

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 285

LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Naoual MOURDI

Née le 06 Octobre 1992 à Salé

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Leucémie aiguë promyélocytaire – CIVD – t(15,17) – ATRA

JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العزيز الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie



Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale



Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L

Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtiham
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb

Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie

Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*

Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique

Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A

Allah

Tout puissant

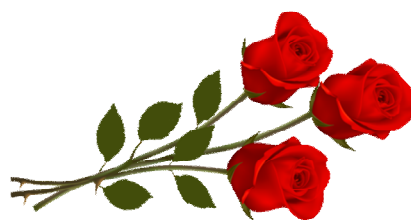
Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je Vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

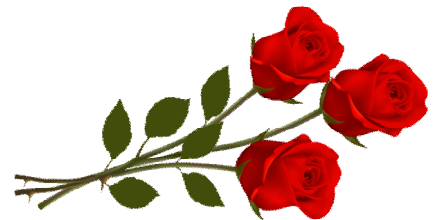
Pour Votre clémence et miséricorde





A ma très chère mère :
MINA BOUSSAFRA

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.





A mon très chère père:

ALI MOURDI

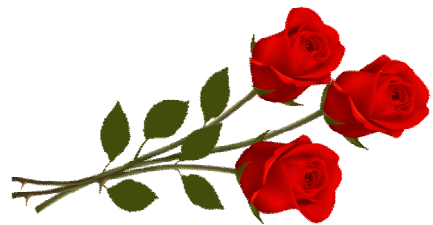
*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles
nesauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme
et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement
sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours
su m'apporter. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce*

*que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester
ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve,
t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.*





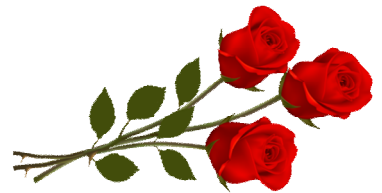
A l'âme de ma chère grande mère

FATNA MOURDI

je ne saurais exprimer mon grand chagrin en ton absence.

j'aurai aimé que tu sois présente ce jour, tu l'a toujours attendu .

que ce travail soit une prière pour le repos de ton âme.





A ma très chère sœur :

HAJIBA MOURDI

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je
porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec
tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

A mes très chers frères:

Karim Mourdi, Ismail Mourdi ,

Simohamed Mourdi

*je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand attachement
et ma profonde affection . je prie Dieu tout puissant de vous accorder
santé et longue vie pleine de joie , de bonheur et de réussite.*





A ma très chère cousine:
HASNAË SADKOU

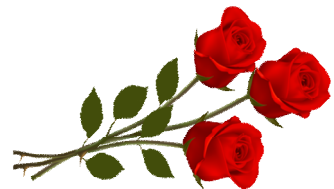
Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi, plus qu'une cousine mais une sœur et une amie sur qui je peux compter. Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A mes très chères amies :
SANAË AZITOUNE ET CHAIMAA NADIM

vous êtes pour moi mes sœurs que j'ai passé avec eux des bons moments inoubliables.

Merci pour votre présence, votre compréhension, votre patience et vos encouragements.

*J'ai le plaisir de dédier à chacun de vous ce modeste travail
Puisse Dieu vous combler de bonheur, de santé et de réussite.*





A toute ma famille

A tous mes amis

A tous ceux que j'ai omis de citer

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde sympathie

j'espère ne jamais les décevoir.





Remerciements :



*À notre Maître et Présidente de thèse,
Madame BENKIRANE SOUAD
Professeur d'hématologie biologique*

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce
jury de thèse et de juger ce travail.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, et d'avoir accepté
de passer cette épreuve avec moi.*

*Que ces quelques lignes puissent témoigner de mon respect
et ma vive reconnaissance.*





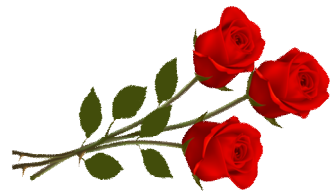
*À notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur AZLARAB MASRAR
Professeur d'hématologie biologique*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance,
pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de
diriger ce travail.*

Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux.

Nous espérons être dignes de votre confiance.

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de nos vifs
remerciements et de notre estime.*





*À notre Maître et Membre du Jury,
Madame NAZIH MONA
Professeur d'hématologie biologique*

*Vous me faites un immense plaisir en acceptant
de juger ma thèse.*

*Qu'elle me soit permis de témoigner à travers ces quelques
lignes mon admiration à la valeur de vos compétences, votre
rigueur ainsi que votre dynamisme qui demeurent
pour moi le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer
ma gratitude, et mes sincères respects.*





À notre Maître et Membre du Jury,

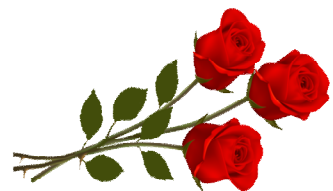
Monsieur DAMI ABDALLAH

Professeur de Biochimie

*Vous me faites honneur en acceptant de juger mon travail,
j'ai toujours été marqué par vos qualités humaines, votre
gentillesse, votre sympathie et vos compétences scientifiques.*

*Pour cela, je vous transmets mes sincères remerciements
ainsi que l'expression de mon admiration.*

*Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et
de mon respect.*





Illustrations:

LISTE DES ABREVIATION:

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AF	: Antifibrinolytique
AhR	: Aryle hydrocarboné
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AR	:Acide rétinoïque
ATO	:Trioxyde d'arsenic
ATRA	:Acide rétinoïque tout- <i>trans</i>
BCR	: Break cluster region
CBFB	: Core-binding factor, beta subunit
CD	: Cluster de différenciation
CEBPA	: CCAAT/enhancer-binding protein
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMF	: Cytométrie en flux
CP	:Cancer procoagulant
CR	:Rémission complète
EVI1	: Ecotropic viral integration site 1
FAB	: French-American-British
FICZ	: 6-Formylindolo (3, 2-b) carbazole
FLT3	: Fms-like tyrosine kinase 3
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

HAT	: Histone-acétyl-transférases
hCG	: Cathepsine G humaine
HDAC	: Histone dé-acétylase
HLA	: Human leukocyte antigen
hMRP8	: Macrophage-inhibiting factor related protein 8 humaine
HPC	: Progéniteurs hématopoïétiques humains purifiés
IL	: Interleukine
Inv(16)	: Inversion du chromosome 16
ITD	: Duplication interne en tandem
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LAP	Leucémie aiguë promyélocytaire
MLL	: Mixed lineage leukemia
MO	: Moelle osseuse
MPO	: Myéloperoxydase
MRD	: Multidrug resistance
MYH11	: Myosin, heavy chain 11
NBs	<i>Nuclear bodies</i>
N-CoR	Nuclear receptors corepressor
NPM1	: Nucléophosmine 1
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PLZF	: Promyelocytic leukemia zinc finger
PML	: Promyelocytic leukemia
POZ	: Domaine de dimérisation
PRO	: Motifs riche en proline;

PVT	: Thrombose veineuse portale
RARE	: Retinoic acid response element
RARα	: Récepteur à l'acide rétinoïque α
RING	: Domaine contenant des motifs en doigt de zinc;
rTM	: Thrombomoduline humaine recombinante
RUNX1	: Runt-related transcription factor 1
RUNX1T1	: Runt-related transcription factor 1; translocated to
SMD	: Syndrome myélodysplasique
SMP	: Syndrome Myéloprolifératif
SMRT	: Silencing ;ediqtor of retinoid qnd thyroid receptor
STAT5B	: Signal transducer and activator of transcription 5B
TAFI	: Thrombin activable fibrinolytic inhibitor
TF	: Facteur tissulaire
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
tPA	: Activateur tissulaire du plasminogène
TSA	: Trichostatine A
uPA	: Urokinase type plasminogen activator
WBC	: Numération des globules blancs

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau I :Classification FAB des LAM.....	4
Tableau II : Classification OMS 2008 des leucémies aiguës myéloïdes	5
Tableau III : Incidence, chronologie et distribution anatomique des principales thromboses dans l'APL.....	33
tableau IV :FLT3-ITD dans APL: résultat et caractéristiques cliniques associées telles que rapportées dans la littérature.	41
Tableau V : Les caractéristiques des patients CD56 positifs et CD56 négatifs.....	43
Tableau VI : Dose cumulative conseillée des différentes anthracyclines.....	55
Tableau VII :Les essais prospectifs de l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP).....	59
Tableau VIII : signification pronostic du type de l'isoforme PML/ RAR	69

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Représentation de la translocation réciproque équilibrée t(15;17)(q24;q21) spécifique des LAP mettant en contact les gènes PML et RAR α (14)	9
Figure 2: Représentation schématique des trois transcrits de PML-RAR α	10
Figure 3: Répression et activation de la transcription des gènes cibles des rétinoïdes.).....	13
Figure 4: genèse et dimérisation de la protéine de fusion PML/RAR α	16
Figure 5 : Métabolisme de l'acide tout transrétinoïque (31)	17
Figure 6 : La fonction hémostatique altérée dans la leucémie promyélocytaire aiguë.	25
Figure 7 : Tomodensitométrie cérébrale en coupe horizontale : hématomes intra-parenchymateux multiples chez un patient atteint de LAP(64).	29
Figure 8: Hématome palpébral bilatéral	30
Figure 9 : Macrocheilie inférieure révélant une leucémie aiguë promyélocytaire.....	31
Figure 10 : Blaste contenant des corps d'Auer en fagots caractéristiques de la LAP.(1).....	36
Figure 11: Un polynucléaire neutrophile et deux blastes en “ aile de papillon ” de LAM3 variante	37
Figure 12 : Promyélocytes anormaux .A Sang.B moelle.x1000	37
Figure 13 : Représentation des différents partenaires de RAR α dans les LAP.....	39
Figure 14 : L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) sur la moelle d'un patient LAP.....	44
Figure 15: Blastes à différenciation monocyttaire dans la LAM monoblastique.....	47
Figure 16 : Répression de la transcription par les protéines chimères X/RAR en présence de doses physiologiques d'hormones et mécanisme des effets thérapeutiques de l'AR et des inhibiteurs d'HDAC.	52
Figure 17 : Implication des corps nucléaires dans la leucémogénèse	57
Figure 18 : Modèle d'action des différents agents thérapeutiques.....	67

SOMMAIRE:

I. INTRODUCTION:	2
II. EPIDEMIOLOGIE:	7
III. BASES MOLECULAIRE DE LA LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE:	9
A. Variants moléculaires de PML_RAR α :	10
B. RAR α et la granulopoïèse normale :	11
C. Rôle de PML.....	13
D. Mécanismes de pathogenèse de PML_RAR α :	14
E. La protéine PML-RAR α est-elle suffisante pour induire une LAP ?	18
IV. PATHOGENESE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIE A LA LAP :	21
A. Coagulation intravasculaire disséminée :	21
B. Hypercoagulabilité :	21
C. Le Cancer procoagulant CP :	22
D. Fibrinolyse :	23
E. Annexine A2 :	24
F. Les cytokines.....	24
V. DIAGNOSTIC D'UNE LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE:	27
A. Sur le plan Clinique:	27
B. Sur le plan biologique :	34
1) Un tableau pancytopénique ou hyperleucocytaire :	34
2) Sur le plan cytologique :	34
3) Sur le plan cytogénétique:	38
4) Sur le plan moléculaire :	40
5) Sur le plan immunophénotypique:	42

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	46
A. Dans la forme typique :	46
B. Dans la forme hypogranulaire et hyperleucocytaire :	46
VII. LES ATTITUDES THERAPEUTIQUES :	49
A. Le traitement d'induction:	50
1) L'acide tout-transrétinoïque (ATRA):	51
a) Mécanisme d'action:	51
b) Effets secondaires:	53
2) Les anthracyclines:	54
3) L'arsenic:	55
4) Combinaison de thérapeutique:	58
B. Traitement de consolidation:	60
C. Traitement d'entretien:	61
D. Traitement de la LAP récidivante ou réfractaire :	61
E. Les autres stratégies thérapeutiques:	63
1) Un triple composé d'ATRA-FICZ et anti-CD44 :	63
2) L'association AR/inhibiteurs d'HDAC, une thérapie plus efficace ?	65
3) Les agonistes de RXR et de la PKA : mise en évidence d'une nouvelle voie de différenciation indépendante de RAR :	66
VIII.SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE MINIMALE MRD:	69
IX. PRONOSTIC :	72
CONCLUSION	73
RESUMES	77
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	81



Introduction

I. INTRODUCTION:

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) correspond à la LAM 3 de la classification FAB (**tableau I**), et font partie des leucémies à anomalies cytogénétiques récurrentes de bon pronostic selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (**tableau II**). Elle constitue, par sa gravité précoce et sa prise en charge spécifique, une des rares véritables urgences en hématologie (1).

Les LAP correspondent à un ensemble de LAM dont la caractéristique principale est l'accumulation, dans la moelle osseuse, de blastes bloqués dans leur processus de différenciation au stade promyélocytaire. Historiquement, les premières LAP ont été décrites en 1957 chez trois patients suédois par Hillestad. Celui-ci considérait cette entité comme la forme de LAM la plus agressive, associant l'envahissement sanguin par des promyélocytes et une prédisposition à des saignements sévères (2).

la gravité de la leucémie aiguë promyélocytaire est très précoce ; cette gravité réside dans l'apparition d'un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) avec un risque important de mortalité rapide par hémorragie. Les patients qui en sont atteints présentent également un risque élevé de thrombose. Pourtant, il s'agit de la LAM qui a le meilleur pronostic quel que soit l'âge du patient, si une prise en charge rapide et appropriée est initiée (1).

La LAP est caractérisée par l'existence, dans plus de 95% des cas, de la translocation chromosomique réciproque et équilibrée $t(15;17)(q24;q21)$ conduisant à la juxtaposition du gène promyelocytic leukemia (*PML*), situé sur le chromosome 15, en 15q24.1, et du gène du récepteur α de l'acide rétinoïque (*RAR α*) situé sur le chromosome 17, en 17q21.2 (3-4) Ce gène chimérique code la protéine de fusion PML-RAR α aux propriétés oncogéniques multiples.

La possibilité, pour l'instant unique, de moduler le phénotype des cellules cancéreuses par des agents non génotoxiques comme l'acide rétinoïque tout-trans (ATRA) et le trioxyde d'arsenic (ATO) qui ciblent tous deux le produit de la translocation, ouvre des perspectives de traitements ciblés et rationnels du cancer (5).

Le but de notre travail est de bien comprendre la pathogénèse de la LAP en montrant si la protéine de fusion PML-RAR α est-elle seule suffisante pour induire cette pathologie et la pathogénèse de la CIVD associée à cette pathologie ,comprendre ses aspects cliniques ,ses nouvelles modes de révélation ,ses aspects biologiques , les attitudes thérapeutiques ciblées en montrant les nouvelles stratégies recommandées, et en fin la méthode de surveillance de cette pathologie et son pronostic .

Tableau I :Classification FAB des LAM(6-7)

Type FAB	Nom Commun	% LAM	% de blastes MO	Caractéristiques cytologiques	MPO	Particularités
M0	LAM sans différenciation	2%	>90%	Myéloblastes indifférencié	-	
M1	LAM peu différenciée	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles	+	
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++	t(8 ;21) :40%
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hyper-granuleux avec corps d'Auer en fagots	+++	t(15 ;17) :98%
M4	LA myélo-monocytaire	15%	20-80%	Monocytose sanguine>5G/L ou médullaire>20% LAM4éo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+	inv(16) ou t(16 ;16) :80%
M5	LA monoblastique	15%	>20%	Cellules monocytaires>80% dans la moelle - LAM 5a : monoblastes - LAM 5b : promonocyte	+/-	11q23 :20%
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	> 50% d'érythroblastes	+	
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	-	

Tableau II: Classification OMS 2008 des leucémies aiguës myéloïdes (8)

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>		
	LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>		
	LAM avec t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>		
	LAM avec t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-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 mégacaryoblastique avec t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>		
Entité provisoire: LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou <i>CEBPA</i>			
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	LAM secondaire à un SMD ou un SMD/SMP		
	LAM présentant une dysplasie sur au moins 2 lignées		
	LAM avec anomalies cytogénétiques classiquement observées dans les SMD	Anomalies déséquilibrées	Anomalies équilibrées
		del(7q) ou -7 del(5q) ou -5 i(17q) ou t(17p) del(13q) ou -13 del(11q) del(12p) ou t(12p) del(9q) idic(X)(q13)	t(11;16)(q23;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.1) t(2;11)(p21;q23) t(6;9)(p23;q34) inv(3)(q21q26.2)
		caryotype complexe (≥ 3 anomalies) impliquant au moins une des anomalies sus-mentionnées	
LAM induites par un traitement			
LAM sans spécificité particulière	LAM avec différenciation minime (LAM0)		
	LAM sans maturation (LAM1)		
	LAM avec maturation (LAM2)		
	Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4)		
	Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire (LAM5a et 5b)		
	Leucémie aiguë érythroblastique (LAM6)		
	Leucémie érythroblastique pure (LAM6a)		
	Erythroleucémie, érythroïde/myéloïde (LAM6b)		
	Leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7)		
	Leucémie aiguë à basophiles		
Panmyélose aiguë avec myélofibrose			
Sarcome granulocytaire			
Myéproliférations des trisomies 21 constitutionnelles	Myélopoïèse transitoirement anormale		
	LAM associée aux trisomies 21 constitutionnelles		
Leucémie aiguë à cellules dendritiques plasmocytoïdes			



Epidémiologie

II. EPIDEMIOLOGIE:

Bien que l'incidence réelle de LAP reste inconnue ,il s'agit d'une hémopathie relativement rare et même très rare chez les enfants de moins de 10 ans. Son incidence augmente pendant l'adolescence pour atteindre un plateau à l'âge de 60 ans .Cette épidémiologie est en contraste avec les autres LAM dont les incidences augmentent de façon exponentielle après 55 ans(1). Les patients sont souvent jeunes, de sexe féminin(9) Des données de la littérature suggèrent que les LAP peuvent être secondaires à certaines chimiothérapies (en particulier, les drogues ciblant la topoisomérase et à la radiothérapie (1).

Il semble exister une plus grande fréquence des LAP dans les pays du Sud de l'Europe et en cas de surpoids (9) .Elle représentent environ 10% des LAM et son incidence serait de 150 à 300 cas par an en France (1) et de 600 à 800 cas aux États-Unis (9).

*Bases moléculaire
de la leucémie aiguë
promyélocytaire*

III. BASES MOLECULAIRE DE LA LEUCEMIE AIGUË PROMYELOCYTAIRE:

En 1977, Rowley et collègues ont identifié la translocation réciproque équilibrée $t(15;17)$ comme le marqueur caryotypique de la LAP (10) (**figure 1**), et c'est au début des années 1990 qu'a été découverte l'implication de la fusion entre le gène $RAR\alpha$ sur le chromosome 17 et le gène initialement inconnu nommé PML (promyelocytic leukemia) sur le chromosome 15 (11). Depuis, d'autres translocations impliquant toutes $RAR\alpha$ ont été décrites (voir diagnostic cytogénétique), indiquant que l'anomalie de $RAR\alpha$ est à l'origine de la pathogenèse de la LAP. La $t(15;17)$ étant retrouvée dans la très grande majorité des cas, nous décrirons ici les mécanismes oncogénétiques aboutissant à la survenue d'une LAP liés à cette translocation (12-13).

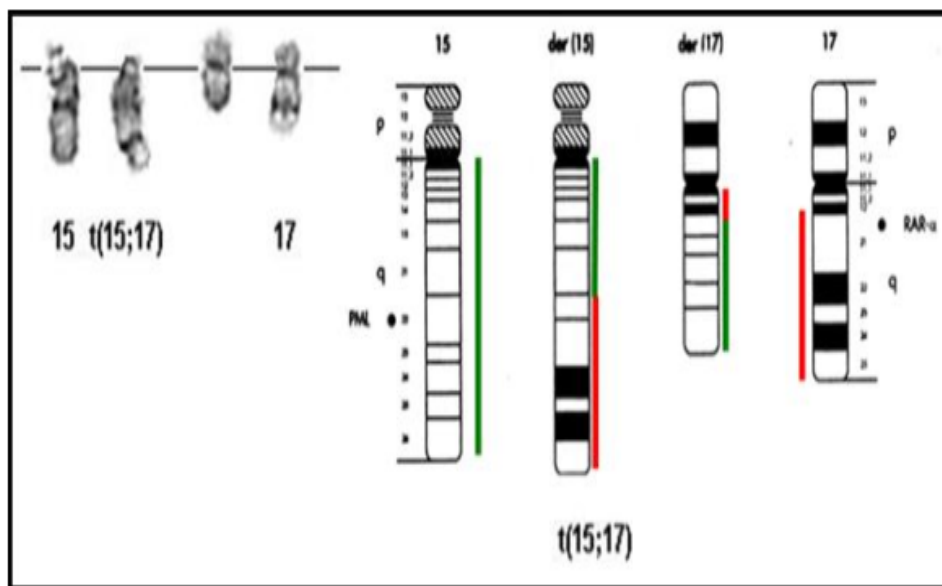


Figure 1: Représentation de la translocation réciproque équilibrée $t(15;17)(q24;q21)$ spécifique des LAP mettant en contact les gènes PML et $RAR\alpha$ (14)

A. Variants moléculaires de PML-RAR α :

Trois formes moléculaires sont distinguées en fonction de la localisation du point de cassure dans le gène PML sur le chromosome 15 (**figure 2**). Si le point de cassure survient au niveau du sixième intron (55% des cas), le transcrit de fusion sera du type BCR1 (breaking cluster region 1). Le type BCR2, plus rare (5%), est défini par une cassure localisée au sein du 6^{ème} exon. Ces 2 types, de taille très proche, ne sont pas distingués actuellement par les techniques de biologie moléculaire utilisées en routine. Le type BCR3, retrouvé dans environ 40% des cas et associé à la forme morphologique variante (12) correspond à un transcrit de fusion plus court, avec un point de cassure plus en 5' du gène PML, au niveau du 3^{ème} intron. Ces trois formes moléculaires aboutissent toutes à la formation d'un transcrit de fusion et d'une protéine chimérique PML-RAR α . Le point de cassure sur le chromosome 17 est unique, au niveau du 2^{ème} intron du gène RAR α .

