnier de la médecine scientifique, Alfred Donne. *Médecine/Sciences* 1995; 10: 1478-8
- (7) **French- American-British (FAB) cooperative group.** Proposals for the classification of acute leukaemias. *Brit J Haemat* 1976; 33: 451-458
- (8) **Valensi, F.** Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 13-018-G-05
- (9) **Airlie House, Virginia.** World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. November 1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3835-3849
- (10) **Deschler B, Lubbert M.** Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099e107.
- (11) **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doekner H, Tallman MS, Lister TA, LoCocco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD (2003)** Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 21:4642–4649
- (12) **Lowenberg B, Downing JR, Burnett A.** Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(14):
- (13) **Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al;** European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(3):453-474.
- (14) **McKenzie SB.** Advances in understanding the biology and genetics of acute myelocytic leukemia. *Clin Lab Sci* 2005 ; 18 : 28-37.
- (15) **Smith M, Barnett M, Bassan R, Gatta G, Tondini C, Kern W.** Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50:197–222.

- (16) **Vardiman JW, Brunning RD, Arber DA, et al.** Introduction and overview of the classification of the myeloid neoplasms. In: Swerdlow SH, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. p. 18e30
- (17) **Gulley ML, Shea TC, Fedoriw Y.** Genetic tests to evaluate prognosis and predict therapeutic response in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn.* 2010;12(1):3–16.
- (18) **Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. editors.** Williams hematology. 6th ed. New-York (NY): McGraw-Hill; 2001.p. 1047
- (19) **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin.* 2001;51:15–36.
- (20) **RiesLAG HD, Krapcho M, MariottoA, et al., editors.** SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER website, 2006.
- (21) **Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52:23–47.
- (22) **Pr Ahmed Nacer Redhouane, Pr Hamladji Rose Marie, Pr Belhani Meriem .**  
Revue Algérienne d'hématologie Sous l'égide de la société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine . 2009 N°00
- (23) **Barbara Deschler, MD Michael Lübbert, MD, PhD.** Epidemiology and Etiology of AML/ American Cancer Society. 2006;107:2099–107.
- (24) **Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK.** Smoking and risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:46–553.
- (25) **Strippoli,G.F ,Navaneethan,SD.& Craig J.C.** Haemoglobin and chronic kidney disease. *Cohrane Database Syst Re*(2006).
- (26) **Stoppa.A.-M. Aplasie médullaire.**Hématologie clinique et biologique ; 2 édition ; 2006: 206-207.
- (27) **Aquino VM.** Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2002;32:50–58
- (28) **Potzsch C, Voigtlander T, Lubbert M.** p53 Germline mutation in a patient with Li-Fraumeni Syndrome and three metachronous malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002; 128:456–460
- (29) **Ben-David Y, Bernstein A.** Friend virus-induced erythroleukemia and the multistage nature of cancer. *Cell.* 1991;66: 831–834.
- (30) **Kerr JR, Barah F, Cunniffe VS, et al.** Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia.*J Clin Pathol.* 2003;56: 873–875.
- (31) **Warner JK, Wang JC, Hope KJ, Jin L, Dick JE.** Concepts of human leukemic development. *Oncogene.* 2004;23:7164-7177.
- (32) **Jordan CT, Guzman ML.** Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene.* 2004;23:7178-7187.

- (33) **Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA.** The molecular basis of leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;80-97.
- (34) **Dash A, Gilliland DG.** Molecular genetics of acute myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2001;14:49-64
- (35) **Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S.** Prognostic prelevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters an analysis of 3082 patients. Blood 2008; 111: 2527e37.
- (36) **Thiede C, Studel C, Mohr B, et al.** Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood 2002; 99: 4326e35.
- (37) **Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA.** The molecular basis of leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004:80-97.
- (38) **Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, et al.** FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. Blood. 2008;111:1552-1559.
- (39) **Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T.** Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a metaanalysis. Leukemia. 2005;19:1345-1349.
- (40) **Edling CE, Hallberg B.** c-Kit e a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. Int J Biochem Cell Biol 2007; 39: 1995e8.
- (41) **Radmacher MD, Marcucci G, Ruppert AS, et al.** Independent confirmation of a prognostic gene-expression signature in adult acute myeloid leukemia with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood 2006; 108: 1677e83
- (42) **Nerlov C.** C/EBPalpha mutations in acute myeloid leukaemias. Nat Rev Cancer. 2004;4:394- 400.
- (43) **Pabst T, Mueller BU, Harakawa N, et al.** AML1-ETO downregulates the granulocytic differentiation factor C/EBPalpha in t(8;21) myeloid leukemia. Nat Med. 2001;7:444-451.
46. **Leroy H, Roumier C, Huyghe P, Biggio V, Fenaux P, Preudhomme C.** CEBPA point mutations in hematological malignancies. Leukemia. 2005;19:329-334.
- (44) **Keilholz U, Menssen HD, Gaiger A, et al.** Wilms' tumour gene 1 (WT1) in human neoplasia. Leukemia. 2005;19:1318-1323.
- (45) **Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al.** Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. N Engl J Med 2005; 352: 254e66.
- (46) **Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, Haferlach T, Hiddemann W, Falini B.** Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. Blood, 2005; 106 (12): 3733-9

- (47) Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, Bijl MA, Sanders MA, Hagens W, Uitterlinden AG, Erpelinck CA, Delwel R, Lowenberg B, Valk PJ. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood*, 2005; 106 (12): 3747- 54.
- (48) Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Frohling S, Dohner H. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*, 2005; 106 (12): 3740-6
- (49) Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, Ehninger G. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*, 2006; 107 (10): 4011-20
- (50) Schoch C, Schnittger S, Klaus M, Kern W, Hiddemann W, Haferlach T. AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases. *Blood*. 2003;102:2395-2402.
- (51) Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100:4325-4336.
- (52) Frohling S, Scholl C, Gilliland DG, Levine RL. Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol*. 2005;23:6285-6295
- (53) Larsen C. Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives  
*Bull Cancer* vol. 94, n° 10, octobre 2007
- (54) Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937–51.
- (55) Leroy H, de Botton S, Gardel-Duflos N, Darre S, Leleu X, Roumier C, et al. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t(8;21). *Leukemia* 2005;19:367–72.
- (56) Harousseau JL. Descrizione clinica delle leucemie acute. In : Zittoun R ed. Emopatie maligne. Rome : Antonio Delfino 1991 : 110-125
- (57) Liesner RJ, Goldstone AH. ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. *Br Med J* 1997 ; 314 : 733-743
- (58) Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In : Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ eds. Hematology basic principles and practice. New York : Churchill Livingstone 1991 : 776-784
- (59) Wiernik PH. Acute leukemia in adults. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott 1989 : 1809-1835
- (60) Pr Marc Zandecki. Hématologie biologique. LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES janvier 2007 page 2.