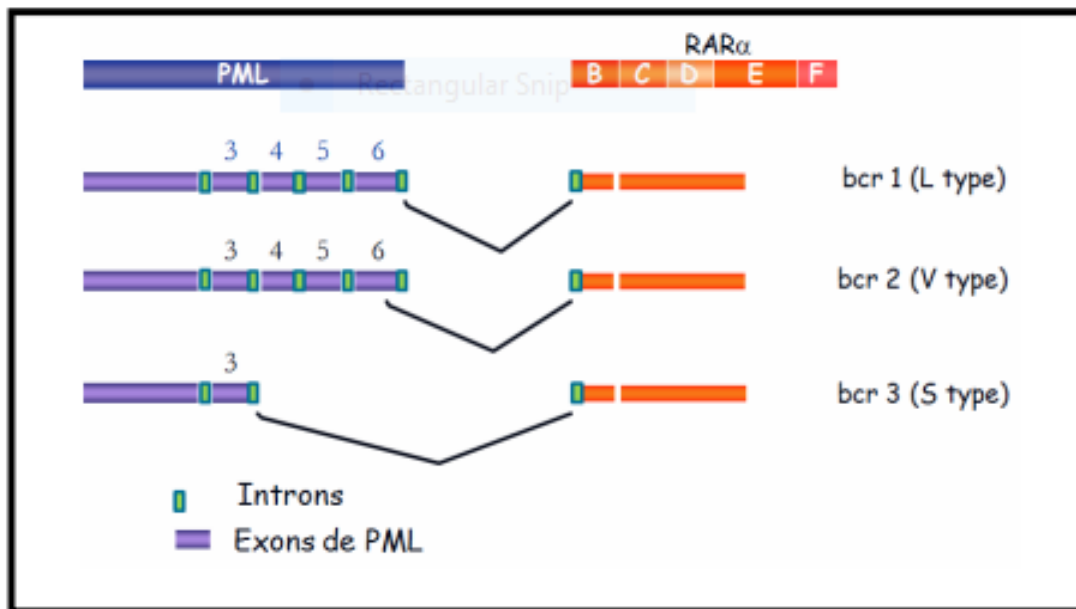


Figure 2: Représentation schématique des trois transcrits de PML-RAR α . (15)

B.RAR α et la granulopoïèse normale :

L'acide rétinoïque (AR) et son récepteur α (RAR α) jouent un rôle important dans le développement de la lignée myéloïde. Bien que cette voie ne soit pas cruciale dans la granulopoïèse, comme le montre les données issues des souris knock-out pour le gène RAR α qui présentent un taux de polynucléaires normal, elle joue cependant un rôle dans la modulation/régulation de ce processus (16).

L'AR est un métabolite de la vitamine A dont l'activité biologique est médiée par liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques. Deux familles de récepteurs de l'acide rétinoïque ont été décrites : les RAR proprement dits, dont les ligands sont indifféremment les AR tout-trans ou 9-cis, et les RXR qui ne lient que l'AR 9-cis (17) . Chaque famille comprend trois membres pour lesquels codent des gènes différents, α , β et γ très bien conservés au cours de l'évolution. La multiplicité de ces récepteurs explique probablement la diversité des effets biologiques des rétinoïdes ; il est cependant encore difficile d'attribuer une fonction précise à l'un d'entre eux.

Un certain nombre de travaux suggère que RAR α pourrait être impliqué dans la différenciation cellulaire. Les lignées en culture, telles que la lignée de tératocarcinome murin F9 ou myéloïde humaine HL60, ont la capacité de se différencier en présence d'AR. Des mutants devenus résistants au traitement ont été isolés pour chaque lignée et il s'est avéré que ces mutants contiennent toujours un RAR α altéré (18-19). Par ailleurs, l'introduction d'un RAR α natif par transfection ou par infection rétrovirale dans chacune de ces lignées est capable de restaurer la sensibilité à l'AR (20-21) . Enfin , l'expression d'un

mutant RAR α dominant négatif - c'est-à-dire capable d ' inhiber la fonction du récepteur normal , dans des cellules de moelle murines bloque la différenciation granulocytaire au stade promyélocytaire (22) .

Ces récepteurs forment des hétérodimères (RAR/RXR) se liant à des motifs d'ADN nommés RAREs (retinoïc acid-response elements) localisés dans la région promotrice des gènes cibles de la voie de l'AR. Mais également avec les récepteurs des hormones thyroïdienne (23) et récepteur de la vitamine D (24) pour certains mécanismes de régulation.

En l'absence de ligand, ces hétérodimères sont capables de lier les séquences RAREs avec une forte affinité et exercent une activité répressive sur la transcription des gènes. Cette répression fait appel aux co-répresseurs N-CoR et SMRT qui recrutent des complexes histone désacétylases (HDAC) entraînant une déacétylation des histones et une condensation de la chromatine. (5) La chromatine, dans cette configuration, est inaccessible à la machinerie transcriptionnelle, il en résulte donc une répression des gènes cibles.

La liaison de l'AR à son récepteur RAR α induit un changement conformationnel de RAR α permettant la dissociation du complexe co-répresseur et le recrutement de co-activateurs tels que SRC-1 ou CBP. Ceux-ci vont à leur tour recruter des complexes d'histone-acétyl-transférases (HAT) qui entraînent une acétylation des histones et donc une décondensation de la chromatine.(5) Ce relâchement chromatinien permet au complexe d'initiation de la transcription d'accéder à l'ADN et donc d'activer l'expression des gènes nécessaires à la différenciation granuleuse. **(Figure 3)**

RAR α donc une fonction double : non lié, il apparaît comme un régulateur négatif de la maturation myéloïde alors que lié, il stimule cette différenciation.

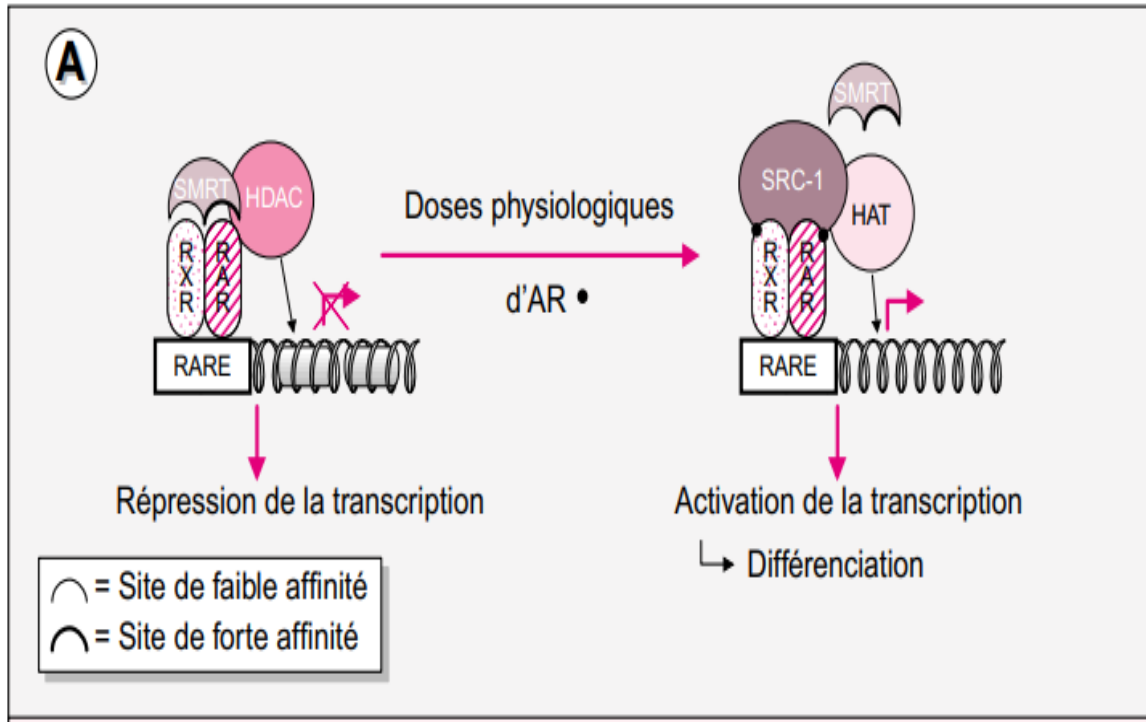


Figure 3: Répression et activation de la transcription des gènes cibles des rétinoïdes.(5)

C. Rôle de PML

Le gène PML, exprimé de façon ubiquitaire, code pour une protéine localisée au sein de domaines nucléaires nommés « corps nucléaires » (*PML-nuclear bodies*, NBs), ND10 (*nuclear domain 10*) ou PODs (*PML oncogenic domains*) (25). Ces NBs sont au nombre de 10 à 30 par noyau. Ils sont composés de plus de trente protéines ayant des fonctions cellulaires diverses. PML est essentiel à la formation de ces NBs comme le montrent la désorganisation des corps nucléaires dans les cellules PML^{-/-} et en présence de la protéine de fusion PML- RAR (26).

Les fonctions précises de PML ne sont pas encore entièrement claires. L'étude des souris knock-out PML^{-/-} et de son hyperexpression dans des lignées cellulaires d'origine diverses a permis d'impliquer PML dans plusieurs processus cellulaires incluant l'apoptose, la croissance cellulaire, la suppression de tumeur, la régulation transcriptionnelle, la stabilité génomique et la réponse aux infections virales (27). PML a un rôle de suppresseur de tumeur comme l'indique la susceptibilité accrue des souris PML^{-/-} au développement de tumeurs après exposition à des carcinogènes (28). Cette activité s'exerce à plusieurs niveaux, par contrôle de la croissance cellulaire, de la survie cellulaire et de la stabilité génomique. L'hyperexpression de PML induit un arrêt de croissance de toutes les lignées testées, et les cellules PML^{-/-} en culture ont une croissance plus élevée que les cellules normales, indiquant un rôle d'inhibition du cycle cellulaire (29). PML est également un facteur pro-apoptotique.

D. Mécanismes de pathogenèse de PML_RAR α :

La t(15 ;17) génère 2 protéines de fusion PML-RAR et RAR-PML, mais c'est l'isoforme PML-RAR qui contribue majoritairement à la pathogenèse de la LAP. Cette protéine de fusion conserve les domaines principaux de chacune des 2 protéines : la portion RAR α reste capable de lier l'ADN et de s'hétérodimériser avec RXR. Cependant, contrairement à RAR PML-RAR peut également lier les séquences RAREs sous forme d'homodimères (**figure 4**). En conséquence, la liaison des homodimères PML-RAR et des hétérodimères PML-RAR RXR aux séquences RAREs, a un effet dominant-négatif sur la protéine RARsauvage. En l'absence de ligand, PML-RAR réprime la transcription plus fortement que RAR α

sauvage car elle s'associe aux co-répresseurs de façon plus étroite, et des taux physiologiques d'AR (10^{-9} - 10^{-8} M) ne sont pas capables de les dissocier. De plus, la répression transcriptionnelle est accrue par une méthylation aberrante de l'ADN, liée au recrutement d'ADN méthyltransférases par la protéine de fusion (30). D'autre part, la formation d'hétérodimères PML-RAR α /RXR provoque une séquestration de RXR qui ne peut interférer avec d'autres récepteurs nucléaires d'hormone comme le récepteur aux hormones thyroïdiennes qui requiert l'association aux RXR pour lier l'ADN. Enfin, PML-RAR se lie à PML, ce qui entraîne la fragmentation des corps nucléaires et donc la délocalisation de PML et des autres composants des NBs.

Le traitement par l'ATRA à des concentrations pharmacologiques (10^{-7} - 10^{-6} M) agit selon deux modes d'action : premièrement, il induit une dissociation des co-répresseurs, conduisant à l'activation des gènes cibles et donc à la poursuite de la différenciation des promyélocytes. Deuxièmement, l'ATRA induit la dégradation de PML-RAR α) qui devient incapable de lier PML, ce qui permet la reformation des corps nucléaires. De plus, cette dégradation induit le relargage de RXR qui est alors libre d'interagir avec la protéine RAR sauvage et les autres récepteurs d'hormone nucléaires. **(Figure 5)**

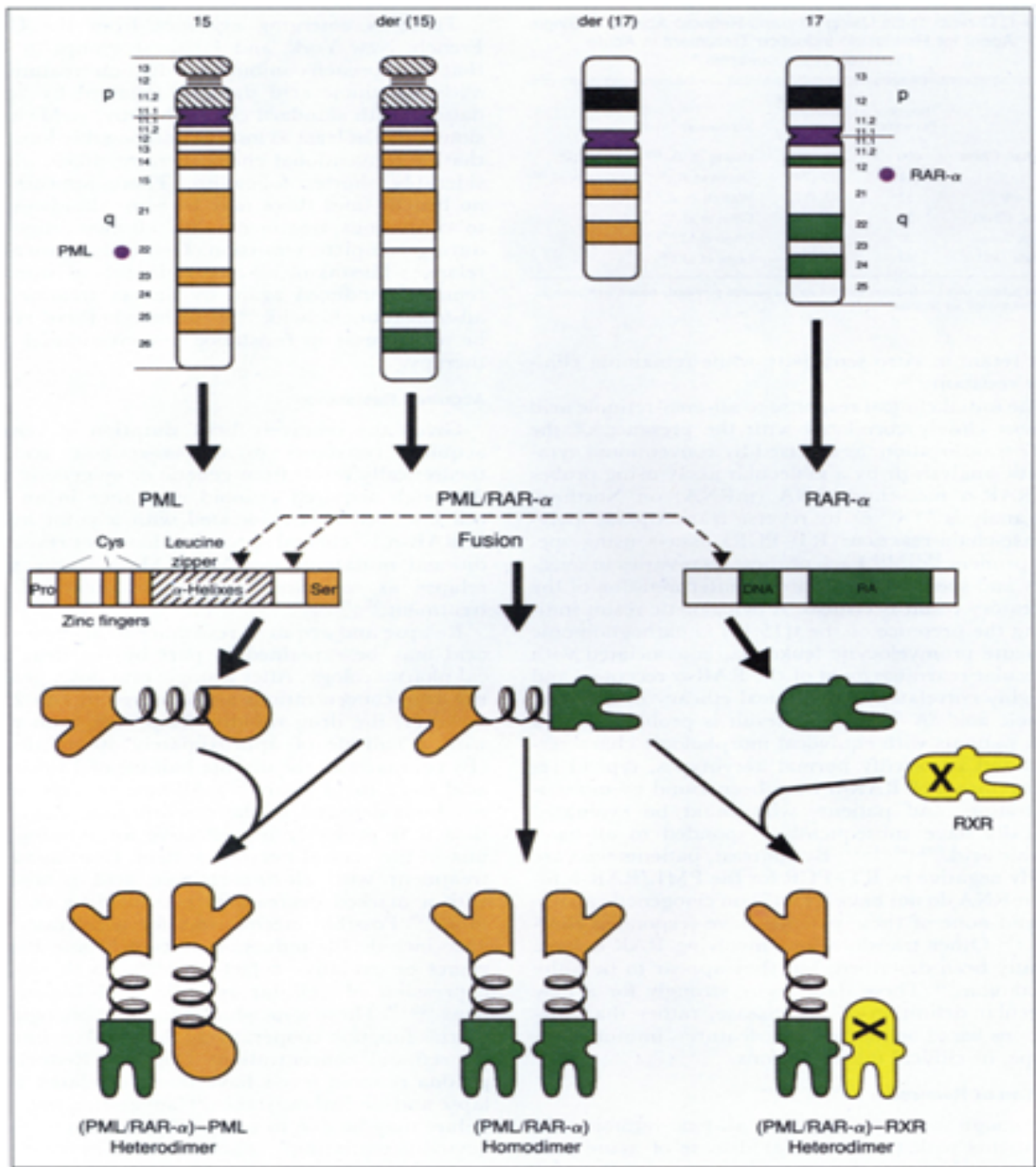


Figure 4: genèse et dimérisation de la protéine de fusion PML/RAR α (31)

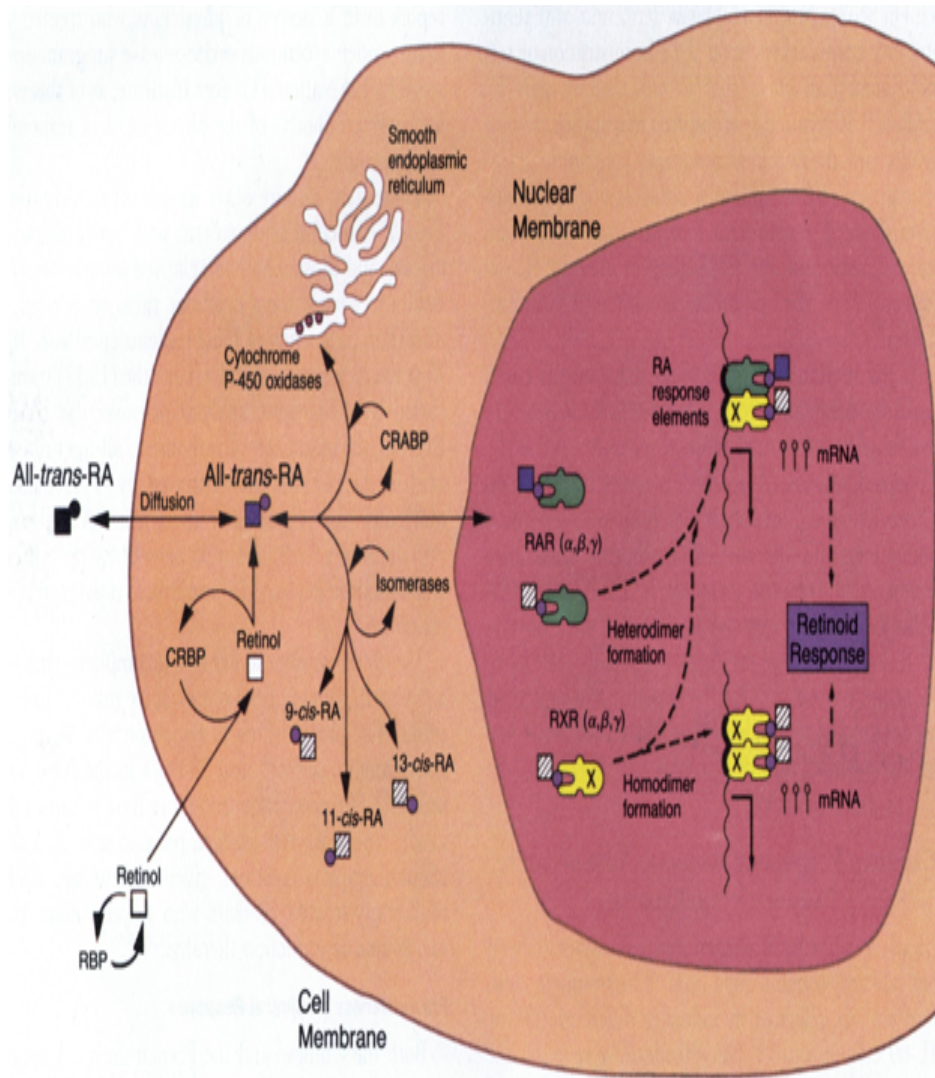


Figure 5 : Métabolisme de l'acide tout transretinoïque (31)

E. La protéine PML-RAR α est-elle suffisante pour induire une LAP ?

Les études sur lignées cellulaires et les modèles in vivo ont déterminé l'importance de la protéine de fusion PML-RAR dans la pathogenèse des LAP. L'expression de PML-RAR dans la lignée promonocytaire U937 lui fait perdre sa capacité de différenciation à différents stimuli et entraîne une croissance cellulaire accrue liée à une inhibition de l'apoptose (32). La transduction de progéniteurs hématopoïétiques humains purifiés (HPC) par des vecteurs rétroviraux codant pour PML-RAR induit le développement d'un phénotype de LAP. Une différenciation rapide en promyélocytes suivie d'un arrêt de maturation aboli par l'AR est observée dans ce modèle, ainsi qu'un engagement préférentiel dans la différenciation granuleuse indépendant de tout stimulus par un facteur de croissance hématopoïétique. Ces observations montrent que PML-RAR est directement impliqué dans le stade de différenciation des cellules leucémiques (33).

Cependant, l'étude des modèles de souris transgéniques montre que PML-RAR est nécessaire mais insuffisant pour le développement d'une LAP. Grisolan et collègues (34) ont utilisé des souris exprimant PML-RAR α sous le contrôle de séquences régulatrices du gène de la cathepsine G humaine (hCG) exprimée dans les promyélocytes. Ces souris transgéniques présentent une altération de la maturation granuleuse (accumulation de précurseurs myéloïdes) mais seulement 30% d'entre-elles développent une LAP et ce, après une longue période de latence. De même, la granulopoïèse est altérée chez les souris exprimant PML-RAR sous le contrôle du promoteur de la

hMRP8 (macrophage-inhibiting factor related protein 8 humaine) (35) ou CD11b (36) mais celles-ci ne développent une LAP que rarement (10-30%) et après plusieurs mois d'évolution (6-12 mois). La pénétrance incomplète ainsi que la longue période de latence observée dans ces souris transgéniques PML-RAR α suggèrent que PML- RAR α est clairement requis mais n'est pas suffisant pour provoquer une LAP : des évènements génétiques additionnels doivent survenir.