- (61) **K. Heining-Mikesch, M. Lubbert.** Précis d'hématologie et d'oncologie. Mars 2010. Leucémie aiguë myéloblastique (LAM) page 428.
- (62) **François Lefrère, Jean-Paul Lévy, Bruno Varet, Jean-Pierre Clauvel, Annie Bezeaud, Marie-Claude Guillin.**  
Hématologie et transfusion. 6ème édition page 124.
- (63) **Hartmut Döhner, Elihu H. Estey, Sergio Amadori, Frederick R. Appelbaum, Thomas Büchner, Alan K.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet 2010 115: 453-474
- (64) **Martin R. Howard. Peter J. Hamilton** Hématologie page 40
- (65) **Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds.** WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: *IARC Press*; 2008.
- (66) **Craig FE, Foon KA.** Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood*. 2008;111(8):3941-3967.
- (67) **Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al.** Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-1786.
- (68) **Gale RE, Green C, Allen C, et al.** The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level number, size and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776-2784.
- (69) **Martin R. Howard. Peter J. Hamilton** Hématologie page 40
- (70) **B. Hoerni, Y. Brunet, N.B. Bui, E. Bussièrès, H. Eghbali, S. Evrard, M. Fonck, G. Kantor, L. Mauriac, J. Robert, P. Soubeyran.** Cancérologie et hématologie Paris 2001. Leucémie aiguë myéloblastique page 220.
- (71) **M B Vidriales, A Orfao, M C Lopez-Berges, M A Garcia, J Galende, J F San Miguel, M Gonzalez, A L6pez-Macedo,** Light scatter characteristics of blast cells in acute myeloid leukaemia: association with morphology and immunophenotype. *6J Clin Pathol* 1995;48:456-462 page 456.
- (72) **Kylie D. Mason, Surender K. Juneja, Jeff Szer.** The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? *Blood* (2006) 20, 71-82 .
- (73) **Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, Gresik MV, Steuber CP, Weinstein HJ, Carroll AJ.** Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood*, 1999; 94 (11): 3707-16

- (74) Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*, 2002; 100 (13): 4325-36
- (75) Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001;14(3):497-529
- (76) Marosi C, Koller U, Koller-Weber E, Schwarzingler I, Schnerder B, Jager U et al. Prognostic impact of karyotype and immunologic phenotype in 125 adult patients with de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 61: 14–25.
- (77) Reinhard Zenhäusern, Caroline Zwicky, Max Solenthaler, Martin F. Fey, Andreas Tobler. Leucémies aiguës de l'adulte. *Forum Med* 2003.
- (78) Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in LMA: analysis of 1612 patients entered into the MRC LMA 10 trial. *Blood* 1998;92:2322–33.
- (79) Tara K Gregory, David Wald, Yichu Chen, Johanna M Vermaat, Yin Xiong1 and William Tse. Molecular prognostic markers for adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics. *Journal of Hematology & Oncology* 2009, 2:23 .
- (80) Mro'zek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004;18(2): 115-136.
- (81) Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005; 352(3):254-266.
- (82) Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996;10(12):1911-1918.
- (83) Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y, et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001;97(8):2434-2439.
- (84) Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominantnegative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein- (C/EBP\_), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet*. 2001;27(3):263- 270.
- (85) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias. French–American–British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* 33:451–458
- (86) Jaffe E, Lee Harris (2001) Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon
- (87) Mark L. Heaney, MD, PhD and David W. Golde, MD. Critical Evaluation of the World Health Organization Classification of Myelodysplasia and Acute Myeloid Leukemia *Current Oncology Reports* 2000, 2:140–143

- (88) **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C** (1991) Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (Aml-Mo). *Br J Haematol* 78:325–329
- (89) **Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G, et al.** The immunophenotypage of 117 adults with acute myeloid leukemia : proposal of a prognostic score. *Blood* 2000 ; 96(3) : 870-7.
- (90) **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol*, 1999; 17 (12): 3835-49
- (91) **Daniel A. Arber, MD, Anthony S. Stein, MD, Nora H. Carter, MS, David Ikle, PhD, Stephen J. Forman, MD, and Marilyn L. Slovak, PhD.** Prognostic Impact of Acute Myeloid Leukemia Classification. Importance of Detection of Recurring Cytogenetic Abnormalities and Multilineage Dysplasia on Survival. *Hematopathology*. *Am J Clin Pathol* 2003;119:672-680
- (92) **Haferlach T, Kern W, Schoch C, Hiddemann W, Sauerland MC**(2003) Morphologic dysplasia in acute myeloid leukemia: importance of granulocytic dysplasia—reply. *J Clin Oncol* 21:3004–3005.
- (93) **Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.** World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IACR; 2001.
- (94) **Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J.** World health organization classification of tumors: Lyon : IARC Press; 2001.
- (95) **Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD.** The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009 ;114(5):937-951.
- (96) **Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al.** Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-4187.
- (97) **Bacher U, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Schnittger S.** Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML: the combination matters—an analysis of 3082 patients. *Blood*. 2008;111(5): 2527-2537.
- (98) **Schlenk RF, Döhner K, Kneba M, et al.** Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from AMLSG trial AML HD98B. *Haematologica*. 2009;94(1):54-60
- (99) **Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al.** Mitoxantrone versus daunorubicin in induction consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch - Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998;16:872–81.
- (100) **Breitenbuecher F, Schnittger S, Grundler R, et al.** Identification of a novel type of ITD mutations located in nonjuxtamembrane domains of the FLT3 tyrosine kinase receptor. *Blood*. 2009;113(17): 4074-4077.

- (101) Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia* 2005;19(8):1345-1349.
- (102) Löwenberg B. Treatment of the elderly patient with acute myeloid leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1996;9:147-59.
- (103) Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 358(18):1909-1918.
- (104) Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al, for the German-Austrian AML Study Group (AMLSG). Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood*. 2009;114(12):2386-2392.
- (105) Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukemias. Report of the Workshop held in Leuven, Belgium, September 15-17, 1986. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;30: 1-15.
- (106) Döhner K, Döhner H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia [editorial]. *Haematologica*. 2008;93(7):976-982.
- (107) Mroček K, Döhner H, Bloomfield CD. Influence of new molecular prognostic markers in patients with karyotypically normal acute myeloid leukemia recent advances. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14(2):106-114.
- (108) Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005;106: 3740-6.
- (109) Thiede C, Studel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-4335.
- (110) Rücker FG, Bullinger L, Schwaenen C, et al. Disclosure of candidate genes in acute myeloid leukemia with complex karyotypes using microarraybased molecular characterization. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3887-3894.
- (111) Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, Cayuela JM, Tigaud I, de Botton S, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). *Blood* 2002;100:2717-23.
- (112) Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, et al. Prognostic significance of, and gene and microRNA expression signatures associated with, CEBPA mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with high-risk molecular features: a Cancer and Leukemia Group B study [erratum appears in *J Clin Oncol*. 2008;26(36): 6021]. *J Clin Oncol*. 2008;26(31):5078-5087.
- (113) Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication: mutant level, number, size and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5): 2776-2784.
- (114) Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.

- (115) **Marcucci G, Mro´zek K, Ruppert AS, et al.** Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24):5705-5717.
- (116) **Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al.** Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* Prepublished on December 21, 2009, as DOI 10.1200/JCO.2009.25.1496
- (117) **Burnett A, Wetzler M, Lo¨wenberg B:** Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 29:487-494, 2011
- (118) Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet.* 2013;381(9865):484-495
- (119) **Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al.** Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453–74.
- (120) **Estey E, Dohner H.** Acute myeloid leukaemia. *Lancet.* 2006;368:1894-1907.
- (123) **Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF.** Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226:466–8.
- (124) **Bachur NR, Yu F, Johnson R, Hickey R, Wu Y, Malkas L.** Helicase inhibition by anthracycline anticancer agents. *Mol Pharmacol* 1992;41:993–8.
- (125) **Ravindranath Y.** Recent advances in pediatric acutelymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol* 2003;15 : 23-25.
- (126) **Carella AM, Berman E, Maraone MP et al.** Idarubicin in the treatment of acute leukemias. An overview of preclinical and clinical studies. *Haematologica* 1990; 75 : 159-169.
- (127) **Berman E, McBride M.** Comparative cellular pharmacology of daunorubicin and idarubicin in human multidrug-resistant leukemia cells. *Blood* 1992; 79 : 3267-3273.
- (128) **Reid JM, Pendergrass TW, Krailo MD et al.** Plasma pharmacokinetics and cerebrospinal fluid concentrations of idarubicin and idarubicinol in pediatric leukemia patients: a Children’s Cancer Study Group report. *Cancer Res* 1990; 50 :6525-6528.
- (129) **Kaiservova H, den Hartog GJ, Simunek T, Schroterova L, Kvasnickova E, Bast A.** Iron is not involved in oxidative-stress mediated cytotoxicity of doxorubicin. *Br J Pharmacol* 2006;149:920–30.
- (130) **Woodley-Cook J, Sin LY, Swystun L, Caruso S, Beaudin S, Liaw PC.** Effects of the chemotherapeutic agent doxorubicin on the protein C anticoagulant pathway. *Mol Cancer Ther* 2006;5:3303–11.
- (131) **Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M et al.** Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group. *Leukemia* 2001; 15 : 348-354.

- (132) O'Brien TA, Russell SJ, Vowels MR *et al.* Results of consecutive trials for children newly diagnosed with acute myeloid leukemia from the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group. *Blood* 2002; 100 : 2708-2716.
- (133) Lo-Coco F, Ammatuna E. the biology of acute promyelocytic leukemia and its impact on diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006 : 156-61 (514).
- (134) Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-15.
- (135) Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113:1875-91.
- (136) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Breccia M, Gallo E, Rambaldi A, *et al.* Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA- 2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 2010;116:3171-9.
- (137) Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, *et al.* Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.
- (138) Ades L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, *et al.* Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006;24:5703-10.
- (139) Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, *et al.* Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-46.
- (140) Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia*. 2003;17:1454-1463.
- (141) Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988 ;72 :567-72.
- (142) O'Donnell MR, Appelbaum FR, Baer MR *et al.* Acute myeloid leukemia clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:16-36.
- (143) Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106:1154-1163.
- (144) Lowenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:82-101.
- (145) Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:98-117.
- (146) Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, *et al.*

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations

from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453–74.

(147) **Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, et al.** A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood*. 2005;105:481-488.

(148) **Loewenberg B, Griffin JD, Tallman MS.** Acute myeloidleukemia and acute promyelocytic leukemia.*Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.2003;82-101.

(149) **Estey E, Döhner H.** Acute myeloid leukaemia.*Lancet*. 2006;368(9550):1894-1907.

(150) **Richard M. Stone, Dana-Farber Cancer Institute-Harvard Medical School, Boston, MA.** Consolidation Chemotherapy for Adults With AMLin First Remission: Is There a Best Choice?. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 31, No 17 (June 10), 2013: pp 2067-2069.

(151) **Rowe JM.** Optimal induction and post-remission therapy for AMLin first remission. *ASH Education Program Book 2009*;1(January):396–405.

(152) **Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA.** Acute Myeloid Leukemia *Hematology (Am Soc Hematol Edu Program) 2004* : 98-117.

(153) **Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al.** Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol* 2004; 15: 3741–50

(154) **Marcucci G, Mrozek K, Rupperto AS, et al.** Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8; 21) differ from those of patients with inv(16): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5705–17.

(155) **Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al.** Patients with t(8; 21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3767–75

(156) **Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al.** Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16; 16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1087–94.

(157) **Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al.** Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;07(9):3481-3485.

(158) **Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al.** Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18): 4179-4187.

(159) **Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al.** A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007;109(6):1114-1124.

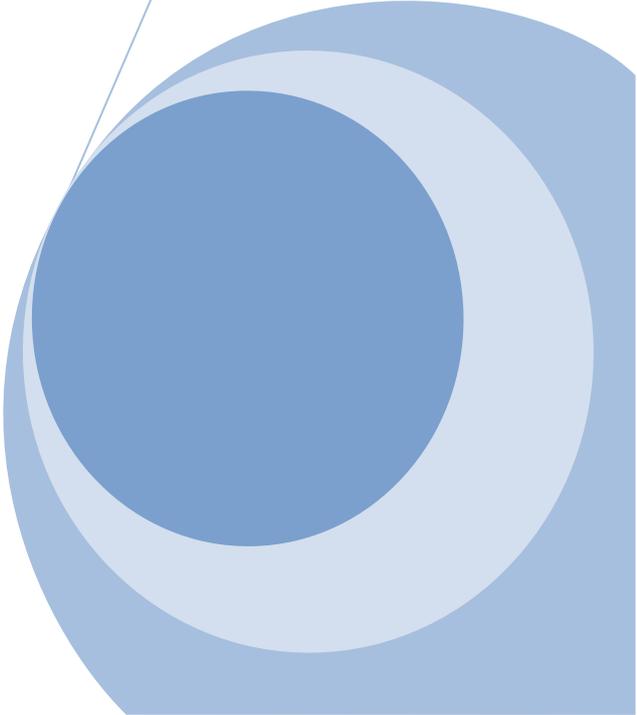
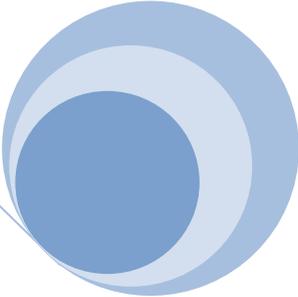
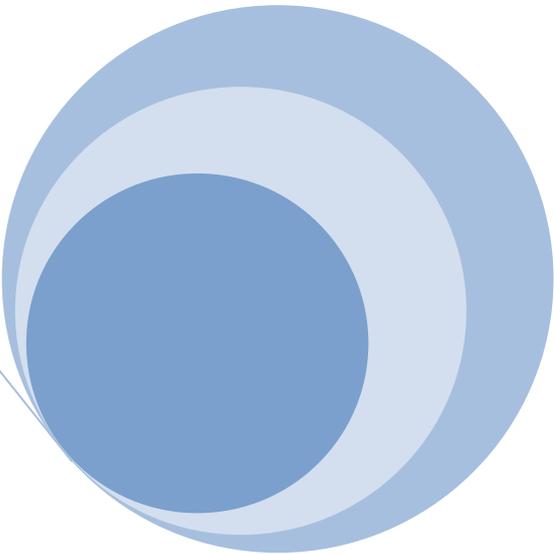
(160) **Litzow MR.** The therapy of relapsed acute leukemia in adults. *Blood Res* 2004 ; 18(1) : 39-63.