Un modèle murin récent de LAP basé sur la transduction par un vecteur rétroviral de progéniteurs hématopoïétiques murins lin- purifiés renforce l'hypothèse de la nécessité de deux évènements oncogéniques (37). En effet, ces cellules montrent des capacités prolifératives augmentées et des anomalies de différenciation terminale in vitro. L'inoculation de ces cellules dans des souris syngéniques irradiées provoque le développement de LAP sensibles à l'ATRA avec une forte fréquence (>80%) et une courte période de latence (4 mois). L'absence d'anomalie évidente à l'état préleucémique, ajoutée à la monoclonalité ou l'oligoclonalité des blastes leucémiques chez ces souris est en faveur de la nécessité de lésions génétiques additionnelles. La pénétrance accrue du phénotype leucémique dans les souris transgéniques en présence du produit de fusion réciproque RAR α -PML (38), de duplication de FLT3 (FLT3-ITD) (39) ou de l'hyperexpression de bcl2 (40) conforte cette hypothèse.

*Pathogénèse de la
coagulopathie associé
à la LAP :*

IV. PATHOGENESE DE LA COAGULOPATHIE ASSOCIE A LA LAP :

A. Coagulation intravasculaire disséminée :

La coagulopathie de la LAP est similaire à celle de la CIVD classique. La CIVD classique est une combinaison de deux processus: lésion endothéliale et hypercoagulabilité avec une activation du système de coagulation. De plus, il y a une réponse secondaire dans le système fibrinolytique. En conséquence, des marqueurs élevés de la coagulation et de la fibrinolyse sont présents (41-43). Les plaquettes et les facteurs de coagulation sont tous les deux consommés, entraînant la formation de thrombus, l'hypoperfusion tissulaire et, en conséquence du processus de la consommation, une hémorragie (44). Dans le cas de LAP, la coagulopathie diffère du CIVD classique par conservation des taux de protéine C et l'antithrombine III (45).

B. Hypercoagulabilité :

Les cellules leucémiques isolées du sang périphérique et de la moelle osseuse chez des patients atteints de LAP, ainsi que la lignée cellulaire LAP humaine NB4, expriment des procoagulants incluant le facteur tissulaire (FT) et le cancer procoagulant (CP) (46). Le FT est une glycoprotéine membranaire qui joue le rôle de récepteur du facteur VII et de site d'activation du facteur VII en facteur VIIa. L'activité du complexe facteur VIIa-TF peut être inhibée par l'inhibiteur de la voie FT d'une manière dépendante du facteur Xa. Le FT est l'initiateur physiologique de la

coagulation dans les tissus normaux, et également un activateur cellulaire important du système de coagulation dans la maladie maligne. L'activité procoagulante de FT sur la surface cellulaire est en grande partie dormante (appelée «TF»). Cryptage ') jusqu'à l'activation par les phospholipides, comme lorsque les altérations de la membrane plasmique se produisent. Lorsque la mort cellulaire ou l'apoptose survient, le phospholipide de la membrane interne, la phosphatidylsérine, est extériorisé, conduisant à l'assemblage du premier complexe de coagulation, FT-facteur VIIa, initiant ainsi la cascade de la coagulation. Les mesures in vitro ont révélé que la quantité de thrombine produite est directement proportionnelle au degré d'apoptose (47) dans les lignées cellulaires humaines normales et malignes, y compris la lignée LAP humaine NB4.

Puisque le taux de mort cellulaire est le plus élevé pendant le renouvellement rapide des cellules leucémiques, (la chimiothérapie ou la radiothérapie), la génération de thrombine et le risque thrombotique augmentent de façon correspondante. En outre, le FT dormant peut également être activé par une peroxydation lipidique, par exemple lorsque des radicaux libres d'oxygène sont générés pendant une chimiothérapie ou une radiothérapie.

C. Le Cancer procoagulant CP :

Le CP est une cystéine protéinase isolée en 1975, active le facteur X sans la participation du facteur VII, provoquant ainsi une thrombose (48). En 1988, Falanga et ses collaborateurs ont démontré que le CP existe sur les tumeurs solides et également dans les cellules leucémiques et se trouve à des niveaux plus élevés chez les patients avec LAP (49). Donc il est aussi un autre déclencheur potentiel de la coagulopathie observée en LAP.

D. Fibrinolyse :

La fibrinolyse joue un rôle important dans la LAP (48). Le Sang de patients avec LAP montre des preuves de CIVD et de fibrinolyse. Cela se manifeste par une diminution du fibrinogène, une augmentation des produits de dégradation de la fibrine (D-dimères, fibrinopeptide A, fragment de prothrombine 1p2 et complexe thrombine-antithrombine), augmentation du tPA et de l'uPA (49), diminution de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI-1) (50) et a2-antiplasmin (51). La diminution de l'a2-antiplasmin est due à son inhibition par élastases leucocytaires (52). L'augmentation de la fibrinolyse a été initialement attribuée à CIVD. Cependant, des observations plus récentes suggèrent le contraire. Des études in vitro (53) ont révélé que des cellules fraîchement isolées de La moelle osseuse des patients porteurs de cellules LAP et NB4 exprimait à la fois l'uPA et le tPA. LA Différenciation des cellules NB4 en utilisant ATRA a entraîné rapidement une augmentation de l'expression de l'uPA (54), mais pas de tPA. Cependant, lorsque les cellules se différencient, elles entraînent une expression de CD11b, le récepteur uPA sur la surface cellulaire. Cette augmentation de l'activité fibrinolytique est contrebalancée par la régulation positive des inhibiteurs PAI-1 et PAI-2. En outre, l'augmentation antérieure de l'uPA est régularisée à la baisse et revient à son niveau de référence de 48 h.

E. Annexine A2 :

L'annexine A2 est augmentée dans les promyélocytes LAP et les cellules NB4. C'est un récepteur de surface cellulaire qui lie à la fois le plasminogène et le Tpa .Comme un résultat, la génération de plasmine est amplifiée en LAP. De plus, l'annexine A2 est constitutivement très exprimé dans les cellules endothéliales microvasculaires dans le cerveau humain et rongeur. La génération de Plasmine in vitro sur l'addition de tPA aux cellules endothéliales microvasculaires a été trouvé beaucoup plus élevée dans ceux dérivé du cerveau que ceux dérivés du reste du corps. Cela peut expliquer pourquoi l'incidence de l'hémorragie dans l'APL est plus élevée dans le cerveau que dans d'autres parties du corps. (42)

F. Les cytokines

Diverses cytokines jouent un rôle important dans la coagulopathie de l'LAP. La libération de cytokines à partir de promyélocytes leucémiques peut également entraîner la coagulopathie en LAP. Les cellules leucémiques sécrètent diverses cytokines, y compris l'interleukine (IL) -1 et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNFa) .Cependant, ils peuvent résulter de l'action du FT activé, puisque la formation du complexe TF-VII conduit à une signalisation intracellulaire via des récepteurs activés par la protéase pour signaler la transcription génique du b-FGF, de l'IL-1 et de l'IL-8. .IL-6, IL-8 et TNFa sont sécrétés par des cellules LAP subissant une différenciation par ATRA. Certaines de ces cytokines, en particulier l'IL-1b et TNFa augmentent l'apoptose. Ces cytokines peuvent induire une régulation positive du FT sur les cellules endothéliales. (65)

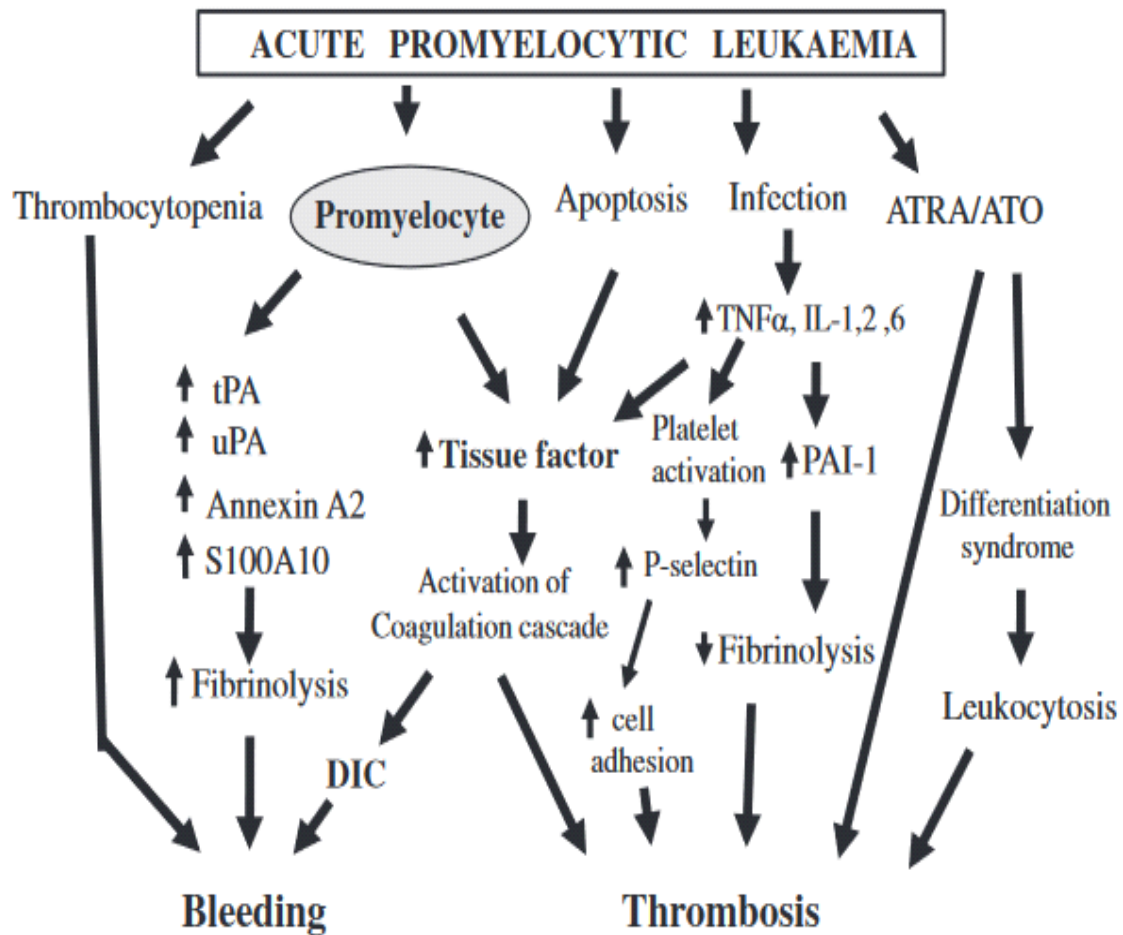


Figure 6 : La fonction hémostatique altérée dans la leucémie promyélocytaire aiguë. (42)

*Diagnostic d'une leucémie
aiguë promyélocytaire*

V. DIAGNOSTIC D'UNE LEUCEMIE AIGUË

PROMYELOCYTAIRE:

A. Sur le plan Clinique:

Les signes cliniques pouvant être mis en évidence chez les patients atteints de LAP, sont identiques à ceux pouvant être retrouvés chez les patients atteints d'autres LAM, surtout les signes d'insuffisance médullaire qui associent à des degrés divers : un syndrome anémique (asthénie, pâleur, dyspnée, tachycardie), un syndrome infectieux (fièvre isolée ou associée à un point d'appel clinique (pneumopathie, angine, infection des tissus mous)) ;et un syndrome hémorragique sévère .

L'accumulation de blastes dans d'autres organes, la leucostase et l'envahissement neuroméningé sont rares dans les LAP. Il faut cependant noter que dans ces leucémies existe souvent au diagnostic un syndrome hémorragique diffus sévère, attribué par le Professeur Jean Bernard, en 1959, à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à une hyperfibrinolyse (55). L'association de la LAP avec CIVD est bien connue depuis la description des premiers cas dans les années 1940 (56).

L'hémorragie est la complication la plus fréquente et aussi la principale cause de décès lors de la phase d'induction de la LAP. La plupart des accidents hémorragiques surviennent au diagnostic et dans 65—80 % sont de localisations intracrâniennes (59-60) (**figure 7**) mais aussi dans le tractus gastro-intestinal et les poumons (61-62).

L'atteinte oculaire n'est pas rare dans les leucémies aiguës, ayant été signalée dans presque 90 % des patients et surtout dans leurs variantes lymphoblastiques mais aussi dans les LAP.

La rétine est plus communément touchée que les autres tissus oculaires (63).une autre localisation peu habituelle d'un syndrome hémorragique a été retrouvé : c'est les hématomes palpébraux (**figure 8**), qui doivent être reconnue rapidement car tout retard diagnostique engage la pronostic vital . la présence d'hématomes palpébraux isolés comme mode de révélation d'une LAP n'a jamais était rapportée et leur descriptions s'inscrit généralement dans un tableau d'hémorragie généralisée. (56)

Les facteurs de risque de complications hémorragiques ont été identifiés: Ils comprennent une hyperleucocytose (plus de $10 \times 10^9 / l$), nombre élevé de blastes périphériques (plus de $30 \times 10^9 / l$), âge plus de 60 ans, altération de la fonction rénale et augmentation de la fibrinolyse reflété par hypofibrinogénémie ($< 100 \text{ mg} / \text{dl}$). Une thrombocytopénie sévère est généralement considérée comme un risque hémorragique, bien que dans une série, la numération plaquettaire ne soit pas corrélée avec l'incidence des hémorragies (42).

La macrochéilie présente aussi une mode de révélation stomatologique rare et inhabituelle de la LAP. (64) (**figure 9**).



Figure 7 : *Tomodensitométrie cérébrale en coupe horizontale : hématomes intra-parenchymateux multiples chez un patient atteint de LAP(64).*



Figure 8: *Hématome palpébrale bilatéral*(56)

Une mode de révélation inhabituelle et rare de la leucémie aigue promyélocytaire



Figure 9 : Macrocheilie inferieure révélant une leucémie aiguë promyélocytaire (64) : croutes, pétéchies et érosions de la lèvre inférieure (flèche verte) ; gingivorragie spontanée aux collets des dents 11, 12 et 13 (flèche bleue) ; gingivite ulcéro-nécrotique (flèche rouge).

Les patients peuvent également présenter ou développer une thrombose pendant le traitement par ATRA et la chimiothérapie. les patients qui développent une thrombose semblent avoir des paramètres moléculaires caractéristiques y compris l'isoforme bcr3, et l'expression CD2, CD15 et FLT3-DTI ; les patients avec la variante microgranulaire de l'LAP qui expriment souvent CD2, et il a été montré que la variante microgranulaire peut être associée à la thrombose de la veine porte. Des grandes études sont nécessaires pour déterminer s'il s'agit d'une véritable association. Des événements thromboemboliques peuvent se produire avec ou sans la complication du syndrome de l'acide rétinoïque. La majorité des événements étaient soit une thrombose veineuse profonde (TVP) ou des atteintes cardiaques(65). **(Tableau III)**

Tableau III: Incidence, chronologie et distribution anatomique des principales thromboses dans l'APL (66)

Thrombosis	Time	Coagulative defects ^{*,1}	Treatment	ATRA syndrome [*]	WBC [*] (×10 ⁹ /L)
CAT (AMI)	Induction	+	A+C	+	26.7
CAT (AMI)	Induction	-	A+C+AF	-	
CAT (AMI)	Pre-Tx	+	-	-	5.4
CAT (AMI)	Pre-Tx	n/a	-	-	
CAT (AMI)	Pre-Tx	n/a	-	-	
CAT (AMI)	Pre-Tx	n/a	-	-	1.7
CAT (AMI)	Induction	-	A+C	+	14.7
CAT (AMI)	Pre-Tx	-	-	-	0.64
CAT (AMI)	Pre-Tx	+	-	-	3.1
CAT (AMI)	Pre-Tx	+	-	-	11.0
CAT (AMI)	Induction	-	A+C	-	>25.0
CAT (AMI)	Induction	-	A+C	-	>25.0
CAT (AMI)	Induction	n/a	A+C	-	
CAT (AMI)	Induction	n/a	A+C	-	
CAT (AMI)	Pre-Tx	+	-	-	
CAT (SEI)	Induction	+	A+C+AF	-	
CAT (SEI)	Induction	-	A+C+AF	-	
CAT (SEI)	Induction	-	A+C+AF	-	
IVT	Induction	+	A+C+AF	+	
IVT	Induction	+	A+C+AF	-	
IVT	Post-Tx	-	A+C	-	
IVT	Induction	-	A+C	-	
IVT	Induction	+	A+C	+	1.8
IVT	Induction	n/a	A+C	+	
DVT	Induction	-	A+C+AF	-	
DVT	Post-Tx	-	A+C+AF	-	
DVT	Post-Tx	-	A+C+AF	-	
DVT	Post-Tx	-	A+C+AF	-	
DVT	Post-Tx	-	A+C+AF	-	
DVT	Pre-Tx	n/a	-	-	1.3
DVT	Pre-Tx	n/a	-	-	62.7
DVT	Pre-Tx	n/a	-	-	44.1
DVT	n/a	n/a	A	n/a	1.7
DVT	n/a	n/a	n/a	n/a	0.5
DVT	Induction	n/a	A	n/a	
DVT	Induction	+	A+C	-	1.9
DVT	Induction or Post-Tx	n/a	A+C	n/a	
DVT/PE	Induction	-	A	-	38.0
DVT/PE	Pre-Tx	n/a	-	-	
DVT/PE	Pre-Tx	n/a	-	-	13.6
DVT/PE	Induction	n/a	C	-	
DVT/PE	Pre-Tx	n/a	-	-	
DVT/PE	Post-Tx	-	A+C	-	9.3
PE	Induction	+	A	-	
PE	Induction	-	A	-	20.0
PE	Induction	+	A	-	
PE	Induction	-	A	-	9.9
PE	Pre-Tx	+	-	-	39.0
PE	Induction or Post-Tx	n/a	A+C	n/a	
CVA	Pre-Tx	n/a	-	-	47.0
CVA	Pre-Tx	+	-	-	7.28
CVA	Pre-Tx	+	-	-	1.0
CVA	Pre-Tx	n/a	-	-	
CVA	Pre-Tx	n/a	-	-	
CVA	Induction	n/a	A+C	-	
CVA	Pre-Tx	+	-	-	2.14
CVA	Pre-Tx	+	-	-	3.2
CVA	Post-Tx	n/a	A+C	-	
CVA	Induction	+	Arsenic	-	212.6
CVA	Induction	+	A	-	
CVA	Pre-Tx	n/a	-	-	61.4
CVA	Pre-Tx	n/a	-	-	26.0
CVA	Pre-Tx	-	-	-	1.9
CVA	Induction	-	A	-	
CVA	Pre-Tx	-	-	-	6.94
CVA	Pre-Tx	-	-	-	
CVA	Induction	n/a	C	-	
CVST	Post-Tx	-	A+C	-	
CVST	Induction	+	C	-	0.9
CVST	Pre-Tx	n/a	-	-	
CVST	Pre-Tx	n/a	-	-	
CVST	Induction	+	A+C	-	
CVST	Induction or Post-Tx	n/a	A+C	n/a	
CVST	Induction or Post-Tx	n/a	A+C	n/a	
HVT	Pre-Tx	-	-	-	

CAT: thrombose de l'artère coronaire, **CVST:** thrombose du sinus veineux cérébral, **CVA:** accident vasculaire cérébral, **IVT:** thrombose intraventriculaire, **HVT:** thrombose veineuse hépatique, **PE:** embolie pulmonaire ; **DVT:** thrombose veineuse profonde, **IMA:** infarctus aigu du myocarde. **Pré-Tx:** avant le début du traitement d'induction; **Post-Tx:** après l'achèvement du traitement d'induction; **A:** acide tout-transrétinoïque (ATRA); **C:** Chimiothérapie. **n / a:** non disponible. □ au moment du diagnostic de la thrombose. £ Rechute. +/- (première colonne) présence / absence de saignement menaçant le pronostic vital au moment du diagnostic de thrombose. 1 Preuve clinique ou de laboratoire de CIVD, y compris hypofibrinogénémie et prolongation significative du temps de prothrombine (PT) ou du temps partiel de thromboplastine (PTT).