- (161) **Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al.** A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87(5):1710-1717.
- (162) **Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GP.** High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985;3(7):992- 997
- (163) **Ho AD, Lipp T, Ehninger G, et al.** Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia—an active and well tolerated regimen.*J Clin Oncol*. 1988;6(2):213-217.
- (164) **Daenen S, Lo`wenberg B, Sonneveld P, et al.** Efficacy of etoposide and mitoxantrone in patients with acute myelogenous leukemia refractory to standard induction therapy and intermediatedose cytarabine with amsidine. *Leukemia*. 1994;8(1):6-10.
- (165) **Tallman M, Lo-Coco F, Kwaan H, Sanz M, Gore S.** Clinical roundtable monograph. Early death in patients with acute promyelocytic leukemia.Clin Adv Hematol Oncol 2011;9:1–16.
- (166) **Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al.** A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192–200.
- (167) **Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, Ogden A, et al.** All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1021–8.
- (168) **Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al.** Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111–21.
- (169) **Ades L, Chevret S, Raffoux E, de Botton S, Guerci A, Pigneux A, et al.** Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol* 2006;24:5703–10.
- (170) **Burnett A, Wetzler M, Lo`wenberg B:** Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 29:487-494, 2011
- (171) **Sanz MA, Montesinos P, Rayon C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al.** Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137–46.
- (172) **Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, et al.** Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapsed and refractory acute leukemias.*Blood*. 2005;105:940-947.
- (173) **Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, et al.** Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412.*Blood*. 2005;105:54-60.
- (174) **Smith BD, Levis M, Beran M, et al.** Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*.2004;103:3669-3676.

- (175) **Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, et al.** A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib(CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood*. 2006;108:3262-3270.
- (176) **DeAngelo DJ, Stone RM, Heaney ML, et al.** Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Blood*. 2006;108:3674-3681.
- (177) **Zein N, Sinha AM, McGahren WJ, Ellestad GA.** Calicheamicin gamma 11: an antitumor antibiotic that cleaves double-stranded DNA site specifically. *Science*. 1988;240(4856):1198-1201.
- (178) **Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al.** Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2001;19(13): 3244-3254
- (179) **Kell WJ, Burnett AK, Chopra R et al.** A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2003; 102: 4277-4283.
- (180) **Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L et al.** Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001; 7 : 1490-1496.
- (181) **Elihu Estey, Hartmut Döhner** National Cancer Institute. Acute myeloid leukemia. Vol 368 November 25, 2006
- (182) **Forman D, Stockton D, Moller H, et al.** Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Ann Oncol*. 2003;14:648-654
- (183) **American Cancer Society.** Cancer Facts and Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005.
- (184) **Virchow R.** Zur pathologischen physiologie des Blutes. *Arch Path Anat Klin Med* 1849; 2: 587-98
- (185) **Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, et al.** Smoking and the risk of acute myeloid leukemia: results from a Los Angeles County case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 646-53.
- (186) **Steensma DP, Bennett JM.** The myelodysplastic syndromes: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:104-130.
- (187) **Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G :** Leucémies aiguës myéloblastiques EMC(Paris) 4-080-E10, 1995.
- (188) **N. Braham-Jmili · H. Sendi-Senana · A. Khelif · A. Saad** Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS. *Cancer* (2010) 2:25-32
- (189) **Poplack DG.** Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ  
Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology basic principles and practice*. New York : Churchill Livingstone 1999 : 776-784
- (190) **Reiffers J, Perel Y, David B.** Traitement des leucémies aiguës. In Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP, eds. *Hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 805-25
- (191) **Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al.** Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009;113(1):28-36

**(192) Cumin I, Mechinaux-Lacroix F, Avet Loiseau H, et al.** Leucémies aiguës néonatales: à propos de sept observations. Paris Arch Pédiatr 1995; 2: 1060-6.

**ANNEXES**



## Annexes

### Fiche technique

#### I. Identité du patient :

- Nom ..... Prénom.....
- Age .....
- Sexe M F
- Niveau socio-économique .....
- Situation familiale.....
- Originaire de.....
- Profession:.....
- Date de diagnostic .....

#### II. Antécédents :

- Médicaux :

Tabac : Oui/.../ Non:/.../

Alcool : Oui/.../ Non:/.../

Notion de prise de médicaments hématotoxique : Oui/.../ Non:/.../

Autres antécédents : .....

- Chirurgicaux : .....

- Familiaux.....

#### III. Données cliniques :

##### 1. Motifs de consultation :

Asthénie : Oui:/.../ Non:/.../

Anémie : Oui:/.../ Non:/.../

Hémorragie : Oui:/.../

Fièvre : Oui:/.../ Non:/.../

Pancytopenie : Oui:/.../ Non:/.../

Syndrome tumoral : Oui:/.../ Non:/.../

##### 2. Examen Clinique :

PS .....

Sd anémique Oui:/.../ Non:/.../ tolérance

Sd infectieux Oui:/.../ Non:/.../ sévérité

Sd hémorrague Oui:/.../ Non:/.../ sévérité

Adénopathie Oui:/.../ Non:/.../

Cervicales:/.../ Inguinales:/.../ Axillaire:/.../ Maxillaire:/.../

Splénomégalie Oui:/.../ Non:/.../ stade

Hépatomégalie Oui:/.../ Non:/.../

Atteinte neurologique Oui:/.../ Non:/.../

#### IV. Données biologiques :

##### 1. Numération formule sanguine (avant le traitement)

Globules blancs :..... /mm

Lymphocytes :...../mm

Hémoglobine :.....g/dl

Neutrophiles:...../mm

Plaquettes :...../mm

##### 2. FSP :

Blastes circulants:.....%

##### 3. Myélogramme :

blastés :.....%

richesse :.....

granulations:.....

Coloration cytochimique( noiresudan) :.....

#### V. Bilan biochimique :

Urée..... Creat ..... TGO .....

TGP ..... PA ..... GT .....

BT..... BD ..... LDH .....

Alb..... Protidémie.....

Na+..... K+.....

VI. Bilan d'hémostase

TQ (TP) ..... Groupage.....

TCK ..... Fg

-radiologie

TT \* de face.....

Echo abdo.....

Echo cœur.....

VII. Prise en charge thérapeutique :

-Date du début de traitement.....

-Trt symptomatique :

Transfusion : nbr de CG ..... nbr de culot plq.....

Antibiothérapie : .....

-Chimiothérapie d'induction :

Type : .....

Durée d'aplasie : .....

Evaluation : RC RP Echec

-chimiothérapie de consolidation :

Date de début de traitement : .....

Nombre de cures : .....

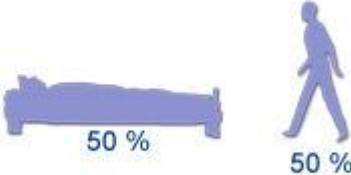
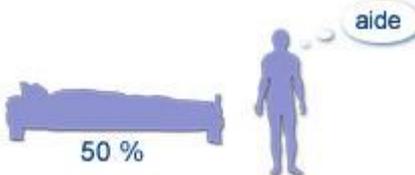
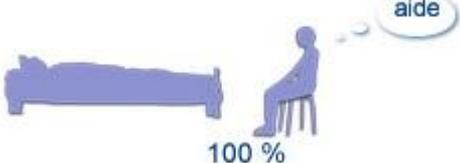
Evaluation : RC RP Echec

-Greffe de MO : oui non

-Date de décès

**Figure 1** : fiche de collecte des données.

**Tableau 1** : Performance Status selon l’OMS

0	 <p>Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.</p>
1	 <p>Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail.</p>
2	 <p>Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.</p>
3	 <p>Capable seulement de quelques soins. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps.</p>
4	 <p>Incapable de prendre soins de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.</p>

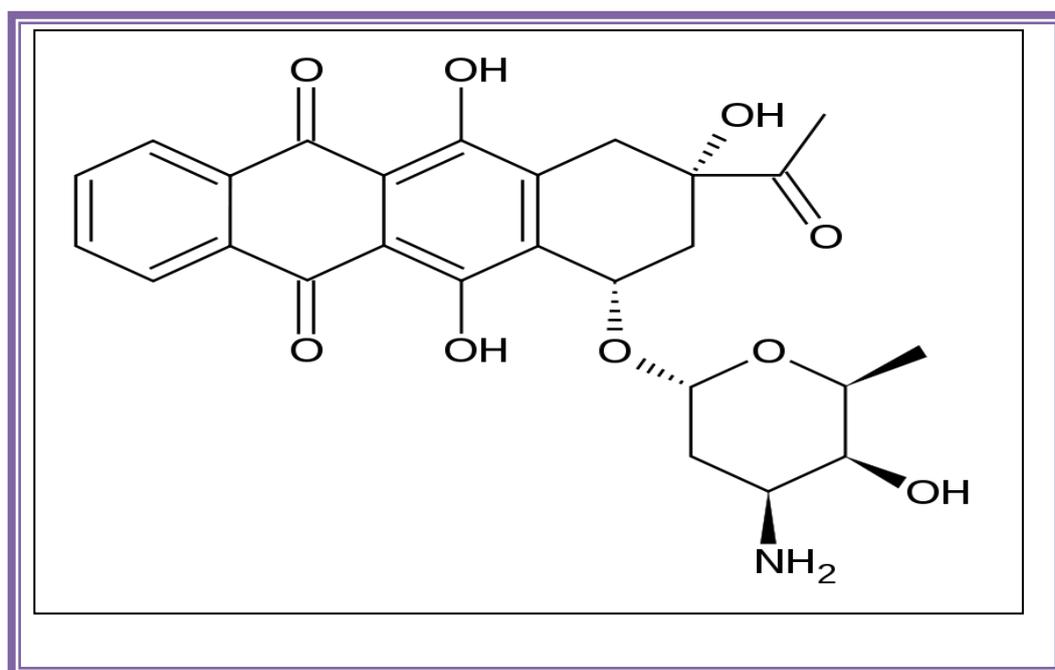
**Tableau 2** : formules d'incidence et la moyenne annuelle

Le **taux d'incidence** = (le nombre de nouveaux cas observés dans une population donnée) / (la taille de cette population et la durée de la période d'observation)

La moyenne annuelle = ( le nombre de cas observés) / ( le nombre d'années d'observation)

Structure moléculaire des anthracyclines :

Les anthracyclines possèdent la structure polyaromatique des tétracyclines, avec un aminosucre, la daunosamine, qui est attachée par une liaison glycosidique. Les agents cytotoxiques de cette classe ont tous une structure quinone et hydroquinone, qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons. Les structures moléculaires des diverses anthracyclines utilisées en clinique sont présentées dans la Figure :