B. Sur le plan biologique :

1) Un tableau pancytopénique ou hyperleucocytaire :

La présentation la plus caractéristique est une pancytopénie avec une leuconeutropénie inférieure ou égale à 1 G/L. Cette pancytopénie doit absolument motiver la réalisation d'un frottis sanguin et d'une formule leucocytaire microscopique systématique. Cette pancytopénie s'accompagne, le plus souvent, des perturbations du bilan d'hémostase sont retrouvés dans 77,6 % des cas de LAP au diagnostic. Ils sont secondaires à la libération de

facteurs procoagulants par les cellules leucémiques (facteur tissulaire et le « cancer procoagulant ») (57-58) , avec une hypofibrinogénémie (fibrinogène inférieur ou égal à 1 g/L), réalisant un tableau de coagulation Intravasculaire disséminée et une thrombopénie associée (numération plaquettaire inférieure ou égale 50 G/L) constitue un facteur de gravité. En conséquence, toute leucopénie ou pancytopénie associée à un fibrinogène bas doit alerter et faire rechercher une LAM3. Inversement, certaines formes sont hyperleucocytaires et, là encore, l'analyse du frottis sanguin est indispensable. Dans ce cas, une leucocytose supérieure ou égale à 5 G/L est également un facteur de gravité. (1)

2) Sur le plan cytologique :

Il faut, en prérequis indispensable, de réaliser un frottis sanguin de bonne qualité, bien étalé et bien coloré. Le frottis doit être observé dans son intégralité, d'abord à faible grossissement, à la recherche de cellules suspectes qui peuvent être rares. Il ne faut, par ailleurs, pas omettre d'observer les bords du frottis, car

les cellules blastiques ont tendance à se répartir naturellement à ce niveau. Les cellules seront ensuite décrites à plus fort grossissement, à l'aide d'un objectif à immersion. Les cellules tumorales de LAM3 sont des blastes à différenciation promyélocytaire ou promyélocytes anormaux. La blastose médullaire doit être au moins de 20% selon les critères de l'OMS. En conséquence, la coexistence d'une pancytopenie et de promyélocytes isolés doit alerter. (1)

Selon la classification FAB, deux types cytologiques de LAM3 existent : une forme typique avec promyélocytes anormaux hypergranuleux et une forme microgranulaire ou hypogranulaire, variante à laquelle sont souvent associés une hyperleucocytose et un temps de doublement rapide de plus mauvais pronostic.

- **Dans la forme typique**, les promyélocytes anormaux ont un noyau

de taille variable et de forme variable et irrégulière, réniforme ou bilobé. La chromatine est de densité variable, fine à intermédiaire, enchâssant ou non un nucléole. Le cytoplasme est marqué par une densité importante de granulations rouges ou pourpres. Les granulations peuvent être si nombreuses et volumineuses qu'elles peuvent recouvrir entièrement le noyau. Certaines cellules ont un cytoplasme rempli de granulations plus fines "dust-like" souvent concentrées dans une zone du cytoplasme ; d'autres peuvent avoir un cytoplasme basophile et des projections cytoplasmiques.

Pour poser le diagnostic, la recherche de corps d'Auer doit être quasi obsessionnelle : il s'agit d'inclusions cytoplasmiques en forme de bâtonnets, présentes dans la plupart des cas (**figure 10**). La présence de ces corps d'Auer fournit deux informations très importantes : il s'agit d'une pathologie maligne, et elle est myéloïde. Ces corps d'Auer sont rencontrés dans d'autres LAM, mais sont de morphologie et d'ultrastructure différentes. Ils ont la particularité de se mettre en fagots dans les LAM 3.

• Dans la forme hypo ou microgranulaire, les promyélocytes anormaux présentent la plupart du temps un noyau bilobé dit également en ailes de papillon (**figure 11**). L'apparente hypogranularité du cytoplasme est due à la taille submicroscopique des granulations azurophiles. (1) Cette forme variante représente environ 15-20% des LAP (67).

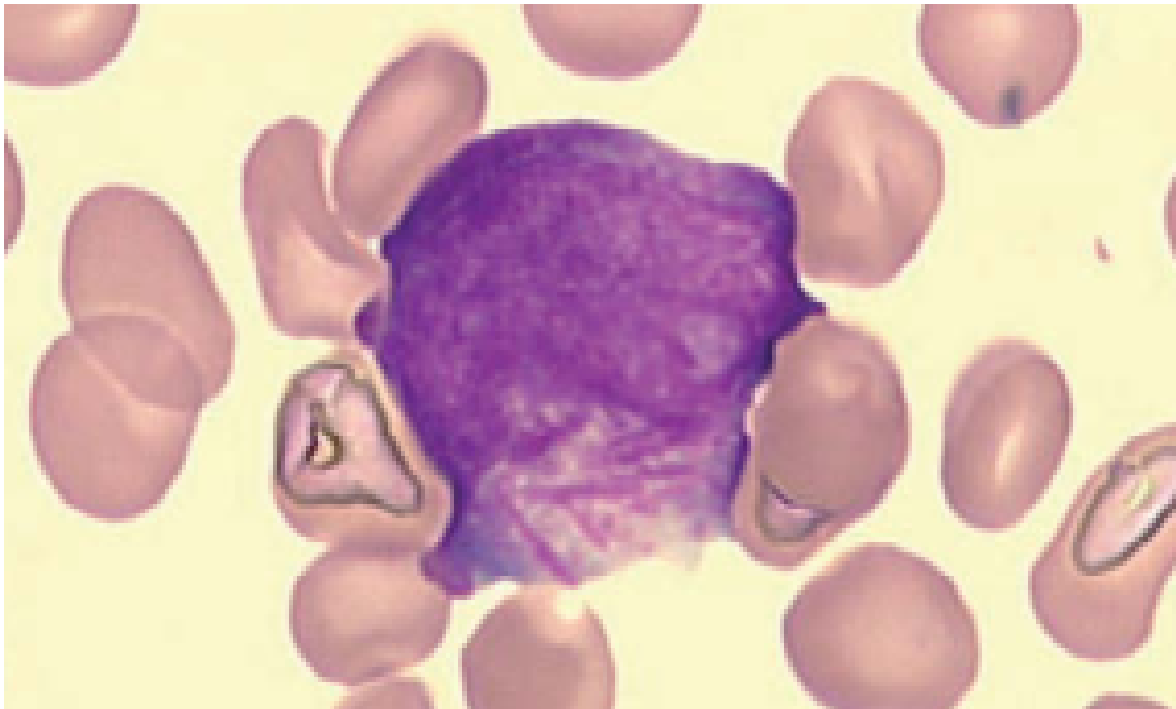


Figure 10 : Blaste contenant des corps d'Auer
en fagots caractéristiques de la LAP. (1)

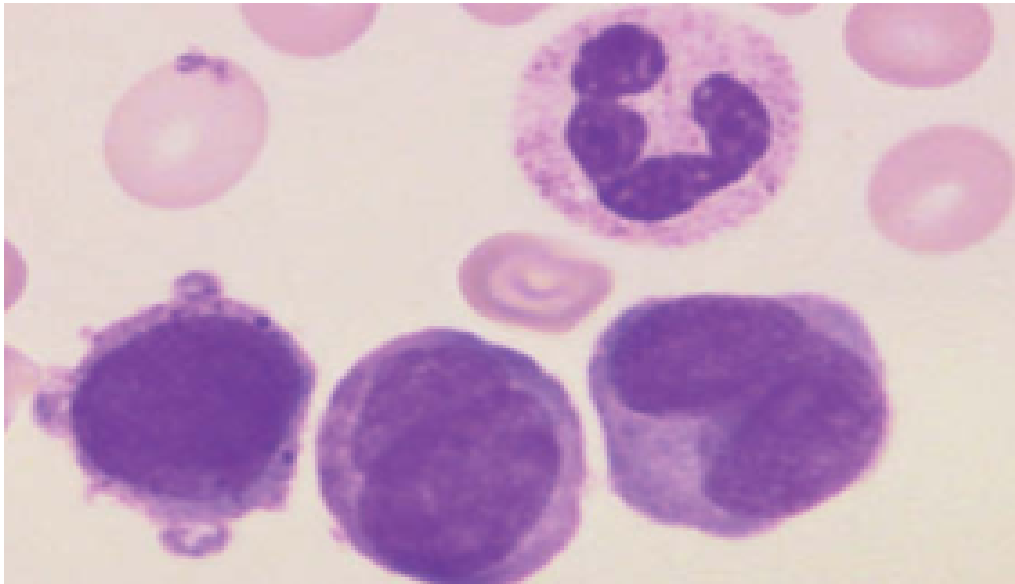


Figure 11: Un polynucléaire neutrophile et deux blastes en “
aile de papillon” de LAM3 variante(1).

En cytochimie, la réaction de la myéloperoxydase est très fortement positive(68) (**figure 12**) même dans les formes variantes .

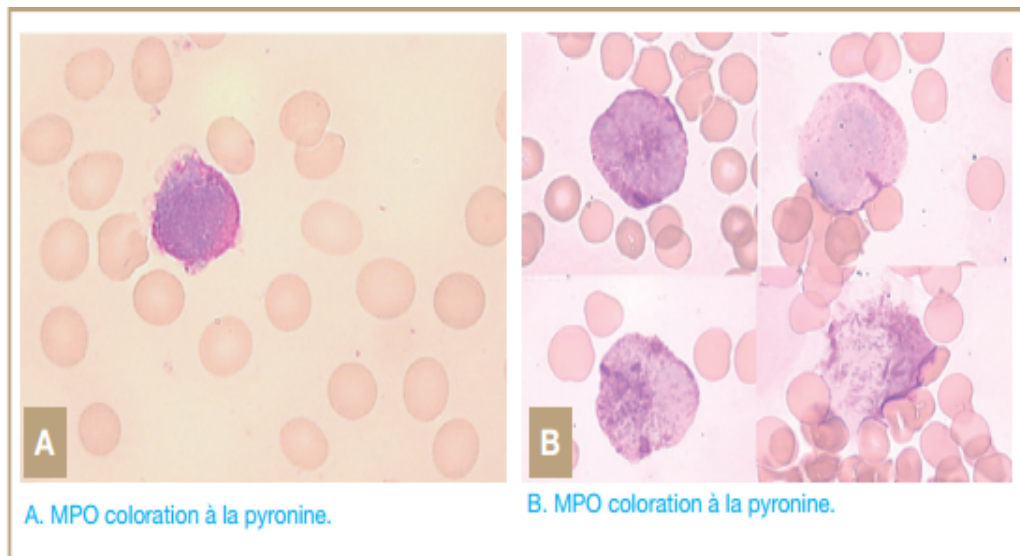


Figure 12 : Promyélocytes anormaux .A Sang.B moelle.x1000 (68).

3) Sur le plan cytogénétique:

L'anomalie récurrente en cytogénétique est la translocation t (15 ;17)(q24 ;q21)(1) (**figure 1**). C'est une translocation acquise, réciproque et équilibrée. Celle-ci est retrouvée dans plus de 95% des cas (69). Cette translocation aboutit à la juxtaposition du gène promyelocytic leukemia (*PML*) situé au niveau du bras long du chromosome 15, en 15q24.1, et du gène du récepteur α de l'acide rétinoïque (*RAR α*) localisé au niveau du bras long du chromosome 17, en 17q21.2 (70-71) .

Ce gène de fusion, *PML-RAR α* , aboutit à l'expression de la protéine de fusion PML-RAR α . Cette protéine chimérique *PML-RAR α* se fixe sur l'ADN ce qui déclenche l'intervention d'histones désacétylases, le blocage de la transcription et un arrêt de différenciation au stade promyélocytaire. Trois points de cassure sur le gène PML ont été identifiés : bcr1, bcr2 et bcr3 responsables de la formation de trois transcrits différents. (68)

A noter que dans 25 à 40% des cas de LAP, des anomalies chromosomiques additionnelles sont mises en évidence. Les plus fréquentes sont la trisomie 8 et l'isochromosome 17q, dont leur valeur pronostique reste controversée (72).

Enfin, chez 5% des patients avec un diagnostic cytologique de LAP, si le gène chimérique inclus *RAR α* , son partenaire n'est pas PML mais, un autre gène, comme par exemple: fusion de *RAR α* avec des gènes partenaires alternatifs : PLZF, NPM, NuMA et STAT5b associés aux translocations t(11 ;17)(q23 ;q21) (73), t(5 ;17)(q35 ;q21) (74), t(11 ;17)(q13 ;q21)(75) et der(17) (76), respectivement (**Figure13**). PLZF est de Pronostic péjoratif et il n'est pas sensible au traitement par l'ATRA et l'ATO (77).

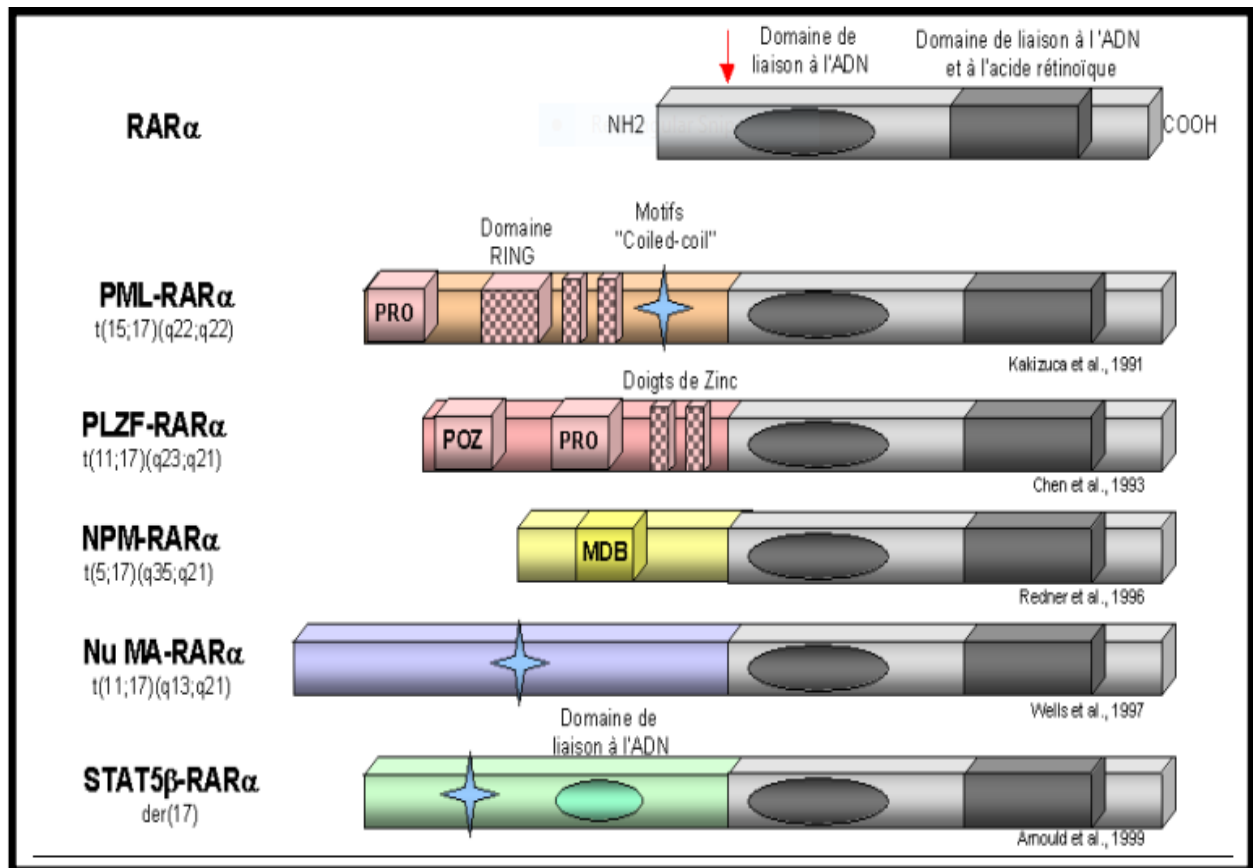


Figure 13 : Représentation des différents partenaires de RAR α dans les LAP (3).

La flèche rouge positionne le point de cassure. RAR α : Récepteur α de l'acide rétinoïque

RAR α : Récepteur α de l'acide rétinoïque; PML: Promyelocytic leukemia; PLZF: Promyelocytic leukemia zinc finger; NPM1: Nucleophosmin 1; NUMA: Nuclear mitotic apparatus; PRO: motifs riche en proline; RING: domaine contenant des motifs en doigt de zinc; POZ: domaine de dimérisation; MDB: domaine de fusion aux microtubules.

4) Sur le plan moléculaire :

On observe en biologie moléculaire (par PCR) des mutations du gène *FLT3* qui sont fréquemment retrouvées chez les patients atteints de LAP. Le gène humain *FLT3*, localisé sur le chromosome 13, en 13q12, code un récepteur à activité tyrosine kinase de classe III. Ce récepteur est préférentiellement exprimé à la surface des progéniteurs hématopoïétiques. Lorsqu'il est activé par son ligand, FLT3 induit la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques primitifs. Il est retrouvé muté chez plus de 25% des patients atteints de LAM (78). Dans les LAP, les mutations du gène *FLT3* de type duplication interne en tandem (*FLT3*-ITD) sont retrouvées chez 12 à 38% des patients (79). Celle-ci correspond à la duplication d'une partie plus ou moins longue de la séquence codante, en tandem, au niveau de l'exon 14 ou de l'exon 15 codant le domaine juxtamembranaire. Celle-ci aboutit à la synthèse d'un récepteur activé de manière constitutive par autophosphorylation, provoquant la prolifération et la survie des blastes (80-81). Dans les LAM, autres que les LAP, *FLT3*-ITD a une valeur pronostique péjorative majeure indiscutée (82). Des associations entre le statut mutationnel de *FLT3*, les données clinico-biologiques au diagnostic et les caractéristiques moléculaires des LAP ont été mises en évidence par différents auteurs. Une méta-analyse a suggéré que la mutation *FLT3*-ITD était associée à la présence d'une hyperleucocytose au diagnostic et à une survie globale et sans leucémie plus courte chez les patients atteints de LAP (79). Un lien entre hyperleucocytose au diagnostic, phénotype hypogranulaire (forme LAM3 variante), présence d'un point de cassure de type bcr3, et la présence d'une mutation *FLT3*-ITD a été mis en évidence dans les LAP, avec un impact défavorable sur le plan pronostique (83-84).

Tableau IV:FLT3-ITD dans APL: résultat et caractéristiques cliniques associées telles que rapportées dans la littérature.(85)

HB :hémoglobine PLT :plaquette ,LDH: lactate désydrénase ,SSE: survie sans événement ,SSR :survie sans rechute .

	<i>FLT3-ITD %</i>	<i>Résultat</i>	<i>Caractéristiques cliniques associées</i>
74	20,3	<i>SG 53% (vs 60% dans FLT3-pts)</i>	<i>Cellule blastique périphérique - Haute valeur LDH</i>
90	37	<i>Tendance inférieure pour SSE et SSR</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3
147	22,4	<i>SG 39% (vs 90% FLT3- pts) SSR 30% (contre 90% FLT3- pts) ICR 4% (vs 60% FLT3- pts)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3
119	38	<i>SG 70% (contre 85% FLT3-pts)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3
203	43	<i>Aucune différence d'SG-Taux élevé de mortalité par induction (19%)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3
129	21	<i>SSR inférieur (23% vs 79% FLT3-pts)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3-valeur LDH élevé
147	32	<i>Charge FLT3 associée à une SG réduite (72,7%) et SSE (62,1%)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3-faible nombre de PLTs
306	22	<i>Taux de mortalité par induction plus élevé (16%)-SSR inférieure 77% (vs 88% FLT3- pts)-SG inférieure 71% (vs 81% FLT3- pts)</i>	Hyperleucocytose-M3 variante -type de transcription bcr3-faible nombre de PLTs- valeur LDH élevé-fièvre et coagulopathie-CD2, CD34, HLA-DR, CD11b
94	33	<i>Aucune différence dans SG, SSE et RSS par rapport aux patients FLT3</i>	Hyperleucocytose -type de transcription bcr3
171	20	<i>SG inférieure 62% (vs 82% FLT3-pts)</i>	Hyperleucocytose et augmentation d l'Hb-M3 variante - type de transcription bcr3

5) Sur le plan immunophénotypique:

L'immunophénotypage par cytométrie en flux CMF est un complément utile au diagnostic des leucémies. Les promyélocytes leucémiques expriment de façon caractéristique les marqueurs myéloïdes CD13 et CD33, et sont classiquement négatifs pour le HLA-DR et le CD34 (86-87). L'expression, au niveau des promyélocytes leucémiques, des CD15 et CD65 – antigènes myéloïdes - est variable, tout comme celles du CD11b et du CD14 (marqueurs monocytaires). Le CD117 (c-kit), récepteur du stem cell factor, est le plus souvent exprimé par les blastes de LAP (87). Différentes équipes ont montré qu'une expression élevée du CD34 était possible dans les LAP, et que celle-ci était fréquemment associée à une hyperleucocytose au diagnostic, à un phénotype microgranulaire, à la forme courte du transcrit de fusion (bcr3), et très souvent, à une expression aberrante du CD2 marqueur lymphoïde T (88-89). Selon les modèles pronostiques réalisés, l'expression du CD34 et/ou du CD2 à la surface des blastes de LAP a été associée à un moins bon pronostic. 20 % des LAP expriment le CD56 et ont un pronostic défavorable (90). L'expression de CD56 était significativement associée au type court de l'isoforme PML-RARA, expression de CD34 et CD 2 avec FLT3-ITD(91).

Tableau V : Les caractéristiques des patients CD56 positifs et CD56 négatifs. (91)

Characteristic	CD56 negative (n = 138)	CD56 positive (n = 26)	P-value
Age (years), median (range)	40 (14–67)	42 (17–77)	0.407
Male sex, n (%)	79 (57.2)	17 (57.7)	1.000
WBC ($\times 10^9/L$), median (range)	13.1 (0.4–115)	15.5 (0.8–104)	0.464
≤ 3.5	76 (55.1)	14 (53.8)	
3.5–10	14 (10.1)	2 (7.7)	
10–50	39 (28.3)	7 (26.9)	
> 50	9 (6.5)	3 (11.6)	
HB (g/L), median (range)	90.5 (34–160)	88.2 (45–117)	0.707
PLT ($\times 10^9/L$), median (range)	36.1 (4–146)	46.8 (9–225)	0.584
≤ 15	34 (24.6)	3 (11.5)	
15–40	60 (43.5)	17 (65.4)	
> 40	44 (31.9)	6 (23.1)	
PML-RARA isoforms, no. (%)			0.008
Long type	89 (64.5)	9 (34.6)	
Short type	49 (35.5)	17 (64.4)	
FLT3-ITD status, n (%)			0.756
Positive	23 (26.7)	3 (18.8)	
Negative	63 (73.3)	13 (81.2)	
Immunophenotype, no. (%)			
CD34(+)	23/86 (26.7)	15/26 (57.7)	<0.0001
HLA-DR(+)	16/136 (11.8)	5/25 (20.0)	0.328
CD117(+)	118/138 (85.5)	22/26 (84.6)	1.000
CD 2(+)	14/82 (17.1)	8/18 (44.4)	0.024

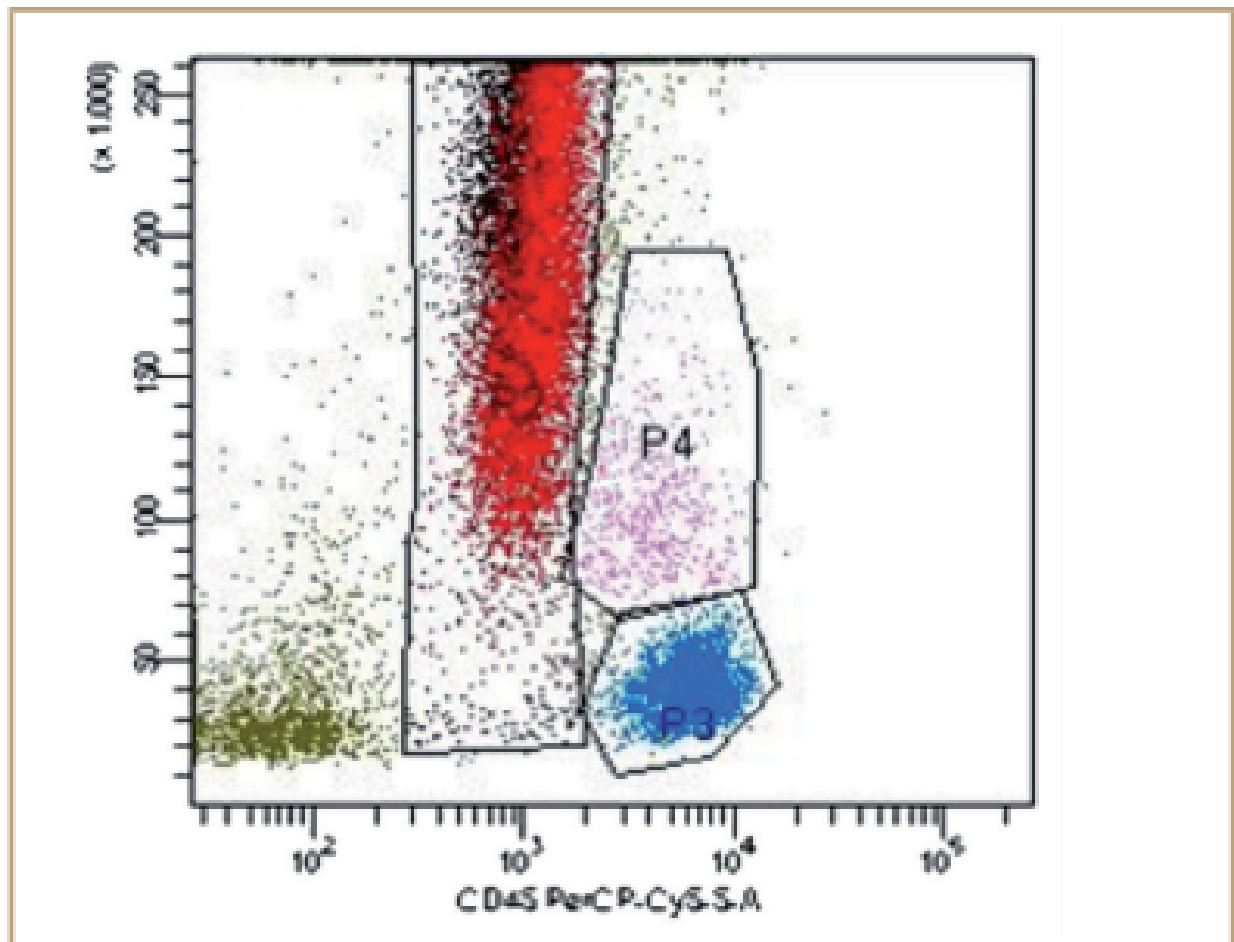


Figure 14 : L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) sur la moelle d'un patient LAP (68).

Il met en évidence une population blastique représentant 66 % des cellules, positives pour CD117 (70 %), CD13 (97 %), CD33 (99 %), MPO (98 %) et CD64 (97 %), négatives pour HLADR et CD34, exprimant faiblement CD45

*Diagnostic
différentiel*

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Il existe des diagnostics différentiels selon le type de LAM3.

A. Dans la forme typique :

Il ne faut pas se laisser piéger en pensant se trouver confronté à une myélémie. En effet, dans une myélémie, il n'est pas normal d'observer des promyélocytes isolés, sans les autres stades de maturation des cellules granuleuses (myélocytes, métamyélocytes et polynucléaires neutrophiles).

B. Dans la forme hypogranulaire et hyperleucocytaire :

Il ne faut pas confondre la forme hypogranulaire et hyperleucocytaire avec une LAM monoblastique et s'astreindre à rechercher des corps d'Auer en fagots, qui, même s'ils sont rares, sont présents dans la plupart des cas. C'est vraiment l'étude cytologique fine du noyau qui permet de faire la différence. La LAM monoblastique peut présenter (**figure 15**) des cellules plus ou moins engagées dans la différenciation monocyttaire avec des éléments d'aspect blastique, pouvant être identifiés comme des monoblastes : taille d'environ 20 à 25 µm, noyau arrondi ou ovalaire, chromatine fine, un à trois nucléoles bien visibles, cytoplasme basophile avec parfois quelques granulations azurophiles dispersées, des éléments plus différenciés, assimilables à des promonocytes : grande taille, noyau plus contourné (monocytoïde) avec fréquents replis bien marqués dans la chromatine, nucléole plus ou moins visible, cytoplasme abondant et large (surtout dans la zone très étalée du frottis), de teinte gris bleuté et de texture grumeleuse, contenant parfois d'assez nombreuses granulations éparses bien visibles et des cellules d'aspect plus franchement monocyttaire, mais avec des replis chromatinien tout à fait anormaux.

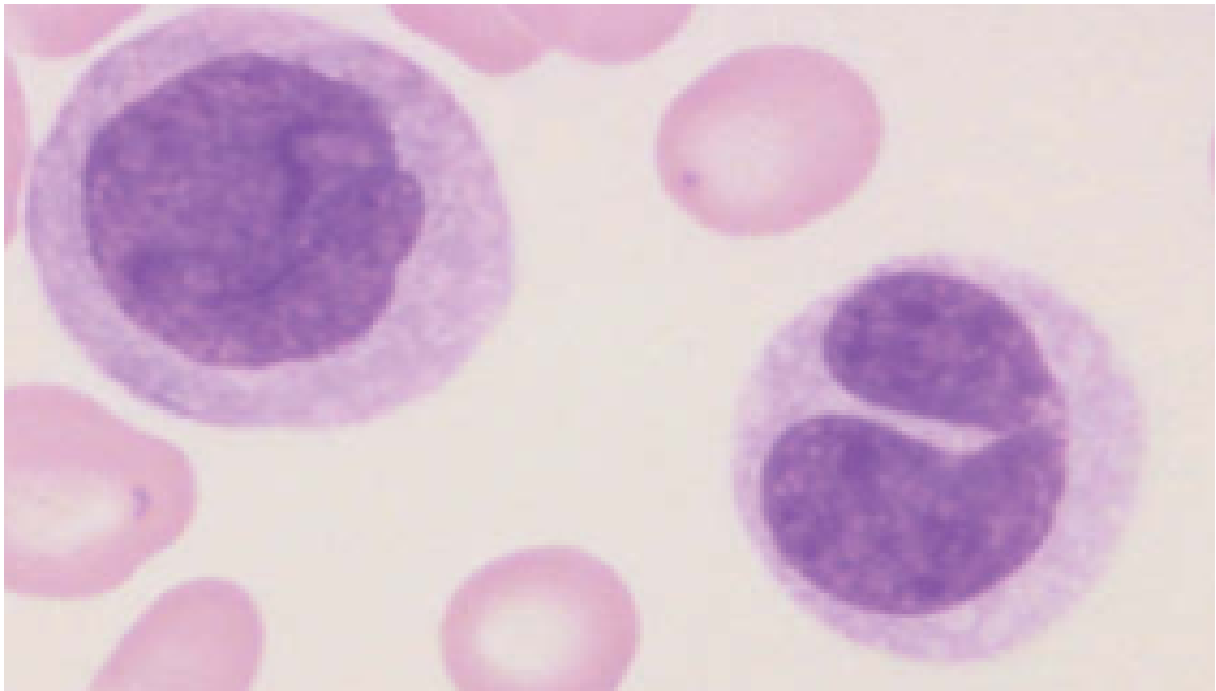
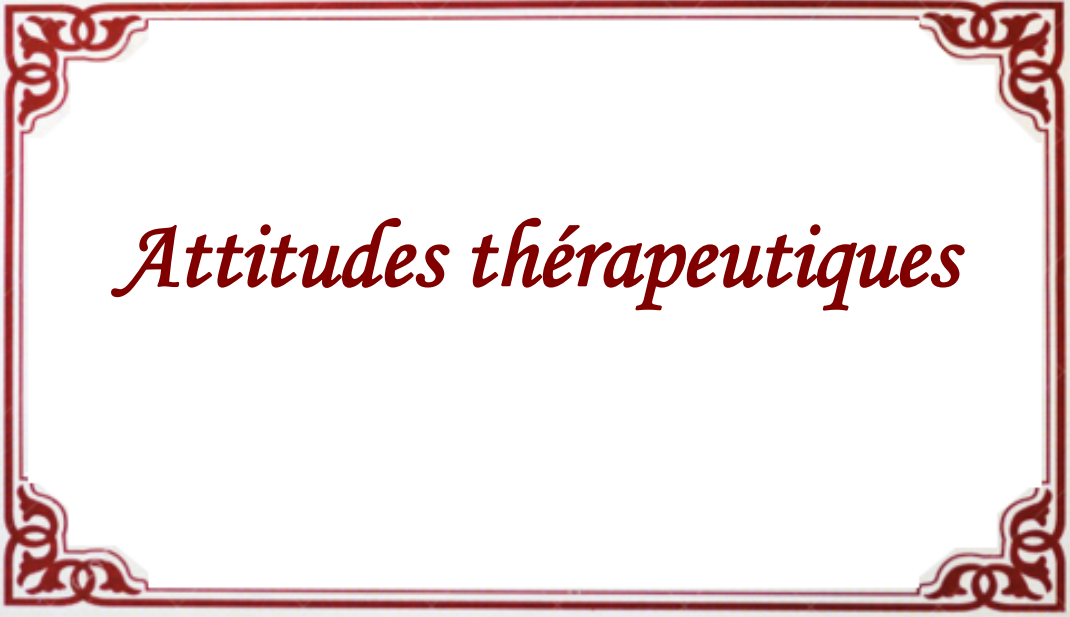


Figure 15: Blastes à différenciation monocytaire dans la LAM monoblastique.(1)



Attitudes thérapeutiques

VII. LES ATTITUDES THERAPEUTIQUES :

La LAP est un sous-type de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) qui possède ses propres options de traitement. C'est une urgence hématologique (68). Lorsque LAP est suspectée sur la base des critères cliniques et morphologiques, une hospitalisation rapide du patient dans un centre onco-hématologique spécialisé est recommandée et les actions suivantes doivent être entreprises simultanément (92-93) :

➤ Mise en place de mesures de soutien pour corriger la coagulopathie et diminuer le risque de saignement grave. Le traitement de la coagulopathie devrait composer de fibrinogène, de plasma frais congelé et transfusions de plaquettes pour maintenir le fibrinogène et plaquettes supérieures à 150 mg / dL et 30 à 50 10^9 / L, respectivement, et jusqu'à la disparition de tous les signes cliniques et biologiques de la coagulopathie (94). l'utilisation de l'héparine pour le contrôle de la coagulopathie et celle de l'acide tranexamique pour contrer l'hyperfibrinolyse n'est pas recommandée car leurs avantages sont incertains. Plus récemment le recours à la Thrombomoduline humaine recombinante (rTM) chez les patients avec CIVD paraît intéressant pour réduire le taux de mortalité précoce lié aux troubles d'hémostase. La TM inhibe la thrombine, forme un complexe TM-thrombine. Ce complexe, en présence de plasmine, active TAFI, un inhibiteur de Fibrinolyse. Il a été démontré qu'il était bénéfique chez les patients atteints de CIVD associée à divers étiologies. Ainsi, dans l'LAP, la TM inhibera la coagulopathie tout en réduisant le niveau de TAFI, ce qui réduit la Fibrinolyse. (65)

- Commencer le traitement ciblé avec ATRA sans l'attente de la confirmation génétique du diagnostic. Puisque ATRA a permis une amélioration rapide des signes de la coagulopathie.
- Confirmer le diagnostic au niveau génétique, en montrant la présence du t (15; 17), ou sa fusion génique sous-jacente PML / RARA, dans les cellules leucémiques.

A. Le traitement d'induction:

Le but du traitement d'induction de la LAP est de traiter toutes les cellules leucémiques présentes dans le sang et la moelle osseuse et d'engendrer une rémission. On a recours à l'acide tout-trans rétinoïque ATRA pour traiter la LAP, et On doit le faire suivre de l'administration d'autres agents chimiothérapeutiques ou l'y associer pour engendrer une rémission de longue durée. De 80 à 90 % des personnes atteintes de LPA auront une rémission de longue durée. (95-96-97)

En ce qui concerne le type de chimiothérapie, il existe un consensus sur la nécessité d'utiliser de fortes doses des anthracyclines avec ATRA, alors que la nécessité d'ajouter d'autres agents tels que la cytarabine à l'induction est discutable et reste un sujet d'enquête. Une étude randomisée européen (98) a montré qu'aucune différence n'a été trouvée dans le taux de rémission complète (CR) lorsque la cytarabine était omise.

On pourrait associer l'ATRA au trioxyde de d'arsenic ATO, plutôt qu'à une anthracycline, quand le nombre de globules blancs est de 10 000 ou moins lors du diagnostic. (95-96-97)

1) L'acide tout-transrétinoïque (ATRA):

En 1991, l'arrivée de l'acide tout-transrétinoïque (ATRA) a constitué une révolution thérapeutique. Cet agent représente une des plus spectaculaires avancées dans le traitement des cancers humains, réalisant le premier paradigme des thérapies moléculaires ciblées (1).

a) Mécanisme d'action:

L'ATRA est un dérivé de la vitamine A qui en se fixant sur RAR (récepteur de la vitamine A) entraîne la différenciation des promyélocytes anormaux en permettant une réacétylation des gènes et leur transcription(1), La reprise de la différenciation en présence d'ATRA peut donc être en partie expliquée par le détachement des co-répresseurs et des HDAC provoquant ainsi le recrutement des HAT, l'ouverture de la chromatine et l'activation de la transcription (6) ; les promyélocytes se remettent à se différencier et il est parfois possible d'observer des corps d'Auer en fagots dans les PNN dans les jours qui suivent l'introduction du traitement, signant la reprise de la différenciation cellulaire.

Ce qui est particulièrement singulier, c'est qu'en plus d'être un traitement spécifique et ciblé, il est différenciant et non cytotoxique. Par ailleurs, grâce à un autre mécanisme d'action, l'ATRA fait disparaître PML-RARA. L'instauration de ce traitement permet la résolution de la CIVD en trois ou quatre jours (1).

L'ATRA est disponible sous forme orale [Vesanoid (10 mg)].et les doses recommandées sont de 45 mg/m²/j en deux prises. Dans la LAP, les taux de réponse en monothérapie sont de l'ordre de 50 % à 65 % (88) mais l'ATRA est principalement utilisé en association avec la chimiothérapie.

La différenciation des cellules LAP induite par l'ATRA est dépendante de la nature de la chimère X/RAR α . En effet, si l'expression de PML/RAR α est associée à une bonne réponse chez les malades, ce n'est pas le cas de celle de PLZF/RAR α . Cette insensibilité à l'AR des leucémies avec t(11;17) a récemment trouvé une explication dans le maintien de la liaison des corépresseurs à PLZF/RAR α en présence de doses pharmacologiques d'hormones (**figure 16**). En effet, PLZF possède dans son domaine POZ, un site de liaison aux co-répresseurs supplémentaire insensible à l'action de l'AR (99-100).

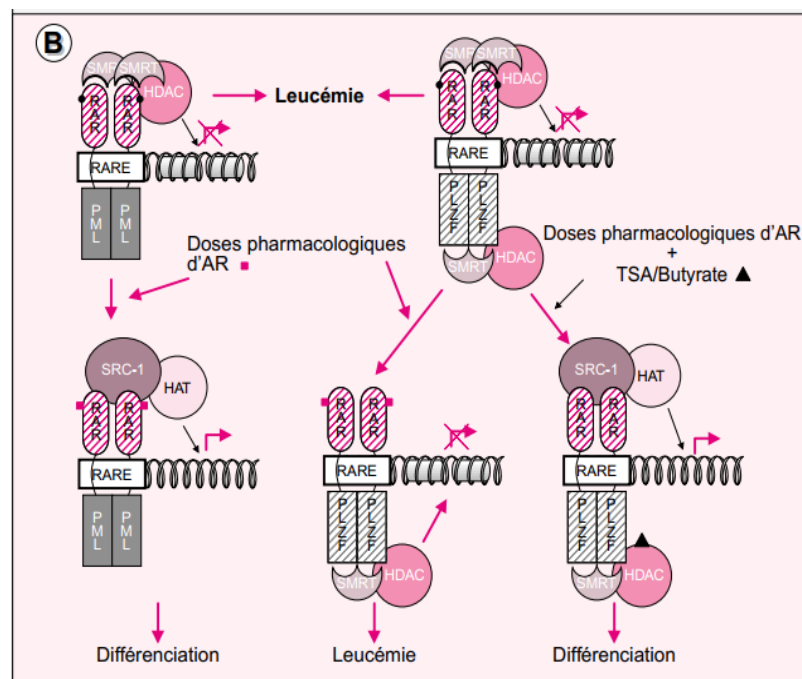


Figure 16 : Répression de la transcription par les protéines chimères X/RAR α en présence de doses physiologiques d'hormones et mécanisme des effets thérapeutiques de l'AR et des inhibiteurs d'HDAC.

RAR α présente une plus forte affinité pour les co-répresseurs que RXR. PLZF possède un site de liaison aux co-répresseurs dans son domaine POZ, insensible à l'AR, mais sensible aux inhibiteurs d'HDAC. (5)

b) Effets secondaires:

Le principal effet secondaire est l'ATRA syndrome dont la prévalence est estimée à 10 % (1). ATRA syndrome ou syndrome de différenciation est observé entre 2 et 21 jours après l'introduction de l'ATRA. Sa physiopathologie n'est pas claire : il serait dû à un relargage cytokinique par les cellules blastiques en voie de différenciation. Les cytokines telles que l'interleukine 1 (IL-1), IL- β , IL-6, IL-8 et le TNF- α (tumor necrosis factor α) sont responsables de lésions endothéliales induisant un syndrome de fuite capillaire. Les propriétés d'adhésion des promyélocytes seraient également modifiées pouvant engendrer leur agrégation et leur migration vers les tissus. Le diagnostic est radio-clinique associant une prise de poids brutale avec un syndrome œdémateux, un infiltrat pulmonaire diffus bilatéral, des épanchements pleuro péricardiques et une insuffisance rénale aiguë (101). Le traitement repose sur la corticothérapie : dexaméthasone (10 mg/m²/12 h) et arrêt temporaire de l'ATRA en cas d'atteinte organique sévère. Le PETHEMA (Programa espanol de tratamientos en hematologia) propose une prise en charge prophylactique permettant de réduire de manière significative l'incidence du syndrome de différenciation (11,3 % vs 16,6 % p = 0,07 dans l'essai LPA 99) par 15 jours de corticoïdes à la dose de 2,5 mg/m²/12 h, suite à l'introduction de l'ATRA chez les patients ayant un diagnostic de LAP avec une leucocytose supérieure à 5 G/L. Cette prophylaxie n'a cependant aucun impact sur la survie avec une mortalité liée à ce syndrome de l'ordre de 1 % (102). Et comme tous les dérivés de la vitamine A, il existe un risque tératogène pour le fœtus (103).

2) Les anthracyclines:

Les anthracyclines sont des molécules dérivées de Streptomyces, initialement développées pour leurs propriétés antibactériennes avant leur large application dans le traitement des cancers. Ces molécules bloquent la progression du cycle cellulaire en phase S du fait de leur action d'inhibition des topoisomérases, mais bloquent également la synthèse de l'ADN et des acides ribonucléiques (ARN) (agents intercalants). De nombreuses spécialités pharmaceutiques appartiennent à cette famille (daunorubicine, doxorubicine, épirubicine, idarubicine, etc.) ou en dérivent (mitoxantrone, formes liposomiques, etc.) (103).