**Figure 2** : Structure chimique de l'idarubicine

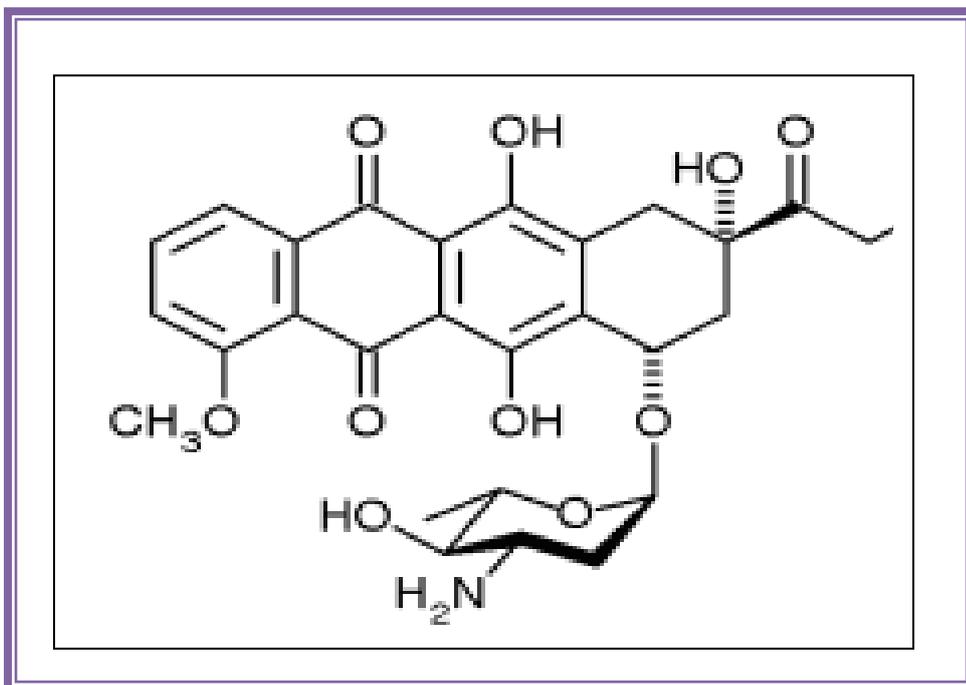


Figure 3 : Structure chimique de l'épirubicine

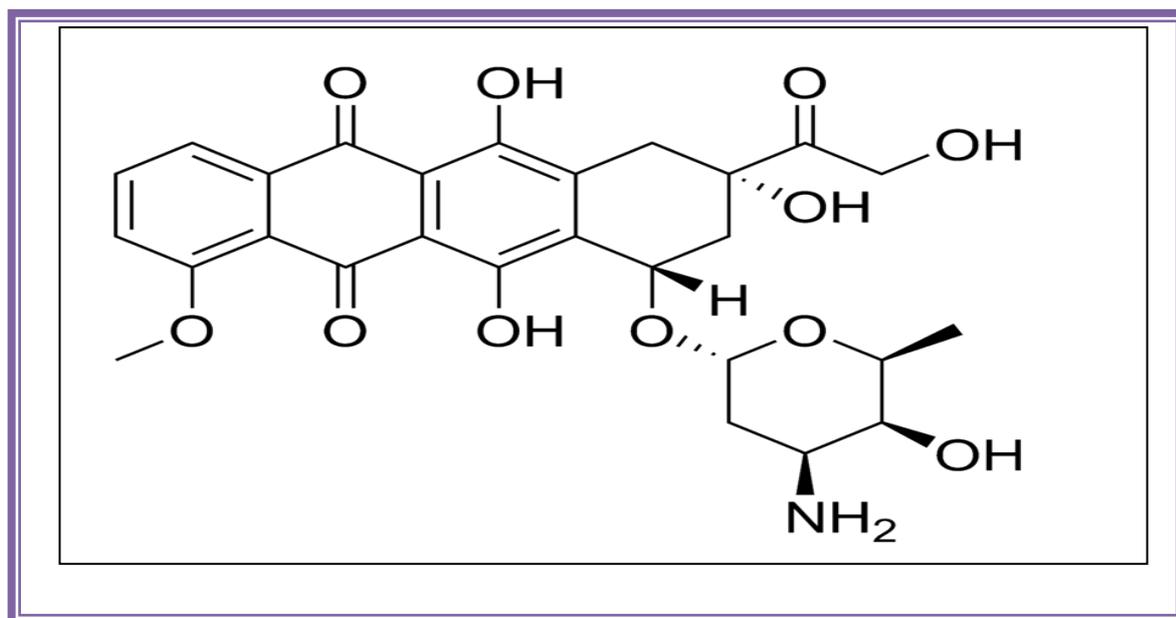
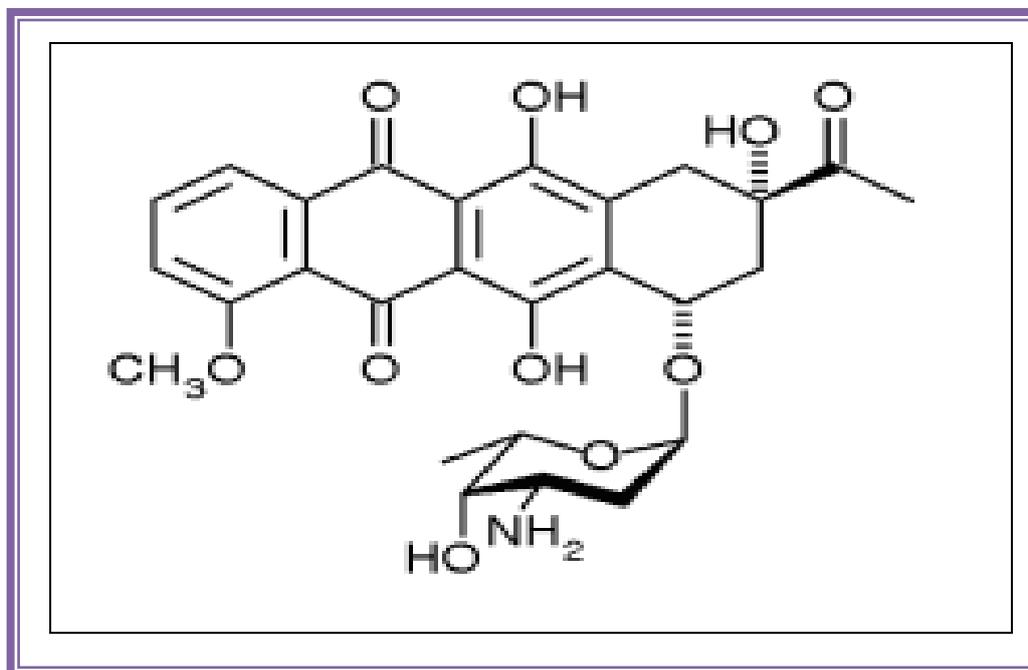
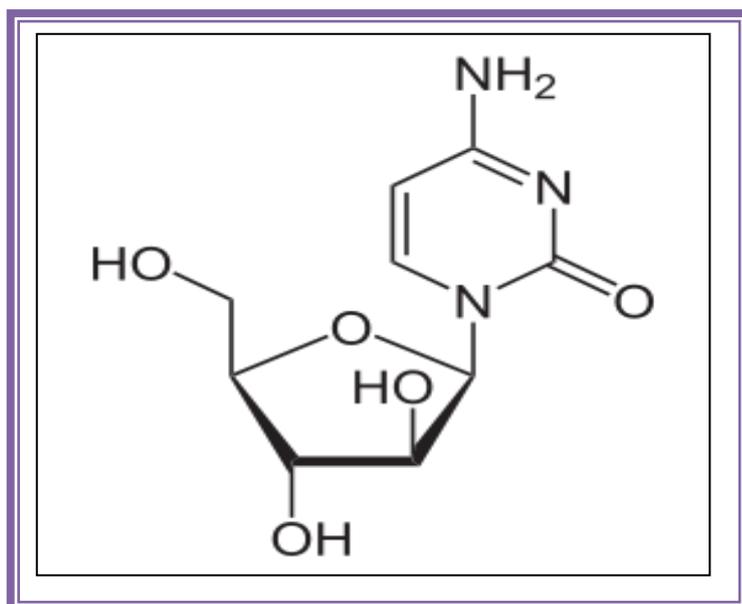


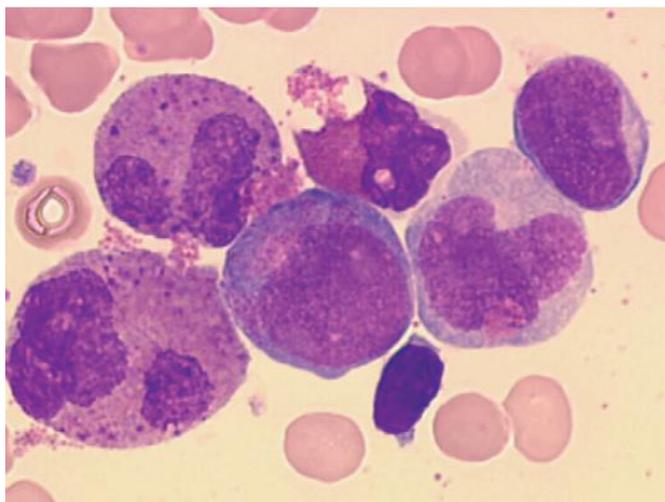
Figure 4 : Structure chimique de la doxorubicine



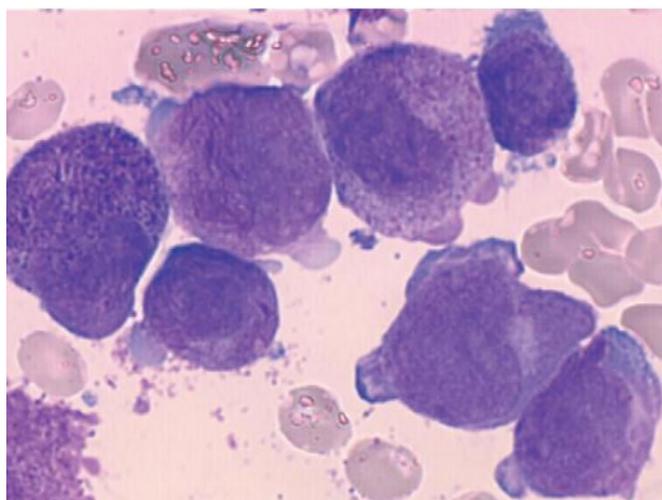
**Figure 5:** Structure chimique de la daunorubicine



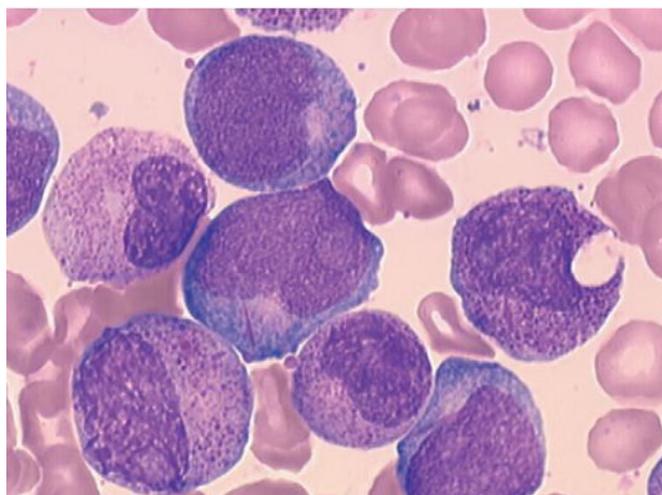
**Figure 6 :**Structure chimique de la cytarabine



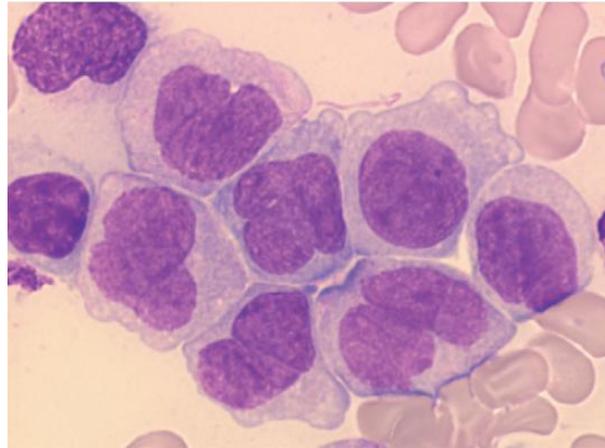
**Figure 7** : leucémie aigue myéloïde avec inv(16). LAM monocytaire M4 Eo.



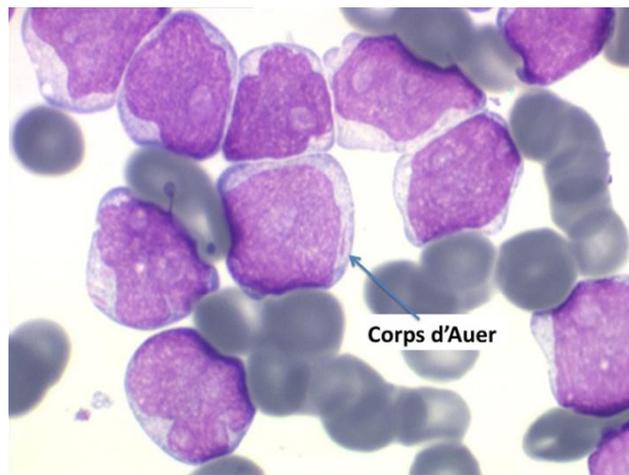
**Figure 8** : leucémie aigue myéloïde avec t(15 ;17).



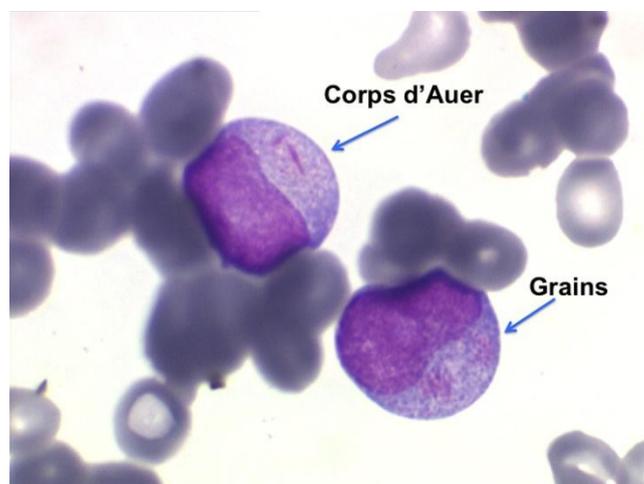
**Figure 9** : leucémie aigue myéloïde avec t(8 ;21)



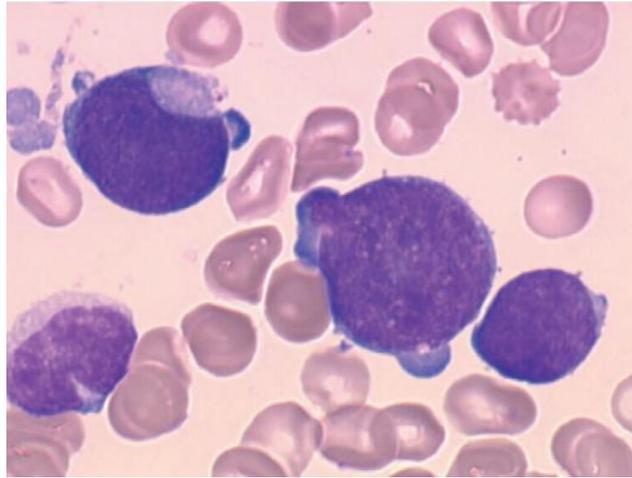
**Figure 10** : leucémie aigue myéloïde avec t(9 ;11)



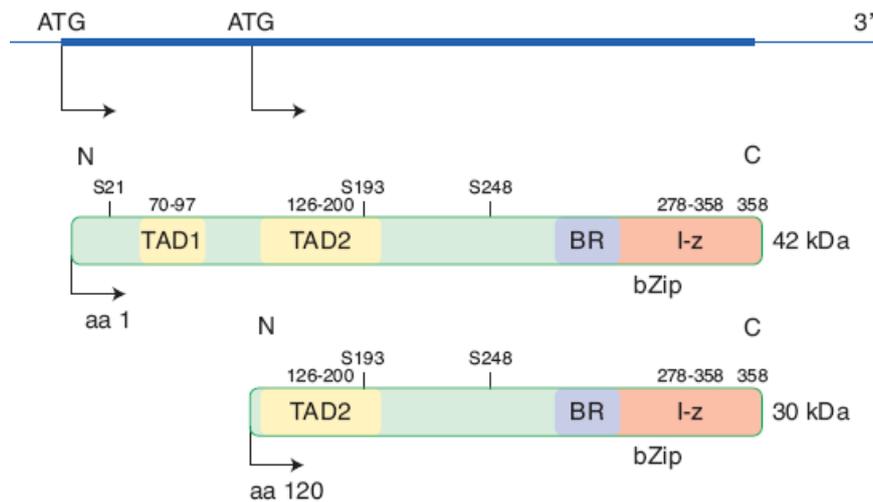
**Figure 11** : leucémie aigue myéloïde avec maturation (M1)



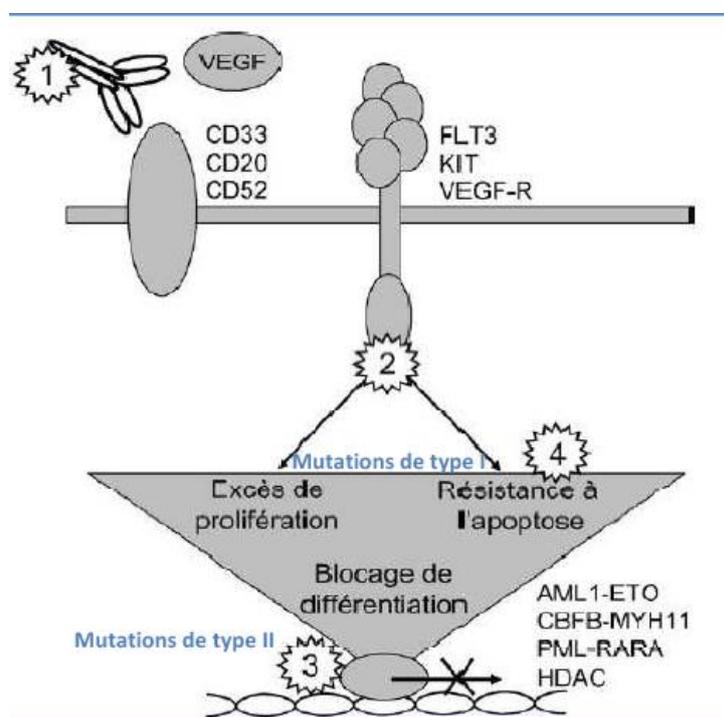
**Figure 12** : LAM 2



**Figure 13:** leucémie aigue mégacaryoblastique (LAM 7).



**Figure 14 :** facteur de transcription C/EBPα et ses deux isoformes . ATG site d'inhibition de la transcription ; TAD : domaine transactivateur ; BR : région basique.



**Figure 15 :** Représentation schématique des mécanismes de leucémogénèse myéloïde et des principales cibles thérapeutiques (1=anticorps monoclonaux, 2=inhibiteurs de tyrosine kinase ou de transduction du signal, 3=agents différenciant, 4=inducteurs de l'apoptose).

## Résumé

La leucémie aigue myéloïde est un désordre clonal hétérogène des cellules progénitrices hématopoïétiques , l'âge médian au moment du diagnostic pour les patients atteints de LAM est de 70 ans.

Dans le but d'évaluer l'expérience de prise en charge des patients atteints de cette maladie au sein de service d'hématologie CHU- Tlemcen, nous avons réalisé une étude rétrospective de 69 cas colligés dans le même service sur une période de 5 ans allant de janvier 2009 à décembre 2013.

Durant cette période, les LAM ont représenté 24.6% de l'ensemble des pathologies malignes, 70% sont secondaires aux myélodysplasies et 30% sont des LAM *de novo*. La plupart des patients reçus dans notre service proviennent du centre ville dont 40.6 % sont originaires de Tlemcen.

L'âge a été compris entre 17 et 94 ans avec un médian de 58 ans et une prédominance masculine nette de 67% et un sexe ratio de 1.8.

La majorité des patients avaient pour motifs de consultation un syndrome anémique (58%) suivi par le syndrome d'insuffisance sanguine (29%).

Les syndromes anémique, infectieux et hémorragique ont été notés respectivement dans 96%, 28%, 25% des patients.

Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 22% des cas. Il y'a eu 17% de splénomégalies, 13 % d'adénopathies et 1.4% d'atteintes cutanées.

Les examens biologiques ont objectivé une leucocytose supérieure à  $100000\text{ele}/\text{mm}^3$  dans 13% et une leucopénie dans 44% des cas.

Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 10g/dl dans 93% des cas. Une blastémie a été noté dans 69% des cas.

Pour l'évaluation des résultats thérapeutiques, nous avons consulté le registre des patients sous chimiothérapie : 29% sont en rémission complète, 44 % de décès, et 27% en rechute. L'identification et la résolution des causes responsables des taux bas des rémissions complètes continues et de survie, tels que le manque de la logistique, l'absence de la couverture sociale ainsi que le non suivie des patients.

La disponibilité des médicaments, de meilleurs moyens de diagnostic tels que la biologie moléculaire, la cytogénétique et la cytométrie, plus la création des centres régionaux de traitement des cancers sont des solutions primordiaux pour prévenir contre cette maladie. Notant que le plateau technique disponible au CHU-Tlemcen rencontre beaucoup de difficultés pour la prise en charge des patients.

**Mots clés** : leucémie aigue myéloïde, anomalies cytogénétiques, chimiothérapie.

## Abstract

Acute myeloid leukemia is a heterogeneous clonal disorder of hematopoietic progenitor cells, the median age at diagnosis for patients with AML is 70 years.

In order to assess the experience of care for patients with this disease in hematology CHU-Tlemcen service, we conducted a retrospective study of 69 cases collected in the same service over a period of 5 years from January 2009 to December 2013.

During this period, the LAM represented 24.6% of all malignancies, 70% are secondary to myelodysplasia and 30% of de novo AML. Most patients seen in our department from the city center which 40.6% are from Tlemcen.

Age was between 17 and 94 years with a median of 58 years and a male predominance of 67% and a sex ratio of 1.8.

The majority of patients had reasons for consulting an anemic syndrome (58%) followed by the blood deficiency syndrome(29%). The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes were observed respectively in 96%, 28%, 25% of patients.

Tumor syndrome was found in 22% of cases. While there has been 17% of splenomegaly, lymphadenopathy 13% and 1.4% of skin damage. Laboratory tests have objectified leukocytosis 100000ele/mm<sup>3</sup> than 13% and leucopenia in 44% of cases.

The hemoglobin level was below 10g/dl in 93% of cases. A blastémie was noted in 69% of cases.

For the evaluation of therapeutic results, we consulted the register of patients receiving chemotherapy: 29% were in complete remission, 44% of deaths and 27% relapsed. The identification and resolution of the causes of the low rate of continuous complete remission and survival, such as the lack of logistics, lack of social security coverage and the patients not followed.

Availability of drugs, better diagnostic tools such as molecular biology, cytogenetics and flow cytometry, and more the creation of regional centers of cancer treatment is key solutions to prevent against this disease. Noting that the technical facilities available at CHU-Tlemcen encounter many difficulties in the management of patients.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, cytogenetic abnormalities, chemotherapy.

## ملخص

سرطان الدم النخاعي الحاد ( اللوكيميا) هو اضطراب نسيبي غير متجانس للخلايا الأصلية المكونة للدم، متوسط العمر عند المرضى أثناء التشخيص هو 70 سنة.

بهدف تقييم نوعية التكفل بالمرضى المصابين باللوكيميا على مستوى مصلحة أمراض الدم بمستشفى تلمسان، قمنا بإجراء دراسة استعدادية ل69 حالة متواجدة بنفس المصلحة لمدة 5 سنوات ممتدة من جانفي 2009 إلى ديسمبر 2013.

خلال هذه المدة، الأشخاص المصابين يمثلون نسبة 24.60% من مجموع الأمراض السرطانية بهذه المصلحة، 70% من المصابين بخلل التنسج النخاعي هم معرضون للإصابة بهذا المرض، 30% هم معرضون مباشرة للإصابة.

معظم المرضى المتواجدين بالمصلحة ينحدرون من وسط المدينة، منهم 40.6% من سكان تلمسان.

الأعمار المدروسة تتراوح بين 17 و 94 سنة. العمر المتوسط هو 58 سنة مع تسجيل أغلبية واضحة للذكور بـ 67% و نسبة الجنس هي 1.8.

سبب استشارة معظم المرضى هو مرض فقر الدم (58%) متبوعة بأعراض القصور الدموي (29%).

أعراض فقر الدم، الأمراض المعدية و النزيف الدموي سجلت على التوالي عند: 96%، 28% و 25% من المرضى.

الأعراض السرطانية سجلت عند 22% من الحالات. 17% يعانون من تضخم الطحال، 13% من احتلال الغدد اللمفاوية و 1.4% من الأمراض الجلدية.

الاختبارات البيولوجية أبرزت عن زيادة عدد الكريات البيضاء بـ 100000/م<sup>3</sup> عند 13%، 44% من الحالات يعانون من نقص الكريات البيضاء.

نسبة الهيموغلوبين هي اصغر من 10 غ/دل عند 93% من الحالات. 69% من المرضى سجل عندهم عدم نضج خلايا الكريات الدموية البيضاء.

لتقييم النتائج العلاجية قمنا بمراجعة سجل المرضى تحت العلاج الكيميائي: 29% منهم تعافوا كلياً، 44% توفوا و 27% هم في حالة انتكاس. من الأسباب المؤدية لتدهي نسبة التعافي: نقص التخطيط، نقص التغطية الصحية و عدم المتابعة الصحية للمرضى.

توفر الأدوية، تطوير وسائل التشخيص مثل علم الجزيئات، علم الوراثة الخلوية و خلق مراكز جهوية لمعالجة السرطان هي من الحلول الجوهرية للوقاية من هذا المرض. للإشارة، فإن الطاقم التقني بمستشفى تلمسان يواجه عدة صعوبات للتكفل بالمرضى المصابين باللوكيميا.

**الخلاصة:** سرطان الدم النخاعي الحاد، شذوذ خلوي، العلاج الكيميائي.