Les anthracyclines associées à l'acide tout transrétinoïque sont daunorubicine (Cerubidine, daunomycine) (50 mg / m² I.V. x 4j), ou (60 mg / m² I.V. x 3j).et idarubicine (Idamycin) (12 mg / m² I.V. x 2, 4, 6,8 jours). (95-96-97).

Le métabolisme est hépatique avec une élimination biliaire. Le profil de toxicité est marqué par une myélosuppression importante et par des toxicités phanériennes et gastro-intestinales. Des risques plus spécifiques existent : toxicité cardiaque aiguë et toxicité cardiaque cumulative (insuffisance cardiaque, Tableau VI), risque de nécrose des tissus mous en cas d'extravasation, rendant impérative l'utilisation d'un accès veineux de bonne qualité (voie veineuse centrale), risques d'hypofertilité et de cancers secondaires. (103)

Tableau VI: Dose cumulative conseillée des différentes anthracyclines. (103)

Molécule	Équivalence de dose pour 60 mg/m ² de daunorubicine	Dose maximale cumulée conseillée (mg/m ²)
Daunorubicine	60	600
Doxorubicine	50	550
Idarubicine	12	93
Épirubicine	100	900
Mitoxantrone	12	160

3) L'arsenic:

L'arsenic est utilisé en hématologie sous forme de trioxyde d'arsenic (ATO). Il est généralement considéré comme hypertoxique. Cependant, il a été utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise depuis les temps anciens, pour traiter les maladies graves. Récemment, ils ont trouvé une dose unique de trioxyde d'arsenic particulièrement efficace dans le traitement de la LAP

De façon générale, ATO est un traitement efficace de l'LAP que d'autres médicaments plus récents et il a moins de réactions indésirables graves. (104)

L'ATO présente des capacités de différenciation superposables à celles constatées avec l'ATRA et possède également une action proapoptotique sur les blastes leucémiques (103). Il induit très rapidement la reformation des corps nucléaires dans les cellules leucémiques. Cette reformation des CN dans les cellules LAP s'accompagne de la dégradation de PML/RAR α (**Figure17**)

L'arsenic cible PML, puisque dans des cellules n'exprimant pas PML/RAR α , il induit l'agrégation de PML sur les CN, le transfert de PML vers la matrice nucléaire et enfin la dégradation de PML (105-106). De plus, l'arsenic induit le transfert vers les CN des autres protéines associées à ces structures. Il a été proposé que cet adressage, en particulier celui de Daxx, soit impliqué dans l'induction de l'apoptose. Dans ce sens, plusieurs groupes ont montré que la surexpression de PML ou celle de PML/RAR α sensibilise fortement aux effets pro-apoptotiques de l'ATO (107-108-109), mais ceci reste encore controversé (110-111-112). L'ATO ciblant PML, il serait attendu que cet agent n'induisse ni apoptose ni différenciation sur les cellules exprimant PLZF/RAR α , (113). L'utilisation de l'ATO dans les LAM est quasi exclusivement limitée aux LAP, même si différentes études ont démontré une activité clinique dans d'autres hémopathies, myélodysplasies notamment (114). Des taux de rémission complète de 80 % environ ont été obtenus en monothérapie chez des patients en rechute de LAP (115), situation dans laquelle le médicament fait l'objet d'une AMM.

L'ATO existe sous forme injectable administrée par perfusion de 1-4 h, sous surveillance électrocardiographique stricte, compte tenu du risque de troubles de la conduction (allongement du QT) et du risque de torsades de pointes. Il est également indispensable de surveiller la fonction rénale, les électrolytes (potassium et magnésium notamment). Des formes orales d'ATO sont en cours de développement (103).

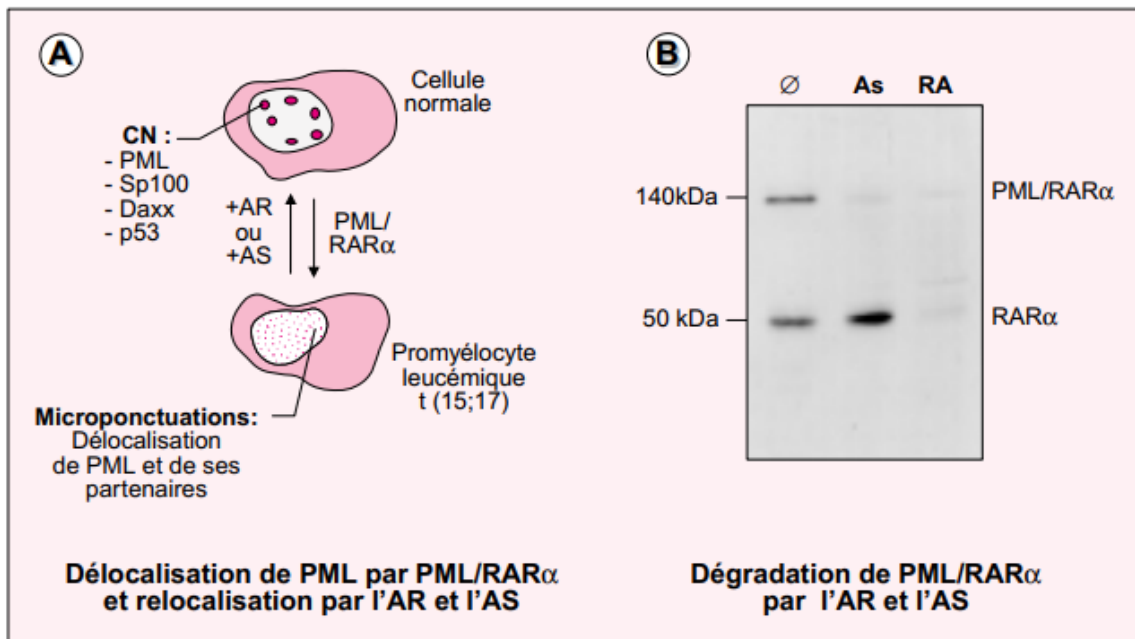


Figure 17 : Implication des corps nucléaires dans la leucémogénèse. (5)

A. Délocalisation de PML par PML/RAR α et relocalisation sous AR ou As. La délocalisation de PML provoque la destructuration des corps nucléaires et la délocalisation des partenaires Sp100, Daxx, CBP. Un traitement des cellules LAP par l'AR ou l'As induit la reformation des CN et la relocalisation des antigènes associés. B. Dégradation de PML/RAR α par l'AR et l'As dans des cellules de souris transgéniques visualisée par des anticorps anti-RAR α . PML/RAR α (haut) et RAR α (bas) sont visibles, l'AR dégrade également son récepteur RAR α .

4) Combinaison de thérapeutique:

L'association ATRA + chimiothérapie est considérée comme le traitement de référence de la LAP avec des RC supérieures à 80 %. Cependant les effets indésirables ne sont pas négligeables notamment avec la toxicité cardiaque des anthracyclines. Des rechutes extra-médullaires sont également constatées ainsi que des cancers ou encore des syndromes myélodysplasiques secondaires (68).

Le score de Sanz permet de classer la LAP en risque faible intermédiaire ou haut risque. Ce score se base sur la numération des leucocytes et des plaquettes (116). Ce score permet d'orienter la prise en charge initiale ainsi pour les formes de risque bas et intermédiaire (leucocytes < 10 G/L), l'ATRA est débuté à la dose de 45 mg/m², 1 à 3 jours avant le début de la chimiothérapie. Dans les formes à haut risque (leucocytes > 10 G/L, plaquettes < 40 G/L), l'ATRA et la chimiothérapie sont débutés de façon concomitante, afin d'éviter le syndrome de différenciation majoré par l'hyperleucocytose et l'ATRA. Cependant il y avait une étude randomisée du groupe européen qui a montré que les patients traités avec une combinaison ATRA et chimiothérapie simultanée ont de meilleurs résultats par rapport à ceux recevant un traitement séquentiel ATRA plus chimiothérapie. Des études ont été menées dans le monde entier et ils ont établi le schéma concomitant d'ATRA et de chimiothérapie comme approche standard actuelle de la LAP nouvellement diagnostiquée (9).

C'est dans les premiers jours que la mortalité est la plus élevée. Le taux de mortalité précoce est évalué entre 15 et 25 % durant l'induction. Il est essentiellement lié à la CIVD et aux infections (117-118). Une surveillance biologique rapprochée avec un hémogramme, un bilan d'hémostase comprenant un TP, un temps de céphaline activée (TCA) et un fibrinogène, des complexes solubles et des PDF est préconisée tant que la CIVD est présente.

Tableau VII: Les essais prospectifs de l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP). (65)

Trial	n	Induction	CR (%)	ED (%)	ED due to bleeding (%)	DFS (%)
APL91	54	ATRA (+Chemo)	97	9	60	79
	47	Chemo	81	8	75	50
APL93	109	ATRA → Chemo	95	8	32	75
	99	ATRA + Chemo	94	7	32	86
North American	172	ATRA	72	11	56	67
Intergroup	174	Chemo	69	14	50	32
PETHEMA	732	ATRA + Chemo	91	7	69	90

DFS : survie sans maladie, **ED** : mort prématurée, **CR** : rémission complète

Aujourd'hui, les hématologues se tournent vers l'ATO qui, en association avec l'ATRA, agit de façon synergique sur la cellule blastique avec une toxicité sur les tissus sains très faible et des taux de rémission similaires voire supérieurs à la chimiothérapie.(68) L'association ATRA+ATO permet d'induire de façon synergique l'apoptose des cellules leucémiques et la différenciation des promyélocytes en dégradant le transcrit de fusion PML-RAR α essentiellement par l'arsenic, l'ATRA quant à lui permet de lever l'inhibition du transcrit sur les gènes de la myélopoïèse (119). Une étude de phase 3 randomisée multicentrique publiée en 2012 a permis de montrer la non infériorité de l'association ATRA+ATO par rapport à ATRA + chimiothérapie en traitement d'induction avec une survie sans événement à 2 ans évaluée à 97 % dans le groupe ATRA+ATO *versus* 85 % dans le groupe ATRA + anthracyclines (p : 0,02 étude de non infériorité) (120).

B. Traitement de consolidation:

Le traitement de consolidation est aussi appelé traitement post-rémission. Le but du traitement de consolidation de la LAP est de traiter toutes les cellules leucémiques encore présentes dans le sang ou la moelle osseuse une fois la rémission atteinte. Et pour maintenir une rémission complète et prévenir la récurrence. .

Lors du traitement de consolidation de la LAP, on continue d'administrer de l'ATRA ainsi que de l'idarubicine ou de la daunorubicine. On peut y ajouter d'autres médicaments dont ceux-ci : cytarabine (Cytosar), mercaptopurine (Purinethol, 6-MP), méthotrexate ou trioxyde de diarsenic (95-96-97).

En ce qui concerne le rôle de la cytarabine, Une étude randomisée du groupe européen LAP (123) a montré le risque accru de rechute pour les patients ne recevant pas cet agent pour la thérapie d'induction et de consolidation. Cependant, une analyse conjointe récente du PETHEMA (Programa Español Tratamientos en Hematología) et du groupe européen LAP (124) ont montré que l'incidence des rechutes est plus faible chez les patients à risque faible et intermédiaire traités par monochimiothérapie à l'anthracycline. Dans cette étude, Ils ont montré que l'importance de l'utilisation de la cytarabine n'a été observée que chez les patients à haut risque. Cette dernière observation est en accord avec une étude récente du groupe GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto) suggérant un bénéfice dans l'utilisation de la cytarabine pour la consolidation dans le groupe de patients à haut risque.

C. Traitement d'entretien:

Le but du traitement d'entretien de la LAP est d'empêcher les cellules leucémiques de réapparaître (récidive). Le traitement d'entretien comprend l'administration de l'ATRA pendant 1 à 2 ans. On peut l'administrer seule ou l'associer : au méthotrexate (15 mg / m², / semaine IM) ou à la mercaptopurine (60 mg / m², / jour P.O) (95-96-97). L'étude LPA93 du groupe européen a montré un taux de rechute inférieur en combinant l'ATRA intermittent avec le méthotrexate et 6-mercaptopurine, qui était particulièrement efficace chez les patients avec une hyperleucocytose initiale. En revanche, deux rapports plus récents, y compris une étude japonaise (125) et une étude italienne (126) n'ont pas démontré Un bénéfice de la thérapie d'entretien dans LAP. La thérapie d'entretien serait moins utile lorsque la thérapie d'induction et de consolidation ont été plus efficaces.

D. Traitement de la LAP récidivante ou réfractaire :

Une LPA récidivante est une leucémie qui est réapparue après avoir été traitée et avoir atteint la rémission. Une LAP réfractaire est une leucémie qui n'a pas répondu au traitement.

La rémission complète n'a pas été atteinte parce que la chimiothérapie n'a pas détruit suffisamment de cellules leucémiques. (95-96-97) Les traitements les plus employés pour la LPA récidivante ou réfractaire sont entre autres ceux-ci .

- l'ATRA et un agent chimiothérapeutique comme la cytarabine et la daunorubicin
- le trioxyde de diarsenic : Le traitement de référence des rechutes repose sur l'utilisation d'ATO (0,15 mg/kg/j jusqu'à RC). L'ATO est

également efficace dans les rechutes neuroméningées du fait de sa bonne diffusion dans le liquide cébrospinal. (103) des études ont montré que l'agent unique ATO est efficace chez les patients dans la première, la deuxième ou la troisième rechute après l'ATRA et l'anthracycline (**Figure 18**) (127).

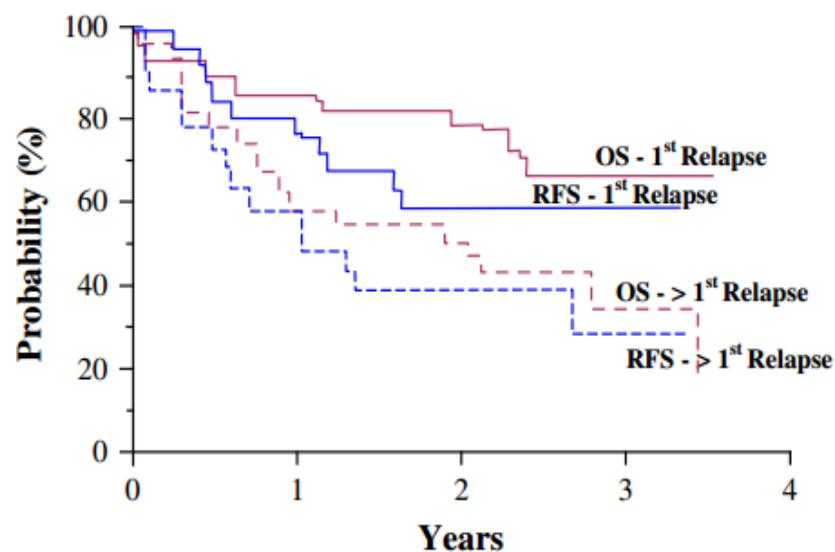


Figure 19: Trioxyde d'arsenic pour APL récidivant / réfractaire (127):

Traitement par ATO après une première rechute avec ATRA et anthracycline la survie globale (OS) (brun) et le taux de survie sans rechute (RFS) (bleu) sont indiqués pour suivi de 3 ans.

➤ Gemtuzumab-ozogamycine (GO):

des études ont constaté que le traitement par agent unique avec GO était très efficace chez les patients présentant une rechute moléculaire. (128)

➤ une allogreffe ou une autogreffe de cellules souches.

E. Les autres stratégies thérapeutiques:

1) Un triple composé d'ATRA-FICZ et anti-CD44 :

Il a été confirmé que le FICZ (6-Formylindolo (3, 2-b) carbazole) améliore les effets induits par l'ATRA. De plus, un certain nombre d'études ont démontré que l'anticorps monoclonal anti-CD44 (mAb) induit la différenciation des cellules souches leucémiques. le triple composé d'ATRA-FICZ, anti-CD44 a augmenté progressivement les niveaux d'expression de CD11b et CD11c (129) .

CD11b (Integrin alpha M) est considéré comme un marqueur pan-myéloïde qui s'exprime après la phase des progéniteurs de granulocytes-monocytes (GMP) dans la moelle osseuse et CD11c connu comme la chaîne d'intégrine alpha X est une protéine transmembranaire de type I présente sur les neutrophiles, et à des niveaux modérés sur les granulocytes, les monocytes, les cellules tueuses naturelles, les macrophages et sur certains lymphocytes B qui induit une activation cellulaire. CD11c et CD11b peuvent se lier à des ligands similaires, et semblent avoir des fonctions similaires et sont coopératives (130).

Les dernières études ont indiqué que le 6-formylindolo (3, 2-b) carbazole (FICZ) est capable d'augmenter la différenciation granulocytaire induite par la ATRA. FICZ est un photoproduit du tryptophane lorsqu'il est exposé aux UV et à la lumière visible. En fait, FICZ est un ligand endogène des récepteurs d'aryle hydrocarboné (AhR) avec une haute affinité et il a été reconnu dans les fluides humains. L'AhR est un récepteur activateur ligand qui participe à la signalisation lumineuse à travers la liaison de FICZ et sa surexpression conduit à la différenciation granulocytaire (131-132). FICZ provoque des changements dans les événements de signalisation et peut augmenter l'expression de l'AhR puis plusieurs marqueurs à la surface cellulaire phénotypique qui sont connus pour la

différenciation. Plusieurs articles ont signalé de l'efficacité de la combinaison ATRA et FICZ dans APL (131).

Le CD44 est un antigène de surface cellulaire impliqué dans la lymphopoïèse normale et la myélopoïèse qui possède une fonction de signalisation cellulaire (133). Les blastes leucémiques sont exprimés avec un marqueur cellulaire comprenant, CD44, CD33, CD123, CD13, CD96, CD25, CD32 et CD47 mais parmi eux, CD44 a un rôle important dans les métastases.

Au cours des dernières années, divers anticorps monoclonaux ont été utilisés dans le traitement et le contrôle de la LAM, dont certains ont été en cours d'essais cliniques et introduits sur le marché. Récemment, de nombreux chercheurs ont montré que l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-CD44 (mAb) est très efficace et peut apporter une différenciation des cellules isolées bloquée ainsi il peut être opérationnel dans le traitement de tous les sous-types AML (134). De plus, des études antérieures ont démontré que les anticorps monoclonal anti-CD44 peut inhiber la croissance, induire la différenciation et également l'apoptose des cellules leucémiques myéloïdes. Par conséquent, l'anticorps monoclonal anti-CD44 est un inducteur du traitement médical approprié pour les patients avec LAP (135-136-137).

Un mélange de "mAb CD44, ATRA et FICZ a efficacement favorisé la maturation granulocytaire par l'augmentation d'expression de CD11b et CD11c entraînant des taux accrus d'apoptose. Les différences de l'expression de CD11b et CD11c à 5µg / ml et 10µg / ml étaient significatives. Ces phénomènes étaient plus élevés à 10 µg / ml de concentrations d'anticorps monoclonaux CD44. La différenciation synergique de l'induction et l'apoptose des cellules LPA en

utilisant ce triple est plus efficace pour éradiquer les blastes et contrôler les métastases et réduit les traitements habituels à base de chimiothérapie (129).

Pris ensemble, ce composé peut conduire à des applications cliniques d'approches basées sur la différenciation pour la LAP et d'autres types de leucémie. Autre des études cliniques seraient recommandées pour clarifier l'efficacité clinique (129).

2) L'association AR/inhibiteurs d'HDAC, une thérapie plus efficace ?

Une forte accélération de la différenciation des blastes t(15;17) est obtenue in vitro en associant l'AR avec des inhibiteurs d'HDAC comme le butyrate ou la trichostatine A (TSA), alors que ces inhibiteurs seuls sont dépourvus d'activité de différenciation.

L'explication de leur effet coopératif réside dans le fait que l'AR va provoquer le relargage des co-répresseurs ainsi que la dégradation de la chimère, et les inhibiteurs d'HDAC vont induire l'acétylation des histones et l'ouverture de la chromatine. De la même manière, la sensibilité à l'AR des cellules exprimant PLZF/RAR α peut être restaurée par une combinaison TSA/AR (138). Dans cette combinaison, l'AR provoque le relargage du co-répresseur lié à la partie RAR α de la fusion et la TSA l'inactivation du complexe HDAC fixé par le domaine POZ (**figures 16 et 19**). Récemment, une combinaison butyrate/AR a été utilisée avec succès chez un patient en rechute ayant développé une résistance à l'AR (139), mais l'instabilité du butyrate rend pour le moment difficile son utilisation en clinique. Ce type de stratégies thérapeutiques ciblant la transcription pourrait donc s'avérer efficace tant pour le traitement des patients porteurs de la translocation t(11;17) que pour celui des patients résistants à l'AR.

3) Les agonistes de RXR et de la PKA : mise en évidence d'une nouvelle voie de différenciation indépendante de RAR :

L'utilisation conjointe d'agonistes spécifiques des récepteurs RXR et de la protéine-kinase A (le 8CTP-AMPC) permet la différenciation en granulocytes de cellules LAP résistantes à l'AR. Cette différenciation est indépendante de RAR α et de PML/RAR α puisque l'utilisation d'antagonistes spécifiques de RAR α n'a aucun effet inhibiteur sur cette combinaison. Bien que le programme génétique régulé par la combinaison agoniste de RXR/8CTP-AMPC recouvre partiellement celui régulé par l'AR, il diffère pour l'activation de l'expression d'un certain nombre de cytokines comme le GM-CSF ou le G-CSF (140). Ces résultats suggèrent l'existence de deux voies parallèles convergeant vers une différenciation en granulocytes : l'une dépendante des RAR, l'autre dépendante des RXR, ouvrant vers l'utilisation d'une nouvelle stratégie thérapeutique transcriptionnelle.

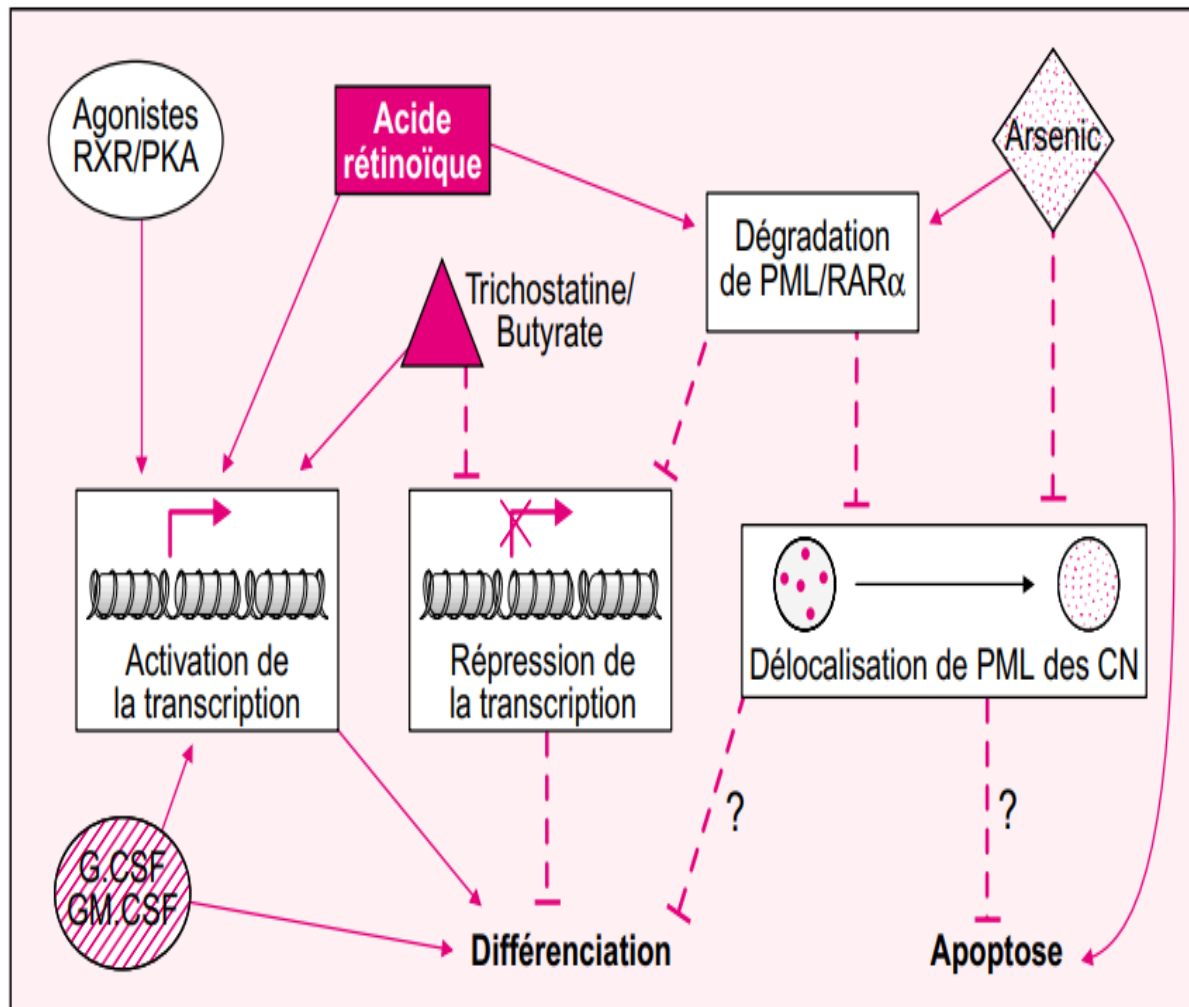


Figure 18 : Modèle d'action des différents agents thérapeutiques.(5)

La flèche indique une activation. La barre indique une inhibition. CN : corps nucléaires

*Suivi de la maladie
résiduelle minimale MRD*

VIII.SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE MINIMALE MRD:

Le transcrit PML-RAR α est retrouvé dans 90 % des cas de LAP. Le suivi est validé chez les patients traités par ATRA + chimiothérapie, afin de dépister les rechutes moléculaires avant la rechute clinique. Les patients traités en rechute moléculaire (donc infra clinique) peuvent recevoir des doses moins fortes minimisant les effets indésirables. La MRD (multidrug resistance) est réalisée en biologie moléculaire par RQ-PCR dans le sang ou la moelle (68).

Deux tests de RT-PCR négatifs ou plus sur la moelle osseuse, effectués au moins 1 mois après la fin du traitement, sont fortement associés à des rémissions à long terme. Inversement, un test positif confirmé est hautement prédictif de rechute (141).

Des rapports ont suggéré que les patients qui expriment l'isoforme courte bcr 3 ont une incidence accrue de rechute clinique et de survie plus courte par rapport aux patients avec l'isoforme longue (141).

TableauVIII : signification pronostic du type de l'isoforme PML/ RAR(141)

No. of remissions/no. of patients		No. of relapses/no. of patients after 2 y	
Long isoform (%)	Short isoform (%)	Long isoform (%)	Short isoform (%)
32/33 (97)	16/19 (84)	1/32 (3)	3/16 (19)
44/60 (73)	31/38 (82)	8/44 (18)	9/31 (29)
38/42 (90)	17/21 (81)	3/38 (8)	5/17 (29)

La technique RQ-PCR est sensible (4×10^{-5}) et peut être standardisée. Réalisée en fin d'induction, elle peut être positive même si le patient est en rémission hématologique. En fin de consolidation, elle a une valeur pronostique très importante. Pour les patients traités par ATO en première ligne, une MRD positive en fin d'induction serait prédictive d'un risque augmenté de rechute. À la fin du traitement de maintenance, la MRD est réalisée le plus souvent sur sang périphérique tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans minimum après la rémission complète. Pour les années suivantes, il n'y a pas de recommandation précise mais un suivi annuel de la MRD pendant 10 ans est habituellement réalisé (68).



Pronostic

IX. PRONOSTIC :

La survie globale à 5 ans est de 62 % en Europe et s'améliore notamment ces dernières années, faisant de la LAP une leucémie de bon pronostic comparé aux autres leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Ce bon pronostic habituel des LAM3 est corrélé à leur réponse avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). cependant il y a des facteurs de mauvais pronostic dans cette maladie :

- une hyperleucocytose
- le transcrit de fusion du type bcr 3
- la forme variante microgranulaire
- PLZF/RARa associé au t(11,17): PLZF est insensible à l'ATRA et ATO
- les mutations du gène *FLT3* de type duplication interne en tandem (*FLT3*-ITD)
- L'expression de CD 56
- l'expression du CD34 et/ou du CD2 à la surface des blastes



Conclusion

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est un sous-type de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) représentant environ 10% des cas . Elle se caractérise par l'accumulation de cellules myéloïdes bloquées au stade promyélocytaire dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Cette pathologie survient chez des adultes relativement jeunes de sex féminin.

Ce type de LAM est caractérisée par la présence d'une translocation t(15 ;17)(q24 ;q21) qui doit être recherchée par cytogénétique pour confirmer le diagnostic. Elle aboutit à la production d'une protéine de fusion PML-RAR α , c'est le resultat de la fusion entre le gène RAR α sur le chromosome 17 et le gène PML sur le chromosome 15, Ce remaniement chromosomique entraîne la synthèse d'un récepteur à l'acide rétinoïque anormal qui bloque la différenciation des promyélocytes en réprimant la transcription des gènes. Il existe Trois formes moléculaires en fonction de la localisation du point de cassure dans le gène PML sur le chromosome 15 ; bcr1, bcr2 et bcr3. la translocation t(15 ;17) seul n'est pas suffisante pour avoir une LAP mais nécessite d'autres lésions génétiques additionnelles comme la duplication de FLT3 (FLT3-ITD) et des anomalies chromosomiques additionnelles ,Les plus fréquentes sont la trisomie 8 et l'isochromosome 17q, cette translocation peut être absente chez chez 5% des patients avec un diagnostic cytologique de LAP. mais ce sont des réarrangements conduisant à la fusion de RAR α avec des d'autres gènes partenaires :, NPM t(5 ;17), NuMA t(11 ;17); STAT5b der(17) et PLZF t(11 ;17) ,cette dernière reste insensible au traitement ATRA et ATO d'ou la nécessité d'autres startégies thérapeutiques.

L'accumulation des blastes promyélocytaire dans la moelle osseuse produit des pancytopénies intenses ou, moins communément, une hyperleucocytose, qui sont tous deux fréquemment associés à une CIVD qui peut provoquer des thromboses ou plus souvent des complications hémorragiques principalement intracrânienne sans oublier les autres localisations qui pouvait être inhabituelles

Sur le plan morphologique, la classification FAB distingue deux sous-types : la forme classique hypergranulaire et la forme variante microgranulaire. La forme classique, fréquemment pancytopénique, se caractérise par des blastes hypergranuleux contenant souvent des corps d'Auer en fagots. Dans la forme variante, habituellement hyperleucocytaire, les blastes sont au contraire hypogranuleux, rarement avec corps d'Auer, mais ont typiquement un noyau bilobé Les promyélocytes leucémiques présentent une réaction myéloperoxydasique très forte dans les deux formes.

L' étude immunophénotypique révèle un profil d'expression particulier avec une forte positivité du CD33 et du CD13 associée à l'absence d'expression de HLA-DR et à la faible fréquence du CD34 , l'expression élevée du CD34 était possible dans les LAP, et elle était fréquemment associée à une hyperleucocytose, à un phénotype microgranulaire, à la forme courte du transcrit de fusion (bcr3), et très souvent, à une expression aberrante du CD2 marqueur lymphoïde .CD56 est possible aussi et il est en faveur d'un mauvais pronostic associée aussi à la forme courte du transcrit de fusion (bcr3) , expression de CD34 et CD 2 avec FLT3-ITD

La LAP est une urgence hématologique qui doit être rapidement reconnu et clairement distingué de toutes les autres leucémies aiguës, elle est de bon pronostic vu sa réponse au aux agents différentiants tels que l'acide

tout trans-rétinoïque acide (ATRA) ou trioxyde d'arsenic (ATO) et les anthracyclines

Les traitements actuels de pointe, qui comprennent des administrations de l'ATRA et de la chimiothérapie à base d'anthracycline pour l'induction et la consolidation, ainsi comme la maintenance à base de ATRA, ont radicalement transformé l'LAP en la leucémie aiguë la plus curable chez les adultes, et permet d'atteindre des taux de rémission complète proches de 90%. Mais vu la toxicité de la chimiothérapie les hématologues préfère l'ATO pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints d'LAP en association avec l'ATRA, L'association ATRA+ATO permet d'induire de façon synergique l'apoptose des cellules leucémiques et la différenciation des promyélocytes. Et pour les patients qui rechutent l'ATO reste la meilleure option de traitement dans ce cadre.

des autres stratégies ont été proposées ;le triple composé d'ATRA-FICZ et anti-CD44 qui permet une différenciation terminale en granulocytes et l'apoptose dans les cellules LAP mais nécessite des études cliniques pour clarifier l'efficacité clinique ;L'association AR aux inhibiteurs d'HDAC comme le butyrate ou la trichostatine A (TSA) qui reste efficace tant pour le traitement des patients porteurs de la translocation t(11;17) que pour celui des patients résistants à l'AR. Les agonistes de RXR et de la PKA permet la différenciation en granulocytes de cellules LAP résistantes à l'AR.

Nous soulignons également d'autres aspects qui peuvent être cruciaux pour le résultat de patients individuels, y compris la prise en charge, la reconnaissance et le traitement des complications mortelles, la gestion des effets indésirables associés à l'ATRA et l'ATO et rôle de la surveillance des maladies résiduelles minimales (MRD).



Résumés

RESUME

Titre : La leucémie aiguë promyélocytaire.

Auteur : MOURDI NAOUAL.

Rapporteur : Pr. A. MASRAR.

Mot clés : La leucémie aiguë promyélocytaire, la translocation t(15, 17) , la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA).

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) est un sous-type des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)) de type 3 dans la classification internationale FAB. LAP représente 10% des LAM.

Les symptômes ne sont pas spécifiques, étant similaires à ceux des autres sous-types de LAM (fièvre, malaise, pâleur, hémorragies). Cependant les patients présentent un risque hémorragique plus sévère, en raison d'une thrombopénie qui résulte d'une insuffisance médullaire et d'une consommation plaquettaire accrue. Cette consommation excessive est causée par la libération granulaire des promyélocytes et les analyses biologiques mettent en évidence des signes de coagulation intravasculaire disséminée.

Les promyélocytes sont caractérisés par une translocation réciproque et spécifique entre les chromosomes 15 et 17, t(15, 17), responsable de la fusion du gène *PML* de la leucémie promyélocytaire avec le gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (*RARα*). Ce remaniement chromosomique entraîne la synthèse d'un récepteur à l'acide rétinoïque anormal qui bloque la différenciation des promyélocytes. cette translocation peut être absente et remplacée par d'autres types de translocations par exemple PLZF/*RARα* t (11 ; 17) qui reste insensible au traitement.

La LAP peut être soignée dans plus de 90% des cas par l'acide trans-rétinoïque (ATRA) qui induit la maturation des cellules malignes. Le traitement repose sur l'association de la chimiothérapie (principalement des antracyclines) avec l'ATRA ou l'association de l'ATO avec l'ATRA sans oublier les soins de soutien.

SUMMARY

Title: Acute promyelocytic leukemia

Author: MOURDI NAOUAL.

Director: Pr. A. MASRAR

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, translocation t (15, 17), disseminated intravascular coagulation, trans-retinoic acid (ATRA).

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) type 3 in the international FAB classification. LAP represents 10% of AML.

The symptoms are not specific, being similar to those of other AML subtypes (fever, malaise, pallor, hemorrhage). However, patients have a higher risk of bleeding due to thrombocytopenia resulting from bone marrow failure and increased platelet consumption. This excessive consumption is caused by the granular release of promyelocytes and biological analyzes reveal signs of disseminated intravascular coagulation.

Promyelocytes are characterized by a reciprocal and specific translocation between chromosomes 15 and 17, t (15, 17), responsible for the fusion of the PML gene of promyelocytic leukemia with the truncated retinoic acid alpha receptor gene (RAR α). This chromosomal rearrangement results in the synthesis of an abnormal retinoic acid receptor that blocks the differentiation of promyelocytes. This translocation may be absent and replaced by other types of translocations, exemple PLZF / RAR t (11; 17) which remains insensitive to treatment .

LAP can be treated in more than 90% of cases by trans-retinoic acid (ATRA) which induces the maturation of malignant cells. The treatment is based on the combination of chemotherapy (mainly antracyclines) with ATRA or the association of arsenic ATO with ATRA without forgetting supportive care.

ملخص

العنوان: اللوكيميا سليفة النقوية الحاد

المشرف: بروفيسور عز العرب مسرار

المؤلف: نوال موزني

الكلمات الأساسية: اللوكيميا سليفة النقوية الحاد ، نقل (15، 17)t ، تخثر الدم داخل الأوعية ، حمض الريتينويك (ATRA).

اللوكيميا سليفة النقوية الحادة هو نوع فرعي من سرطان الدم النخاعي الحاد من النوع الثالث في تصنيف FAB الدولي. ويمثل 10 ٪ منه.

الأعراض ليست محددة ، بل مماثلة لتلك الخاصة بالانواع الفرعية الأخرى لسرطان الدم النخاعي الحاد (حمى ، والشعور بالضيق ، والشحوب ، نزيف). ومع ذلك ، فإن المرضى لديهم خطر أكبر للتعرض لنزيف اشد بسبب نقص الصفيحات الناجم عن فشل النخاع العظمي وزيادة استهلاك الصفائح الدموية. وينتج هذا الاستهلاك المفرط عن الإفراز الحبيبي لخلاية النخاعية القبلية (Promyelocyte). التحليلات البيولوجية تكشف عن علامات تخثر الدم داخل الأوعية.

تتميز الخلايا النخاعية القبلية (les promyelocytes) بنقل متبادل و محدد بين الكروموسومات 15 و 17، t(17، 15)، المسؤولة عن اندماج جينة اللوكيميا سليفة النقوية PML مع جينة المستقبل ألفا لحمض الريتينويك (RAR ألفا). وينتج عن إعادة ترتيب الكروموسومات هذا تخليق مستقبل غير طبيعي من حمض الريتينويك الذي يعرقل تمايز الخلايا النخاعية القبلية. قد يكون هذا النقل غائباً ويستبدل بأنواع أخرى من الانتقال، مثل t(11;17) RAR / PLZF التي تزال غير حساسة للعلاج.

يمكن معالجة اللوكيميا سليفة النقوية الحادة LAP في أكثر من 90٪ من الحالات بواسطة حمض الريتينويك الذي يحرض نضوج الخلايا الخبيثة. يعتمد العلاج على الجمع بين العلاج الكيميائي (أساساً antracyclines) مع حمض الريتينويك أو جمعه مع الارسنيك دون نسيان الرعاية الداعمة.

*Références
Bibliographiques*

- [1] . **Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Blood.** Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. 26 Feb 2009; 113(9): 1875-91
- [2] . **Hillestad L.K,** Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand.* 1957 Nov 29; 159(3):189-94.
- [3] . **Degos, L. and Wang Z.Y.,** All trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Oncogene.* 2001. 20(49):p.7140-5.
- [4] . **Warrell R.P Jr. et al,** Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1993. 329(3):177-89.
- [5] . **Valérie Lallemand-Breitenbach Jun Zhu Hugues de Thé .**La leucémie aiguë promyélocytaire : un paradigme des traitements ciblés sur l'oncogène ? 2001 ; 17 : 14-22
- [6] . **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al.** Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* 1976 Aug;33(4):451–8.
- [7] . **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al.** Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-AmericanBritish Cooperative Group. *Ann. Intern. Med.* 1985 Oct;103(4):620–5.
- [8] . **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 Jul 30;114(5):937–51.

- [9] . **Lo-Coco,a Emanuele Ammatuna,a Pau Montesinos,b and Miguel Angel Sanz b** Acute Promyelocytic Leukemia: Recent Advances in Diagnosis and Management.Francesco. 2008.
- [10] . **Rowley, J.D., H.M. Golomb, and C. Dougherty,** 15/17 translocation, a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukaemia. Lancet, 1977. **1**(8010): p. 549-50
- [11] . **de The, H., et al.,** The PML-RAR alpha fusion mRNA generated by the t(15;17) translocation in acute promyelocytic leukemia encodes a functionally altered RAR. Cell, 1991. **66**(4): p. 675-84.
- [12] . **Guglielmi, C., et al.,** Immunophenotype of adult and childhood acute promyelocytic leukaemia: correlation with morphology, type of PML gene breakpoint and clinical outcome. A cooperative Italian study on 196 cases. Br J Haematol, 1998. **102**(4): p. 1035-41.
- [13] . **Mistry, A.R., et al.,** The molecular pathogenesis of acute promyelocytic leukaemia: implications for the clinical management of the disease. Blood Rev, 2003. **17**(2): p. 71-97
- [14] . <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t1517ID1035.html>)
- [15] . <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/t1517ID1035.html>
- [16] . **Collins, S.J.,** The role of retinoids and retinoic acid receptors in normal hematopoiesis. Leukemia, 2002. **16**(10): p. 1896-905.
- [17] . **Leid M, Kastner P, Chambon P .** Multiplicity generated diversity in the retinoic acid signalling pathways. Trends Biol Sei 1992 ; **17**: 427-33.

- [18] . **Pratt MAC, Kralova J, McBurey MW.** A dominant negative mutation of the retinoic acid receptor gene in a retinoic acid-nonresponsive embryonal carcinoma cell. *Mol Cell Biol*] 1990 ; 10 : 6445.
- [19] . **Robertson K, Emani B, Collins SJ.** Retinoic acid-resistant HL-60R cells harbor a point mutation in the retinoic acid receptor ligand binding domain that confers dominant negative activity. *Blood* 1989 ; 80 : 1885.
- [20] . **Kruyt FAE, Van der Vliet LJ, MacIver S, Van den Brink CE, Feijen A, Jonk LJC, Kruijer W, Van der Saag PT.** Retinoic acid resistance of the variant embryonal carcinoma cell line RAC65 is caused by expression of a truncated RAR α . *Differentiation* 1992 ; 49 : 27.
- [21] . **Collins SJ, Robertson K, Mueller L.** Retinoic acid induced granulocytic differentiation of HL60 myeloid leukemia cells is mediated directly through the retinoic acid receptor (RAR). *Mol Cell Biol* 1990 ; 10 : 2154.
- [22] . **Tsai S, Collins SJ.** A dominant negative retinoic acid receptor blocks neutrophil differentiation at the promyelocyte stage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 ; 90 : 7153-7.
- [23] . **Sangho Lee et Martin I.** Heterodimers of retinoic acid receptors and thyroid hormone receptors display unique combinatorial regulatory properties . *Privalsky molecular endocrinology* ,2005 ;19(4):863
- [24] . **W Seol,H S Choi ,et D D Moore** .isolation of proteins that interact specifically with the retinoid X receptor :two novel orphan receptors,*Molecular Endocrinology*,1995 ;9 :72-85

- [25] . **Zhong, S., P. Salomoni, and P.P. Pandolfi**, The transcriptional role of PML and the nuclear body. *Nat Cell Biol*, 2000. **2**(5): p. E85-90.
- [26] . **Ishov, A.M., et al.**, PML is critical for ND10 formation and recruits the PML- interacting protein daxx to this nuclear structure when modified by SUMO-1. *J Cell Biol*, 1999. **147**(2): p. 221-234.
- [27] . **Strudwick, S. and K.L. Borden**, Finding a role for PML in APL pathogenesis: a critical assessment of potential PML activities. *Leukemia*, 2002. **16**(10): p. 1906-17.
- [28] . **Wang, Z.G., et al.**, Role of PML in cell growth and the retinoic acid pathway. *Science*, 1998. **279**(5356): p. 1547-51.
- [29] . **Ruggero, D., Z.G. Wang, and P.P. Pandolfi**, The puzzling multiple lives of PML and its role in the genesis of cancer. *Bioessays*, 2000. **22**(9): p. 827-35.
- [30] . **Di Croce, L., et al.**, Methyltransferase recruitment and DNA hypermethylation of target promoters by an oncogenic transcription factor. *Science*, 2002. **295**(5557): p. 1079-82.
- [31] . **Raymond P.Warrell , JR, Hvgues De Thé , Zhen_Y Wang ,and Laurent Degos** . acute promyelocytic leukemia. vol 329.no 3 july15,1993
- [32] . **Grignani, F., et al.**, The acute promyelocytic leukemia-specific PML-RAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell*, 1993. **74**(3): p. 423-31.
- [33] . **Grignani, F., et al.**, PML/RAR alpha fusion protein expression in normal human hematopoietic progenitors dictates myeloid commitment and the promyelocytic phenotype. *Blood*, 2000. **96**(4): p. 1531-7.

- [34] . **Grisolano, J.L., et al.**, Altered myeloid development and acute leukemia in transgenic mice expressing PML-RAR alpha under control of cathepsin G regulatory sequences. *Blood*, 1997. **89**(2): p. 376-87.
- [35] . **Brown, D., et al.**, A PMLRARalpha transgene initiates murine acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(6): p. 2551-6.
- [36] . **He, L.Z., et al.**, Acute leukemia with promyelocytic features in PML/RARalpha transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997. **94**(10): p. 5302-7.
- [37] . **Minucci, S., et al.**, PML-RAR induces promyelocytic leukemias with high efficiency following retroviral gene transfer into purified murine hematopoietic progenitors. *Blood*, 2002. **100**(8): p. 2989-95.
- [38] . **Pollock, J.L., et al.**, A bcr-3 isoform of RARalpha-PML potentiates the development of PML-RARalpha-driven acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(26): p. 15103-8.
- [39] . **Kelly, L.M., et al.**, PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(12): p. 8283-8.
- [40] . **Kogan, S.C., et al.**, BCL-2 cooperates with promyelocytic leukemia retinoic acid receptor alpha chimeric protein (PMLRARalpha) to block neutrophil differentiation and initiate acute leukemia. *J Exp Med*, 2001. **193**(4): p. 531-43.

- [41] . **Tallman MS, Lefebvre P, Baine RM, et al.** Effects of all-trans retinoic acid or chemotherapy on the molecular regulation of systemic blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute promyelocytic leukemia. *J Thromb Haemost* 2004;2:1341–50.
- [42] . **Hau C. Kwaan, MD, FRCP, Marjorie C.,Elizabeth H. Cull, MD, Fellow.**The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia – What have we learned in the past twenty years . (2014) 11–18
- [43] . **Watanabe R, Murata M, Takayama N, et al.** Long-term follow-up of hemostatic molecular markers during remission induction therapy with all-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. *Keio Hematology-Oncology Cooperative Study Group (KHOCS). Thromb Haemost* 1997;77:641–5
- [44] . **. Levi M, Ten Cate H.** Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586–92.
- [45] . **Rodeghiero F, Mannucci PM, Vigano S, et al.** Liver dysfunction rather than intravascular coagulation as the main cause of low protein C and antithrombin III in acute leukemia. *Blood* 1984;63:965–9.
- [46] . **Falanga A, Consonni R, Marchetti M, et al.** Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-transretinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1998;92:143–51.
- [47] . **Wang J, Weiss I, Svoboda K, et al.** Thrombogenic role of cells undergoing apoptosis. *Br J Haematol* 2001;115:382–91.
- [48] . **Gordon SG, Franks JJ, Lewis B.** Cancer procoagulant A: a factor X activating procoagulant from malignant tissue. *Thromb Res* 1975;6:127–37.

- [49] . **Falanga A, Alessio MG, Donati MB, et al.** A new procoagulant in acute leukemia. *Blood* 1988;71:870–5.
- [50] . **Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al.** Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:994–1004.
- [51] . **Zulfikar B, Kayran SM.** Successful treatment of massive gastrointestinal hemorrhage in acute biphenotypic leukemia with recombinant factor VIIa (NovoSeven). *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:261–3.
- [52] . **Alimoghaddam K, Ghavamzadeh A, Jahani M.** Use of Novoseven for arsenic trioxide-induced bleeding in PML. *Am J Hematol* 2006;81:720.
- [53] . **Tapiovaara H, Alitalo R, Stephens R, et al.** Abundant urokinase activity on the surface of mononuclear cells from blood and bone marrow of acute leukemia patients. *Blood* 1993;82:914–9.
- [54] . **Tapiovaara H, Matikainen S, Hurme M, et al.** Induction of differentiation of promyelocytic NB4 cells by retinoic acid is associated with rapid increase in urokinase activity subsequently downregulated by production of inhibitors. *Blood* 1994; 83:1883–91.
- [55] . **Bernard J et al,** Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1959. 89:604-8
- [56] . **H. Eddou, S. Jennane , A. Zinebi , H. El Maaroufi , S. Amellal , N. Messaoudi , E.M. Mahtat , F. El Asri e, M.K. Moudden , M. El Baaj , K. Doghmi , M. Mikdame .** Hématomes palpébraux révélant une leucémie aiguë promyélocytaire.2016.11.029

- [57] . **Ikezoe T, Yang J, Nishioka C, Honda G, Furihata M, Yokoyama A.** Thrombomodulin protects endothelial cells from a calcineurin inhibitor-induced cytotoxicity by upregulation of extracellular signal-regulated kinase/myeloid leukemia cell-1 signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2259—70.
- [58] . **O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al.** Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1047—55
- [59] . **Ma G, Liu F, Lv L, Gao Y, Su Y.** Increased promyelocytic-derived : a novel potential factor for coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol* 2013;92: 645—52
- [60] . **Chang H, Kuo MC, Shih LY, Dunn P, Wang PN, Wu JH, et al.** Clinical; bleeding events and laboratory coagulation profiles in acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol* 2012;88:321—8...
- [61] . **Falanga A, Rickles FR.** Pathogenesis and management of the bleeding diathesis in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:463—82.
- [62] . **Stephens R, Alitalo R, Tapiovaara H, et al.** Production of an active urokinase by leukemia cells: a novel distinction from cell lines of solid tumors. *Leuk Res* 1988;12:419—22
- [63] . **Lee CM, Hwang YS.** Hemorrhagic retinal detachment in acute promyelocytic leukemia. *Tai J Ophtalmol* 2013;3:123—5..
- [64] . **C. Albisettia,*,b, R.H. Khonsaria,b, P. Goudota,b, O. Razouka,b** .Macrocheilia revealing an acute promyelocytic leukemia.2016

- [65] . **Eytan Stein , Brandon McMahon , Hau Kwaan, PhD, Jessica K. Altman, , Olga Frankfurt, , Martin S. Tallman** .The coagulopathy of acute promyelocytic leukaemia revisited ,. Best Practice & Research Clinical Haematology 22 (2009) 153–163
- [66] . **Armin Rashidi, Marc L. Silverberg , Paul R. Conkling , Stephen I. Fisher**.Thrombosis in acute promyelocytic leukemia . Thrombosis Research 131 (2013) 281–289
- [67] . **Avvisati G et al**, Acute promyelocytic leukemia: clinical and morphologic featuresand prognostic factors. Semin Hematol. 2001.38:9.4-12
- [68] . **Thomas Huesoa, Stéphanie Jouvea, Ouda Ghouala, Véronique Salauna, Michèle Maleta, Xavier Troussarda** Leucémie aiguë promyélocytaire : à propos d'un cas clinique .. AVRIL 2015 - N°471
- [69] . **Cordonnier C et al**, Acute promyelocytic leukemia in 57 previously untreated patients. Cancer. 1985. 55(1):18-25.
- [70] . **Biondi A et al.**, RAR-alpha gene rearrangements as a genetic marker for diagnosis and monitoring in acute promyelocytic leukemia. Blood. 1991.77(7):1418-22.
- [71] . **De The H et al.**, The t(15 ;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor alpha gene to a novel transcribed locus. Nature. 1990.347(6293):558-61.
- [72] . **De Botton S et al**, Additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukaemia (APL) do not confer poor prognosis: results of APL 93 trial. Br J Haematol. 2000. 111(3):801-6.

- [73] . **Chen, Z., et al.**, Fusion between a novel Kruppel-like zinc finger gene and the retinoic acid receptor-alpha locus due to a variant t(11;17) translocation associated with acute promyelocytic leukaemia. *Embo J*, 1993. **12**(3): p. 1161-7.
- [74] . **Wells, R.A., C. Catzavelos, and S. Kamel-Reid**, Fusion of retinoic acid receptor alpha to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat Genet*, 1997. **17**(1): p. 109-13.
- [75] . **Redner, R.L., et al.**, The t(5;17) variant of acute promyelocytic leukemia expresses a nucleophosmin-retinoic acid receptor fusion. *Blood*, 1996. **87**(3): p. 882-6.
- [76] . **Arnould, C., et al.**, The signal transducer and activator of transcription STAT5b gene is a new partner of retinoic acid receptor alpha in acute promyelocytic-like leukaemia. *Hum Mol Genet*, 1999. **8**(9): p. 1741
- [77] . **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.
- [78] . **Renneville A et al**, Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. *Leukemia*. 2008. **22**(5):915-31.
- [79] . **Beitinjaneh A et al**, Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations in acute promyelocytic leukemia: A systematic review. *Leuk Res*. 2010 Jul; **34**(7):831-6.
- [80] . **Gilliland D.G. and J.D. Griffin**, The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002. **100**(5):1532-42.

- [81] . **Nakao M et al**, Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996. 10(12):1911-8.
- [82] . **Thiede C 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):4326-35
- [83] . **Kuchenbauer F et al**, Impact of FLT3 mutations and promyelocytic leukaemiabreakpoint on clinical characteristics and prognosis in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2005. 130(2):196-202.
- [84] . **Callens C et al**, Prognostic implication of FLT3 and Ras gene mutations in patients with acute promyelocytic leukemia (APL): a retrospective study from the European APL group. *Leukemia*. 2005. 19(7):1153-60.
- [85] . **Matteo Molica ,Massimo Breccia** .FLT3-ITD in acute promyelocytic leukemia: Clinical distinct profile but still controversial prognosis .. (2015) 397–399
- [86] . **Paietta E et al**, The immunophenotype of acute promyelocytic leukemia (APL): an ECOG study. *Leukemia*. 1994. 8(7):1108-12.
- [87] . **Paietta E**, Expression of cell-surface antigens in acute promyelocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003. 16(3):369-85.
- [88] . **Foley R et al.**, CD34-positive acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, microgranular/hypogranular morphology, expression of CD2 and *bcr3* isoform. *Am J Hematol*. 2001. 67(1):34-41
- [89] . **Lin P et al**, Expression of CD2 in acute promyelocytic leukemia correlates with short form of PML-RARalpha transcripts and poorer prognosis. *Am J Clin Pathol*. 2004. 121(3):402-7.

- [90] . **Ferrara F, Morabito F, Martino B, et al.** CD56 expression is an indicator of poor clinical outcome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with simultaneous all-trans-retinoic acid and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(6):1295-1300.
- [91] . **Yinjun Lou, Yafang Ma, Shanshan Suo, Wanmao Ni, Yungui Wang, Hanzhang Pan, Hongyan Tong, Wenbin Qian, Haitao Meng, Wenyan Mai, Jian Huang, Wenjuan Yu, Juyin Wei, Liping Mao, Jie Jin** .Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide-based frontline therapy . (2015) 938–944
- [92] . **Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F.** Practice points, consensus, and controversial issues in the management of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist*. 2005;10:806-14.
- [93] . **Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F.** Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2005;105:3019-25.
- [94] . **Falanga A, Barbui T.** Coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Acta Haematol*. 2001;106:43-51
- [95] . **Kebriaei P, Champlin R, de Lima M, et al.** Management of acute leukemias. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2014, March 7). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (9th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 131: pp. 1928-1954

- [96] . **Kurtin SE.** Leukemia and myelodysplastic syndromes. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). Cancer Nursing: Principles and Practice. (7th Édition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 57: pp. 1369-1398.
- [97] . **TRT Wiernic PH, Gallagher RE, Tallman MS.** Acute promyelocytic leukemia. Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP & Kyle RA (eds.). (2013). Neoplastic Diseases of the Blood. (5th Édition). Springer. 23: pp. 403-453.
- [98] . **Adès L, Chevret S, Raffoux E, 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
- [99] . **Grignani F, de Matteis S, Nervi C, et al.** Fusion proteins of the retinoic acid receptor-alpha recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. Nature 1998 ; 391 : 815-8.25.
- [100] . **Lin RJ, Nagy L, Inoue S, et al.** Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. Nature 1998 ; 391 : 811-4.
- [101] . **Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al.** The “retinoic acid syndrome”
in acute promyelocyticleukemia. Ann Intern Med 1992;117(4):292-6
- [102] . **Sanz MA, Montesinos P.** How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocyticleukemia. Blood 2014;123(18):2777-82.
- [103] . **T. Prebet, A. Etienne, N. Vey .**Prise en charge thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes Volume .2012.13-018-G-50

- [104] . **Peng Zhang.** On arsenic trioxide in the clinical treatment of acute promyelocytic leukemia. (2017) 29–32
- [105] . **Zhu J, Koken MHM, Quignon F, et al.** Arsenic-induced PML targeting onto nuclear bodies: implications for the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 3978-83.
- [106] . **Muller S, Matunis MJ, Dejean A.** Conjugation with the ubiquitin-related modifier SUMO-1 regulates the partitioning of PML within the nucleus. *EMBO J* 1998 ; 17 : 61-70.
- [107] . **Quignon F, de Bels F, Koken M, et al.** PML induces a caspase-independent cell death process. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 259-65.
- [108] . **Torii S, Egan DA, Evans RA, Reed JC.** Human Daxx regulates Fas-induced apoptosis from nuclear PML oncogenic domains (PODs). *EMBO J* 1999 ; 18 : 6037-49.
- [109] . **Sternsdorf T, Puccetti E, Jensen K, et al.** Pic-1/SUMO-1-modified PML-retinoic acid receptor alpha mediates arsenic trioxide induced apoptosis in acute promyelocytic leukemia. *Mol Cell Biol* 1999 ; 19 : 5170-8
- [110] . **Zhu J, Gianni M, Kopf E, et al.** Retinoic acid induces proteasome-dependent degradation of retinoic acid receptor alpha (RAR alpha) and oncogenic RAR alpha fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 14807-12.
- [111] . **Wang Z-G, Rivi R, Delva L, et al.** Arsenic trioxide and melarsoprol induce programmed cell death in myeloid leukemia cell lines and function in a PML and PMLRARalpha independent manner. *Blood* 1998 ; 92 : 1497-504.

- [112] . **Yoshida H, Kitamura K, Tanaka K, et al.** Accelerated degradation of PML-retinoic acid receptor alpha (PML-RARA) oncoprotein by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. Possible role of the proteasome pathway. *Cancer Res* 1996; 56: 2945-8.
- [113] . **Koken MHM, Daniel M-T, Gianni M, et al.** Retinoic acid, but not arsenic trioxide, degrades the PLZF/RARalpha fusion protein, without inducing terminal differentiation or apoptosis, in a RA-therapy resistant tt(11;17)(q23;q21) APL patient. *Oncogene* 1999 ; 18 : 1113-8
- [114] . **Vey N, Bosly A, Guerci A, Feremans W, Dombret H, Dreyfus F, et al.** Arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes: a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2006;**24**:2465-71.
- [115] . **Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E, et al.** United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;**19**:3852-60.
- [116] . **Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al.** Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy : a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103(4):1237-43
- [117] . **Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al.** Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia : a population-based report from the Swedish adult acute leukemia registry. *Leukemia* 2011;25(7):1128-34.
- [118] . **McClellan JS, Kohrt JE, Coutre S, et al.** Treatment advances have not improved the early death rate in acute promyelocytic leukemia. *Haematologica* 2012;97(1):133-6.

- [119] . **Lallemand-Breitenbach V, Guillemain MC, Janin A, et al.** Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1999;189(7):1043-52.
- [120] . **Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al.** Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369(2):111-21.
- [121] . **Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al.** A randomized comparison of all-trans-retinoic 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(4):1192-1200.
- [122] . **Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al.** All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337(15):1021-8.
- [123] . **Adès L, Chevret S, Raffoux E, 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.
- [124] . **Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al.** Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood.* 2007;111:1078-86
- [125] . **Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al.** Japan Adult Leukemia Study Group. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARalpha transcript after consolidation therapy: the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood.* 2007;110:59-66.

- [126] . **Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, et al.** AIDA: the Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL) [abstract]. Blood 2003;102:142a.
- [127] . **Martin S. Tallman.** Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia . 2007.Vol. 20, No. 1, pp. 57e65,
- [128] . **Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M et al.** Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia.Blood2004;104:1995e1999.
- [129] . **Amir Amanzadeh , Vahid Molla-kazemiha , Saeed Samani , Mahdi Habibi-Anbouhi ,Kayhan Azadmanesh, Mohsen Abolhassani, Mohammad Ali Shokrgozar .** New synergistic combinations of differentiation-inducing agents in the treatment of acute promyelocytic leukemia cells . 68 (2018) 98–104
- [130] . **F.R. Davey, W.N. Erber, K.C. Gatter, D.Y. Mason,** Immunophenotyping of acute myeloid leukemia by immuno-alkaline phosphatase (APAAP) labeling with a panel of antibodies, Am. J. Hematol. 26 (2) (1987) 157–166.
- [131] . **R.P. Bunaciu, A. Yen, 6-Formylindolo (3,2-b)carbazole (FICZ)** enhances retinoic acid (RA)-induced differentiation of HL-60 myeloblastic leukemia cells, Mol. Cancer 12 (2013) 39.
- [132] . **R.P. Bunaciu, H.A. Jensen, R.J. MacDonald, D.H. LaTocha, J.D. Varner, A. Yen, 6-Formylindolo(3, 2-b)carbazole (FICZ)** modulates the signalsome responsible for RAinduced differentiation of HL-60 myeloblastic leukemia cells, PLoS One 10 (8) (2015) e0135668.

- [133] . **H. Ponta, L. Sherman, P.A. Herrlich, CD44:** from adhesion molecules to signaling regulators, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4 (1) (2003) 33–45.
- [134] . **J.L. Carrier, P. Javadi, E. Bourrier, C. Camus, E. Segal-Bendirdjian, A. Karniguian, cFos mediates cAMP-dependent generation of ROS and rescue of maturation program in retinoid-resistant acute promyelocytic leukemia cell line NB4-LR1, PLoS One** 7 (11) (2012) e50408.
- [135] . **R.S. Charrad, Z. Gadhoun, J. Qi, A. Glachant, M. Allouche, C. Jasmin, C. Chomienne, F. Smadja-Joffe, Effects of anti-CD44 monoclonal antibodies on differentiation and apoptosis of human myeloid leukemia cell lines, Blood** 99 (1) (2002) 290–299.
- [136] . **J. Moll, S. Khaldoyanidi, J.P. Sleeman, M. Achtnich, I. Preuss, H. Ponta, P. Herrlich, Two different functions for CD44 proteins in human myelopoiesis, J. Clin. Invest.** 102 (5) (1998) 1024–1034.
- [137] . **G. Song, X. Liao, L. Zhou, L. Wu, Y. Feng, Z.C. Han, HI44a, an anti-CD44 monoclonal antibody, induces differentiation and apoptosis of human acute myeloid leukemia cells, Leuk. Res.** 28 (10) (2004) 1089–1096.
- [138] . **Grignani F, de Matteis S, Nervi C, et al.** Fusion proteins of the retinoic acid receptor- α recruit histone deacetylase in promyelocytic leukaemia. *Nature* 1998 ; 391 : 815-8.
- [139] . **Warrell RP, He L-Z, Richon V, Calleja E, Pandolfi PP.** Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1621-5.

- [140] . **Benoit G, Altucci L, Flexor M, et al.** RARindependent RXR signaling induces t(15;17) leukemia cell maturation. EMBO J 1999 ; 18 : 7011-8
- [141] . **Joseph G. Jurcic, Stephen D. Nimer, David A. Scheinberg, Tony DeBlasio, Raymond P. Warrell Jr, and Wilson H. Miller Jr .** Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR-a isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia . 2001.vol 98, number 9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 285

سنة : 2018

اللوكميا سليفة النقية الحاد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : نوال موزني

المزودة في 06 أكتوبر 1992 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اللوكيميا سليفة النقية الحاد - نقل (15,17)t - تخثر الدم داخل الأوعية - حمض الريتينويك ATRA.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية