

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 199

LES LEUCEMIES AIGUES MYÉLOBLASTIQUES
EXPERIENCE DE L'HÔPITAL MILITAIRE DE RABAT
A PROPOS DE 51 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Safae ASTATI

Née le 07 Février 1985 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Leucémie aigue myéloblastique – Epidémiologie – Pronostic – Traitement –

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. K. DOGHMI

Professeur Agrégé d'Hématologie Clinique

RAPPORTEUR

Mr. M. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 32

قال رسول الله صَلَّى اللهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ:
« وَمَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَلْتَمِسُ فِيهِ عِلْمًا ،
سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ » رواه مسلم



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSaid Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie

47. Pr. HERMAS Mohamed
48. Pr. TOLOUNE Farida*

Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNABOU Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed
58. Pr. KHARBACH Aïcha
59. Pr. MANSOURI Fatima
60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
61. Pr. SEDRATI Omar*
62. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrie
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
64. Pr. ATMANI Mohamed*
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
70. Pr. BENSOUHA Yahia
71. Pr. BERRAHO Amina
72. Pr. BEZZAD Rachid
73. Pr. CHABRAOUI Layachi
74. Pr. CHANA El Houssaine*
75. Pr. CHERRAH Yahia
76. Pr. CHOKAIRI Omar
77. Pr. FAJRI Ahmed*
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
79. Pr. KHATTAB Mohamed
80. Pr. NEJMI Maati
81. Pr. OUAALINE Mohammed*
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina

Chirurgie Générale
Microbiologie

86. Pr. BENSOUDA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 100.Pr. AGNAOU Lahcen
- 101.Pr. AL BAROUDI Saad
- 102.Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103.Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 104.Pr. BENJELLOUN Samir
- 105.Pr. BEN RAIS Nozha
- 106.Pr. CAOUI Malika
- 107.Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108.Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109.Pr. EL AOUDAD Rajae
- 110.Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111.Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112.Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 113.Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114.Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115.Pr. ESSAKALI Malika
- 116.Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117.Pr. HADRI Larbi*
- 118.Pr. HASSAM Badredine
- 119.Pr. IFRINE Lahssan
- 120.Pr. JELTHI Ahmed
- 121.Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122.Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123.Pr. OULBACHA Said
- 124.Pr. RHRAB Brahim
- 125.Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 126.Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.Pr. ABBAR Mohamed*
128.Pr. ABDELHAK M'barek
129.Pr. BELAIDI Halima
130.Pr. BRAHMI Rida Slimane
131.Pr. BENTAHILA Abdelali
132.Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133.Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134.Pr. CHAMI Ilham
135.Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
136.Pr. EL ABBADI Najia
137.Pr. HANINE Ahmed*
138.Pr. JALIL Abdelouahed
139.Pr. LAKHDAR Amina
140.Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

141.Pr. ABOUQUAL Redouane
142.Pr. AMRAoui Mohamed
143.Pr. BAIDADA Abdelaziz
144.Pr. BARGACH Samir
145.Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146.Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147.Pr. CHAARI Jilali*
148.Pr. DIMOU M'barek*
149.Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150.Pr. EL MESNAoui Abbes
151.Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
152.Pr. FERHATI Driss
153.Pr. HASSOUNI Fadil
154.Pr. HDA Abdelhamid*
155.Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156.Pr. IBRAHIMY Wafaa
157.Pr. MANSOURI Aziz
158.Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159.Pr. RZIN Abdelkader*
160.Pr. SEFIANI Abdelaziz
161.Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162.Pr. AMIL Touriya*
163.Pr. BELKACEM Rachid
164.Pr. BELMAHI Amin
165.Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
166.Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale

167.Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
168.Pr. GAOUZI Ahmed
169.Pr. MAHFOUDI M'barek*
170.Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
171.Pr. MOHAMMADI Mohamed
172.Pr. MOULINE Soumaya
173.Pr. OUADGHIRI Mohamed
174.Pr. OUZEDDOUN Naima
175.Pr. ZBIR EL Mehdi*

Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

176.Pr. ALAMI Mohamed Hassan
177.Pr. BEN AMAR Abdesselem
178.Pr. BEN SLIMANE Lounis
179.Pr. BIROUK Nazha
180.Pr. BOULAICH Mohamed
181.Pr. CHAOUIR Souad*
182.Pr. DERRAZ Said
183.Pr. ERREIMI Naima
184.Pr. FELLAT Nadia
185.Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
186.Pr. HAIMEUR Charki*
187.Pr. KANOUNI NAWAL
188.Pr. KOUTANI Abdellatif
189.Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
190.Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
191.Pr. NAZI M'barek*
192.Pr. OUAHABI Hamid*
193.Pr. SAFI Lahcen*
194.Pr. TAOUFIQ Jallal
195.Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196.Pr. AFIFI RAJAA
197.Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198.Pr. ALOUANE Mohammed*
199.Pr. BENOMAR ALI
200.Pr. BOUGTAB Abdesslam
201.Pr. ER RIHANI Hassan
202.Pr. EZZAITOUNI Fatima
203.Pr. KABBAJ Najat
204.Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205.Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

206.Pr. KHATOURI ALI*
207.Pr. LABRAIMI Ahmed*

Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208.Pr. ABID Ahmed*
209.Pr. AIT OUMAR Hassan
210.Pr. BENCHERIF My Zahid
211.Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212.Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213.Pr. CHAOUI Zineb
214.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215.Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216.Pr. EL FTOUH Mustapha
217.Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218.Pr. EL OTMANYAzzedine
219.Pr. GHANNAM Rachid
220.Pr. HAMMANI Lahcen
221.Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222.Pr. ISMAILI Hassane*
223.Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224.Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225.Pr. TACHINANTE Rajae
226.Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

227.Pr. AIDI Saadia
228.Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229.Pr. AJANA Fatima Zohra
230.Pr. BENAMR Said
231.Pr. BENCHEKROUN Nabih
232.Pr. CHERTI Mohammed
233.Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234.Pr. EL HASSANI Amine
235.Pr. EL IDGHIRI Hassan
236.Pr. EL KHADER Khalid
237.Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238.Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239.Pr. HSSAIDA Rachid*
240.Pr. LACHKAR Azzouz
241.Pr. LAHLOU Abdou
242.Pr. MAFTAH Mohamed*
243.Pr. MAHASSINI Najat
244.Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
245.Pr. NASSIH Mohamed*
246.Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

247.Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248.Pr. AOUDAD Aicha	Cardiologie
249.Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250.Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251.Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
252.Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253.Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254.Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255.Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256.Pr. BENOUDACHANE Thami	Pédiatrie
257.Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258.Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259.Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260.Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261.Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262.Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263.Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264.Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265.Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266.Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267.Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268.Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269.Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270.Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271.Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272.Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273.Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274.Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275.Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276.Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277.Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278.Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279.Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280.Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281.Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282.Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283.Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284.Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285.Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286.Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287.Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288.Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289.Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290.Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique

291.Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292.Pr. TAZI MOUKHA Karim

Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293.Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294.Pr. AMEUR Ahmed *
295.Pr. AMRI Rachida
296.Pr. AOURARH Aziz*
297.Pr. BAMOU Youssef *
298.Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299.Pr. BENBOUAZZA Karima
300.Pr. BENZEKRI Laila
301.Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302.Pr. BERNOUSSI Zakiya
303.Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304.Pr. CHOHO Abdelkrim *
305.Pr. CHKIRATE Bouchra
306.Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307.Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308.Pr. EL BARNOUSSI Leila
309.Pr. EL HAOURI Mohamed *
310.Pr. EL MANSARI Omar*
311.Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312.Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313.Pr. HADDOUR Leila
314.Pr. HAJJI Zakia
315.Pr. IKEN Ali
316.Pr. ISMAEL Farid
317.Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318.Pr. KRIOULE Yamina
319.Pr. LAGHMARI Mina
320.Pr. MABROUK Hfid*
321.Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322.Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323.Pr. MOUSTAINE My Rachid
324.Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325.Pr. OUJILAL Abdelilah
326.Pr. RACHID Khalid *
327.Pr. RAISS Mohamed
328.Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329.Pr. RHOU Hakima
330.Pr. SIAH Samir *
331.Pr. THIMOU Amal
332.Pr. ZENTAR Aziz*
333.Pr. ZRARA Ibtisam*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334.Pr. ABDELLAH El Hassan
335.Pr. AMRANI Mariam
336.Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337.Pr. BENKIRANE Ahmed*
338.Pr. BENRAMDANE Larbi*
339.Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340.Pr. BOULAADAS Malik
341.Pr. BOURAZZA Ahmed*
342.Pr. CHAGAR Belkacem*
343.Pr. CHERRADI Nadia
344.Pr. EL FENNI Jamal*
345.Pr. EL HANCHI ZAKI
346.Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347.Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348.Pr. HACHI Hafid
349.Pr. JABOUIRIK Fatima
350.Pr. KARMANE Abdelouahed
351.Pr. KHABOUZE Samira
352.Pr. KHARMAZ Mohamed
353.Pr. LEZREK Mohammed*
354.Pr. MOUGHIL Said
355.Pr. NAOUMI Asmae*
356.Pr. SAADI Nozha
357.Pr. SASSENOU ISMAIL*
358.Pr. TARIB Abdelilah*
359.Pr. TIJAMI Fouad
360.Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

361.Pr. ABBASSI Abdellah
362.Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363.Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364.Pr. ALLALI Fadoua
365.Pr. AMAR Yamama
366.Pr. AMAZOUZI Abdellah
367.Pr. AZIZ Noureddine*
368.Pr. BAHIRI Rachid
369.Pr. BARKAT Amina
370.Pr. BENHALIMA Hanane
371.Pr. BENHARBIT Mohamed
372.Pr. BENYASS Aatif
373.Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie

374.Pr. BOUKLATA Salwa
 375.Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376.Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377.Pr. EL HAMZAoui Sakina
 378.Pr. HAJJI Leila
 379.Pr. HESSISSEN Leila
 380.Pr. JIDAL Mohamed*
 381.Pr. KARIM Abdelouahed
 382.Pr. KENDOouSSI Mohamed*
 383.Pr. LAARouSSI Mohamed
 384.Pr. LYAGouBI Mohammed
 385.Pr. NIAMANE Radouane*
 386.Pr. RAGALA Abdelhak
 387.Pr. SBIHI Souad
 388.Pr. TNACHERI OUazzANI Btissam
 389.Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429 Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAoui Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448.Pr. LAATIRIS Abdelkader*

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique

449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra*
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie

490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie

Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**

*Je dédie cette
Thèse... *

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A ma très chère mère

Le symbole du dévouement et du sacrifice, pour son amour son écoute permanente et son soutien inconditionnel.

Ma mère qui a toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégée.

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je te porte chère mère.

Je te dédie tout particulièrement cette thèse maman pour t'exprimer toute ma gratitude et je te dis tout simplement : je t'aime maman, Merci.

À mon très cher père

Le grand militant, qui a toujours été un exemple de sincérité et de dévouement, qui m'a toujours pousser à me surpasser dans tout ce que j'entreprend, qui m'a transmit la rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai chère père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être la fille que tu as voulue que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A mes très chers frères Youssef et Anas

A travers ce travail je vous exprime tout mon amour et mon affection.

Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût.

Je vous remercie pour tout ce que vous êtes, et je vous souhaite à tous beaucoup de réussite dans vos études mais aussi pour le reste de la vie.

A Ma chère grand-mère El Alia

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je te dois.*

Que dieu te préserve et t'accorde santé et prospérité.

A ma grande famille

Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
affection la plus sincère.*

A tous mes chers amis (es)

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A tous les membres de l'AMIR et en particulier à mes collègues de la promotion 2009.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration de ce travail en particulier le personnel médical et paramédical du service de l'Hématologie clinique de l'HMIMV de Rabat.

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie au Service d'Hématologie et Oncologie

Pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat.

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veuillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur K. DOGHMI
Professeur d'Hématologie Clinique à l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V de Rabat.*

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

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

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur M. BENKIRANE

*Professeur d'Hématologie Biologie à l'Hôpital Militaire
d'Instruction Mohamed V de Rabat.*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de
l'estime que je porte à votre personne.*

Veuillez croire à nos sincères remerciements.

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur A. MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologie à l'Hôpital IBN SINA
de Rabat.*

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et
une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi
le jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et
profond respect.*



ADN	: Acide désoxyribonucléique
Allo-SCT	: Allogreffe des CSH
AMLSG	: German Austrian AML Study Group
AraC	: Aracytine
ATRA	: Acide Tout-Trans-Rétinoïque
CALGB	: Cancer and Leukemia Group B
CD	: Cluster de Différenciation
CEBPA	: CCAAT/enhancer-binding protein alpha
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CLP	: Common Lymphoid Progenitor
CMP	: Common Myeloid Progenitor
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques.
CSL	: Cellules souches leucémiques
DAC	: Difficile à classer
DC	: Dendritic Cell
DFS	: <i>Disease-Free-Survival</i> ou survie sans maladie
DNR	: Daunorubicine
EBMT	: European group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
EGIL	: European Group for the Immunological characterization of Leukemias
EP	: Erythrocyte Progenitor;
FAB	: Franco-Américano-Britannique

FLT3	: FMS-like tyrosine kinase 3
FISH	: Hybridation <i>in situ</i> fluorescente
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
GIMEMA	: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto
GMP	: Granulocyte-Macrophage Progenitors;
GOELAM	: Groupe Ouest Est Leucémies Aigues Myéloblastiques
GP	: Granulocyte Progenitor
GVL	: <i>Graft Versus Leukemia</i>
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
HSC	: Hematopoietic Stem Cell;
HOVON	: Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group
IFN	: Intérféron
ITK	: Inhibiteur de Tyrosine Kinase
LA	: Leucémie aigue.
LAL	: Leucémie Aigue Lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigue myéloblastique.
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LLC	: Leucémie Lympoide Chronique
LMC	: Leucémie Myéloide Chronique
LNH	: lymphome non Hodgkinien
LT-HSC	: CSH à long terme
MacP	: Macrophage Progenitor;
MDR	: Multi-drug Resistance
MEP	: Megakaryocyte-Erythrocyte Progenitor;

MkP	: Megakaryocyte Progenitor;
MLL	: Mixed lineage leukemia
MPO	: Myélopéroxydase
MRC	: Medical Research Council
NCI	: National Cancer Institute
NK	: Natural Killer;
NOD-SCID	: Non Obese Diabetic -Severe Combined ImmunoDeficiency
NPM1	: Nucleophosmin1
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
RC	: Rémission Complète
RP	: Réponse partielle
SAKK	: Swiss Group for Clinical Cancer Research
ST-HSC	: CSH à court terme
SWOG	: South west Oncology Group



Introduction	1
Historique	4
Matériels et méthodes	8
I-Matériels :	9
II-Méthodes:	9
A-La fiche d'exploitation :	9
B-Analyses et traitement des données :	12
Résultats	13
I-Les caractéristiques épidémiologiques :	14
A- Fréquence:	14
B- Répartition annuelle :	14
C- Age :	16
D- Sexe :	17
E- Antécédents :	17
a.Leucémie myéloïde chronique (LMC) :	17
c.Problèmes cardio-vasculaires :	18
d.Exposition aux toxiques :	18
F- Délai de consultation:	18
II-Les caractéristiques cliniques :	19
A-Mode de révélation :	19
B-Examen clinique :	20
a.Syndrome d'insuffisance médullaire :	20

b.Syndrome tumoral:	21
c.Syndrome de leucostase:	22
d.Atteinte neuro-méningée :	22
III-Les caractéristiques biologiques :	22
A-Hémogramme :	22
B-Myélogramme et immunophénotypage :	25
C-Caryotype :	27
D-Atteinte du SNC :	29
E-Bilan de retentissement:	29
a.Bilan de CIVD :	29
b.Bilan de lyse tumorale :	29
IV-Les caractéristiques thérapeutiques :	29
A-LAM de novo :	30
B-LAM secondaires :	30
V-Les caractéristiques évolutives :	31
A-LAM de novo :	31
B-LAM secondaire :	33
Discussion	34
Chapitre 1 : PARTIE THEORIQUE :	35
I- Physiopathologie :	35
A-L'hématopoïèse :	35
B-Leucémogénèse:	40

II-Classifications :	50
A-Classification FAB :	50
B-Classification EGIL :	56
C-Classification OMS :	57
III- Les facteurs pronostiques :	59
A-Âge :	59
B-Hyperleucocytose :	60
C-Immunophénotypage :	61
D-Cytogénétique :	61
E-LAM secondaires :	66
F-Résistance multidroge (MDR1) :	66
G-Réponse au traitement :	67
Chapitre 2 : PARTIE PRATIQUE :	68
I-Données épidémiologiques :	68
II-Aspects cliniques :	69
A-Les signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse :	69
B-Le syndrome tumoral :	70
a-L'hypertrophie des organes hématopoïétiques :	70
i.Les adénopathies :	70
ii.La splénomégalie :	70
iii.L'hépatomégalie :	70
b-Le syndrome de leucostase :	71

c-Les localisations extra-hématologiques :	71
i.La localisation neuro-méningée	71
ii.Atteintes cutanéomuqueuses.....	72
III-Les aspects biologiques :	74
A-Examens biologiques à visée diagnostique et pronostique :	74
a.Hémogramme :	74
b.Cytologie médullaire et immunophénotypage:	74
B-Bilan de retentissement :	76
a.Bilan métabolique:	76
b.Bilan dhémostase :	78
IV-Les données thérapeutiques :	78
A-LAM de novo :	78
B-LAM secondaire (LMC acutisée) :	86
Conclusion	92
Annexe	94
Résumés	100
Références	104



Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale de cellules immatures « blastes » appartenant à la lignée myéloïde bloquées dans leur différenciation et ayant perdu leur capacité à répondre aux régulateurs de la prolifération. Elles ont pour origine soit la transformation d'une cellule souche, soit celle d'un progéniteur hématopoïétique myéloïde plus ou moins engagé dans une lignée. Les LAM sont des affections rares, atteignant 3 individus pour 100 000 habitants par an de tous âges et des deux sexes. On observe une augmentation régulière de fréquence avec l'âge chez l'adulte.

Ce phénomène d'expansion clonale s'accompagne d'une insuffisance médullaire quantitative (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec ses conséquences cliniques.

Le diagnostic repose sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotypage et l'étude cytogénétique et moléculaire.

Les progrès réalisés depuis 20 ans ne doivent pas masquer la gravité de la maladie et le pronostic catastrophique en l'absence de traitement, en raison de l'insuffisance médullaire profonde responsable en particulier d'hémorragies et d'infections graves. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans. Chez les sujets pouvant recevoir une chimiothérapie intensive, la rémission complète (RC) est obtenue dans 70 à 80% des cas.

Considérant, l'ensemble des LAM, la majorité des patients rechutent voire même après un traitement intensif de consolidation (greffes allogéniques) et la survie globale à 5 ans est de l'ordre de 30 à 40% chez les sujets de moins de 60 ans. Pour les sujets plus âgés, la survie globale est encore plus mauvaise (moins de 20%). À toutes les étapes de la maladie, la nécessaire agressivité du

traitement doit être mise en balance avec les mesures palliatives, dans le but de conserver une qualité de vie optimale.

Néanmoins, les résultats thérapeutiques varient énormément selon que l'on considère les deux facteurs pronostiques les plus discriminants qui sont l'âge et les profils cytogénétiques.

La recherche fondamentale, explorant les mécanismes de leucémogénèse, représente un espoir majeur pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, permettant d'agir au niveau des mutations, des voies de transduction du signal et des antigènes spécifiques de surface afin d'améliorer la survie des patients atteints de leucémies aigües. Ces agents comprennent le gemtuzumab (anticorps anti-CD33), des inhibiteurs de protéosome, des agents anti-angiogéniques, des inhibiteurs du FLT3, des inhibiteurs de l'apoptose, des analogues nucléosidiques....

Tous ces agents peuvent potentiellement répondre aux anomalies hétérogènes dans la LAM et d'améliorer considérablement les résultats pour les patients.

Le but de ce travail est, principalement, d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et thérapeutiques des patients atteints d'une leucémie aigue myéloblastique diagnostiquée, traitée et suivie dans le Service d'Hématologie clinique de HMIMV.



La première description clinique de la maladie, évoquant la leucémie, date de 1827, par le français Alfred Velpeau, qui réalise l'autopsie d'un homme décédé d'un tableau associant fièvre, fatigue, hépatomégalie, splénomégalie de 4,5 kg et un sang d'aspect blanchâtre. C'est en 1845, qu'une série d'autopsies, conduite par l'écossais John Hugues Benett, confirme ce même tableau, et utilise alors le terme de « leucocythemia ». En 1856, l'allemand Rudolf Virchow identifie, grâce au microscope à lumière, l'excès de leucocytes chez les patients décrits par Velpeau et Benett. Il utilise alors le terme de « leukemia », des mots grecs « leucos » et « heima », signifiant « sang blanc ». En 1877, Paul Ehrlich, scientifique allemand, développe la technique du frottis sanguin, permettant de décrire les globules blancs normaux et pathologiques. Le terme de « leucémie aigüe » est introduit en 1889, par Wilhelm Ebstein, médecin allemand, pour différencier les leucémies rapidement progressives et fatales des formes chroniques plus indolentes. Le terme « myéloïde », du grec « myelos » signifiant « moelle », est employé en 1869 par Neumann, qui est le premier à reconnaître que les globules blancs sont fabriqués dans la moelle osseuse, par opposition à la rate. Les techniques d'examen de la moelle osseuse permettent la description biologique de la leucémie en 1879, par Mosler. Enfin, c'est en 1900, que le « myéloblaste », cellule maligne de la leucémie aigüe myéloblastique, est caractérisé par Naegeli, qui divise alors les leucémies en forme myéloïde et lymphoïde [39].



Fig. 1: John Hughes Bennett (1812±75) en 1847 (portrait par Bosse, Université de Edinburgh) [39].



Fig. 2: Rudolf Virchow (1821±1902). Photo de fin des années 1850 [39].



I- Matériels :

Notre travail est une étude rétrospective, étalée sur 6 ans, entre janvier 2006 et décembre 2011, portant sur 51 cas de leucémies aigues myéloblastiques répertoriés dans le service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV de Rabat.

Les critères d'inclusion :

Ils sont inclus dans notre étude tous les patients ayant une leucémie aigue myéloblastique diagnostiquée, traitée et suivie dans le Service d'Hématologie clinique de l'HMIMV, ayant un âge ≥ 15 ans.

II- Méthodes:

A- La fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation (cf. annexe) a été renseignée pour chaque patient lors de l'analyse de son dossier médical.

Elle permet d'identifier :

1. Les caractéristiques épidémiologiques : nom, âge, sexe et origine.
2. Les renseignements cliniques : antécédents pathologiques, motif de consultation ; délai de consultation et les symptômes.
3. Les signes physiques retrouvés à l'examen clinique représentés par le syndrome d'insuffisance médullaire, syndrome tumoral (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies, hypertrophie gingivale, leucémide, paralysie d'une paire crânienne ou un autre signe neurologique déficitaire.....) et/ ou des signes de leucostase dans les formes hyperleucocytaires.

4. Les données des bilans biologiques réalisés dans un but diagnostic, mais également pronostiques et thérapeutiques :
 - a. L'hémogramme permet une analyse quantitative des éléments figurés du sang et qualitative par le frottis sanguin qui renseigne sur le taux de blastes et leur morphologie.
 - b. Le myélogramme obtenu après ponction sternale ou de l'épine iliaque postéro-supérieure permet de poser le diagnostic et de classer les patients selon la classification Franco-Américano-Britannique (FAB).
 - c. L'immunophénotypage réalisé sur sang périphérique ou médullaire, permet une étude des antigènes de surface (CD) des blastes grâce aux anticorps monoclonaux par technique de cytométrie en flux et garantit une meilleure caractérisation des blastes.
 - d. La cytogénétique conventionnelle réalisée sur sang médullaire permet la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques pour chaque type de LA. Elle constitue un des plus puissants facteurs pronostiques.
 - e. Le bilan de retentissement comprend un bilan métabolique à la recherche d'un syndrome de lyse tumoral et un bilan d'hémostase afin d'éliminer une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD).

5. Un bilan d'extension :

- a. La ponction lombaire avec étude cytologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) est réalisée s'il y a un signe d'appel d'atteinte neuro-méningée.
 - b. La biopsie ostéo-médullaire permet de redresser le diagnostic à l'aide de l'étude immuno-histochimique lorsque le myélogramme est non concluant
6. le bilan pré-thérapeutique évalue le terrain avant de démarrer toute chimiothérapie. Il comporte l'estimation de l'état général du patient, l'évaluation de la fonction cardiaque, hépatique et rénale. La recherche d'un foyer infectieux latent et la détermination de son statut viral.
7. Le traitement comporte 2 volets, un traitement symptomatique visant une mise en condition du malade et un traitement curatif reposant sur une polychimiothérapie.

Tous nos patients sont stratifiés selon le risque cytogénétique (bon pronostic ; intermédiaire et mauvais) et ils ont reçu une chimiothérapie comme suit :

Traitement d'induction :

Il associe une anthracycline type daunorubicine (DNR) à la dose de 90 mg/m² de J1 à J3 et la cytarabine (AraC) à la dose de 200 mg/m² de J1 à J7 [protocole AD 3+7]. Ce protocole peut être associé à l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) en cas de LAM type 3 à la dose de 45mg/m² ou à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) en cas de LMC transformée.

A l'issue de cette induction, un bilan de réévaluation est réalisé comprenant un hémogramme et un myélogramme à la recherche d'une rémission complète. Cette dernière est définie par un taux de blastes inférieur à 5% et la reconstitution de 1G/L de neutrophiles et 100G/L de plaquettes.

En cas d'échec du traitement d'induction, une seconde cure dite de rattrapage, est délivrée, comportant généralement une anthracycline (idarubicine, mitoxantrone) associée à la cytarabine haute dose.

Traitement de consolidation :

Il a pour objectif l'éradication de la maladie résiduelle. Il comprend 3 cures de cytarabine haute dose (HD) à la dose de 6g/m² à J1, J3 et J5 ou une allogreffe pour les patients jeunes de mauvais pronostic ayant un donneur HLA compatible.

8. L'évolution permet d'évaluer la réponse au traitement, la survie globale, la rechute et le décès.

B- Analyses et traitement des données :

La saisie des données et leurs uniformisations est faite sur Excel 2003.



I- - Les caractéristiques épidémiologiques :

A- Fréquence:

De 2006 à 2011, 80 cas de leucémies aigues sont recrutés dont 51 LAM, soit 63,75 %.

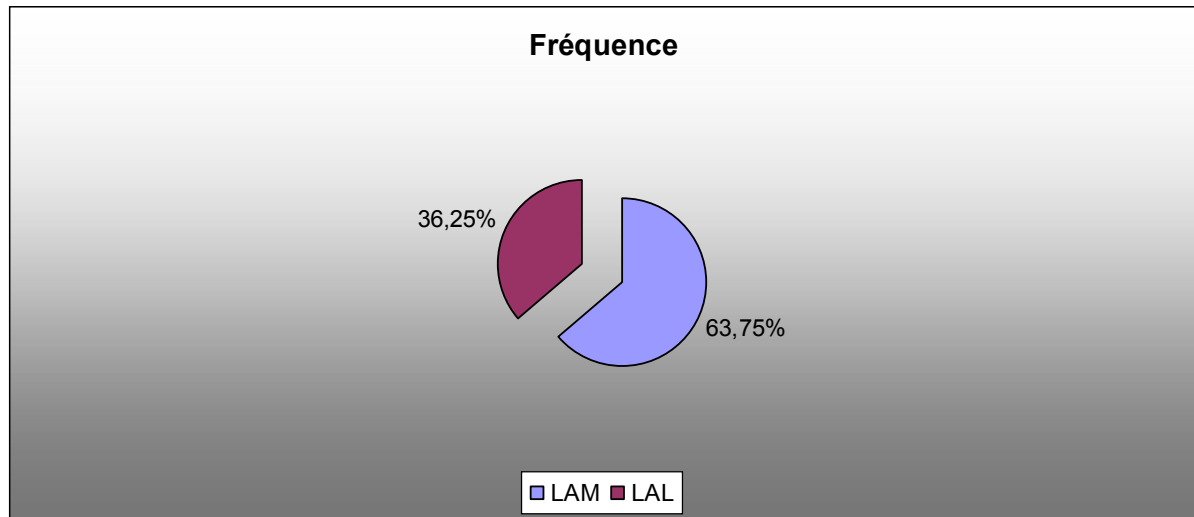


Fig 3 : Fréquence des patients.

B- Répartition annuelle :

Le recrutement annuel des patients est de :

1. 17,7 % en 2006 (9 cas) ;
2. 13,7 % en 2007 (7 cas) ;
3. 13,7 % en 2008 (7 cas) ;
4. 15,7 % en 2009 (8 cas)
5. 21,6 % en 2010 (11 cas) ;
6. 17,6 % en 2011 (9 cas).

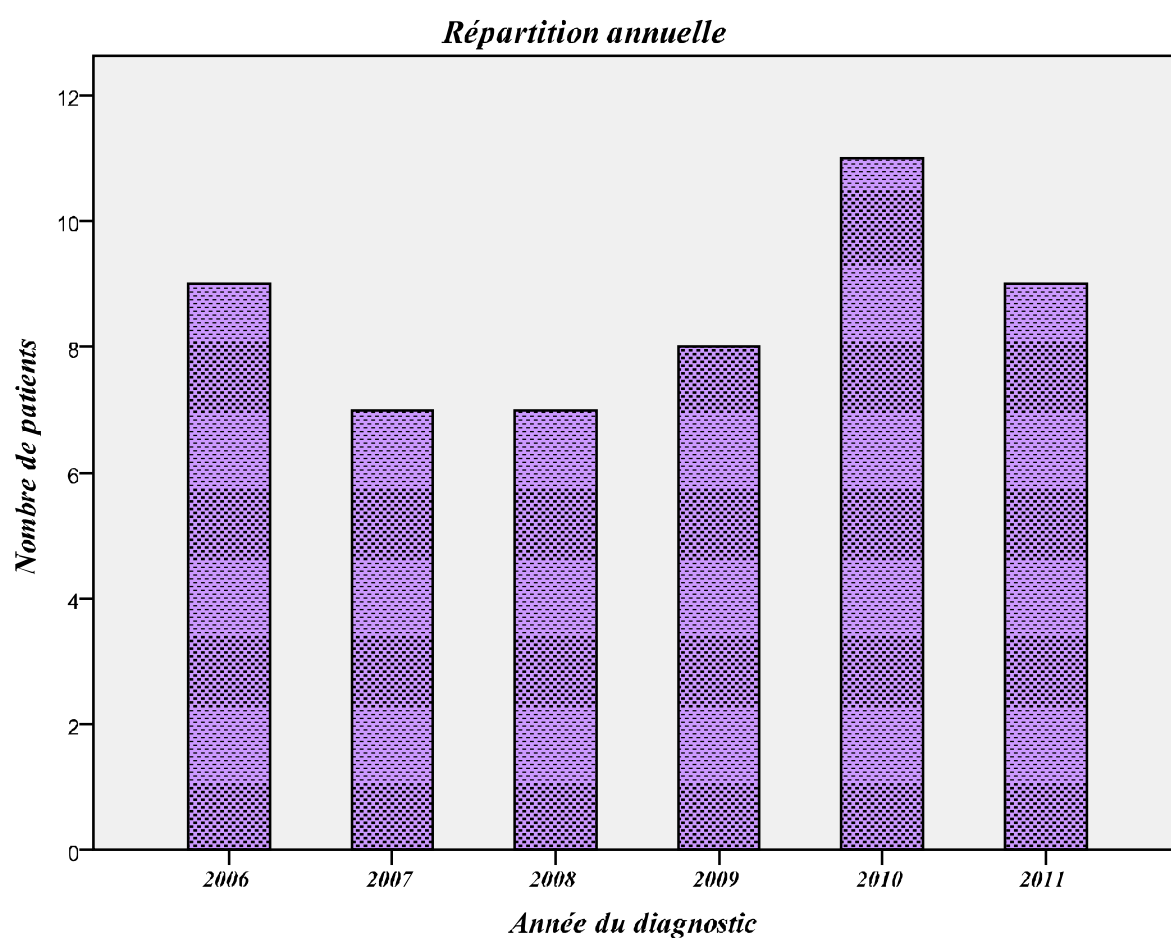


Fig. 4 : Répartition annuelle des patients.

C- Age :

L'âge moyen des patients est de 42 ans avec des extrêmes d'âge de 15 et 75 ans.

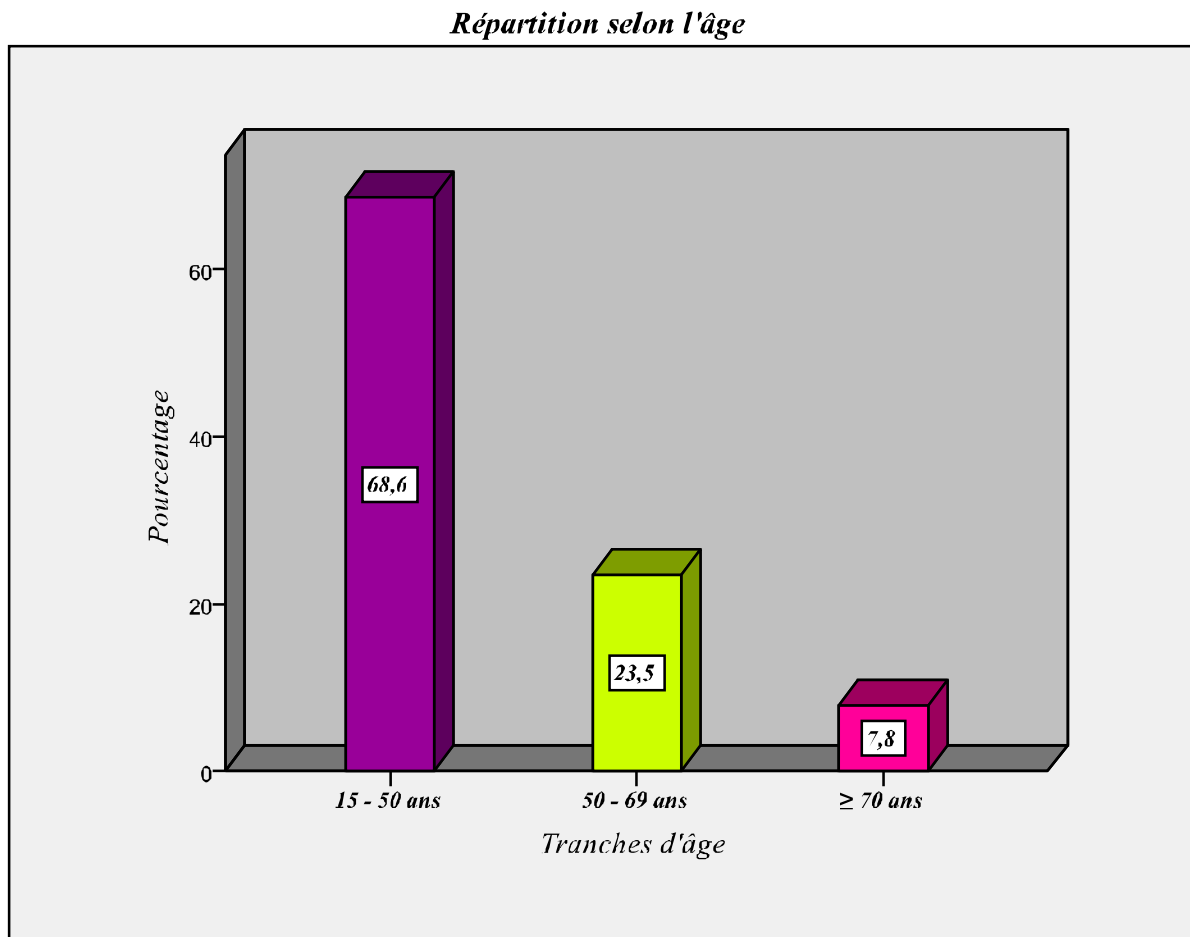


Fig. 5 : Répartition des patients selon l'âge.

D- Sexe :

Il s'agit de 33 hommes (64,7 %) et 18 femmes (35,3 %) avec un sex-ratio de 1,83.

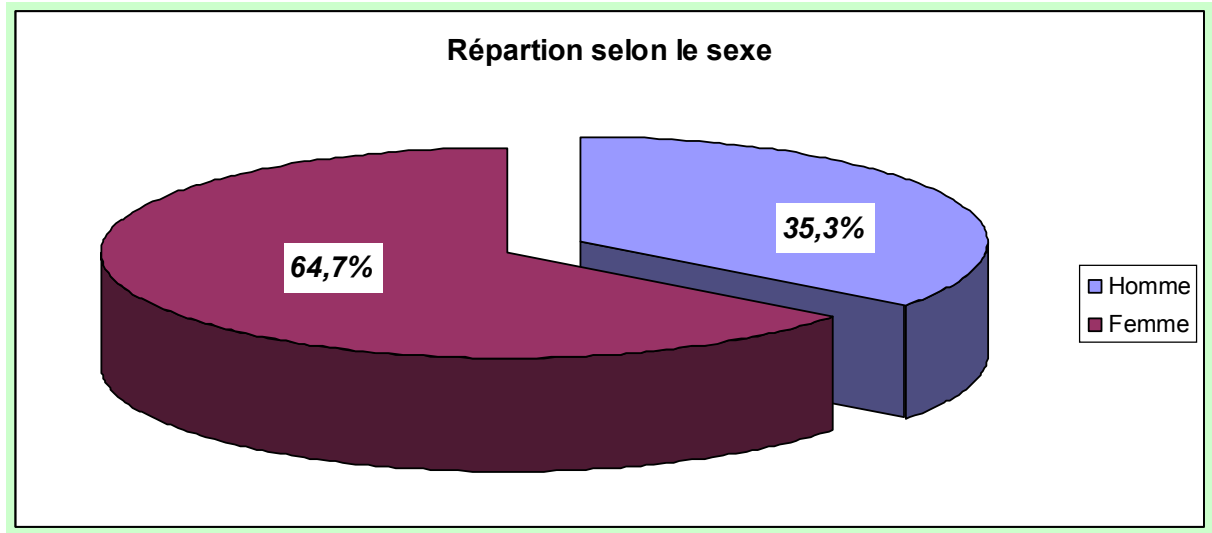


Fig. 6 : Répartition des patients selon le sexe.

E- Antécédents :

a. Leucémie myéloïde chronique (LMC) :

4 patients (7,8 %) inclus sont suivis pour une LMC dont une patiente est enceinte.

b. Néoplasie :

Une seule patiente (2 %) est suivie pour un adénocarcinome canalaire du sein pour lequel elle a bénéficié d'une chirurgie radicale associée à une radio-chimiothérapie adjuvante.

c. Problèmes cardio-vasculaires :

Parmi ces 51 patients, seulement 3 (5,9 %) ont des antécédents cardio-vasculaires.

d. Exposition aux toxiques :

3 sujets (5,9 %) sont exposés aux hydrocarbures et un seul cas consomme des plantes médicinales (2 %).

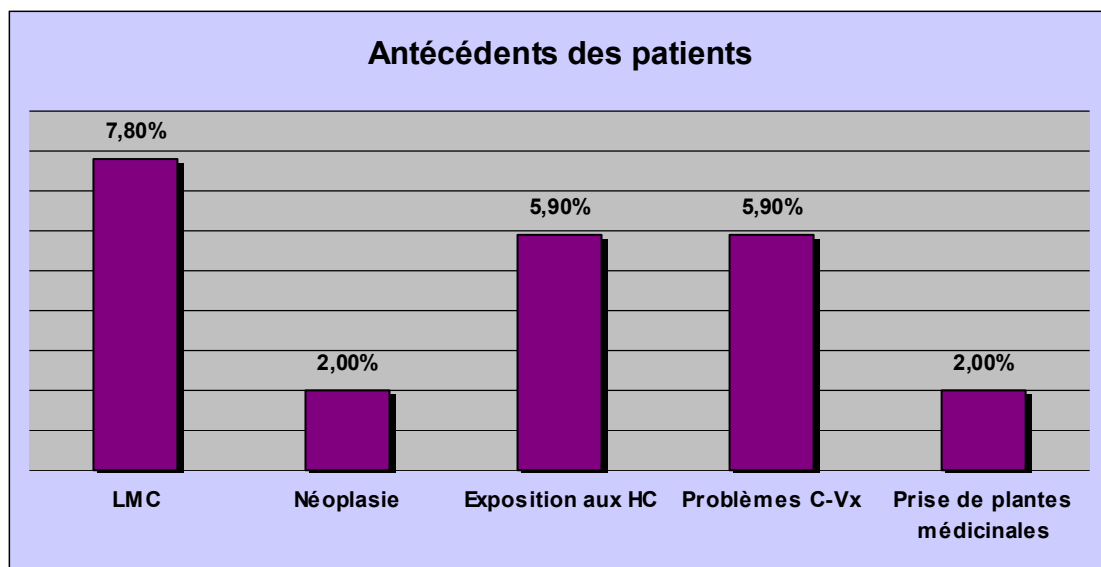


Fig. 7: Répartition des antécédents des patients

F- Délai de consultation:

Le délai moyen entre le début des manifestations cliniques et la consultation est de 36 jours, avec des extrêmes allant d'une semaine à 4 mois.

II- Les caractéristiques cliniques :

A- Mode de révélation :

Le syndrome anémique est le symptôme révélateur dominant, retrouvé chez 23 patients (45,1 %) , en second lieu une altération de l'état général chez 7 cas (13,7 %).

Un syndrome tumoral est présent chez 8 patients (15,7 %), alors que le syndrome hémorragique est révélateur chez 3 patients (5,9 %) au même titre que le syndrome infectieux (5,9 %).

Par ailleurs une anomalie de l'hémogramme est rencontrée chez 4 patients (8 %) à type d'une hyperleucocytose, d'une pancytopénie ou d'une blastose circulante.

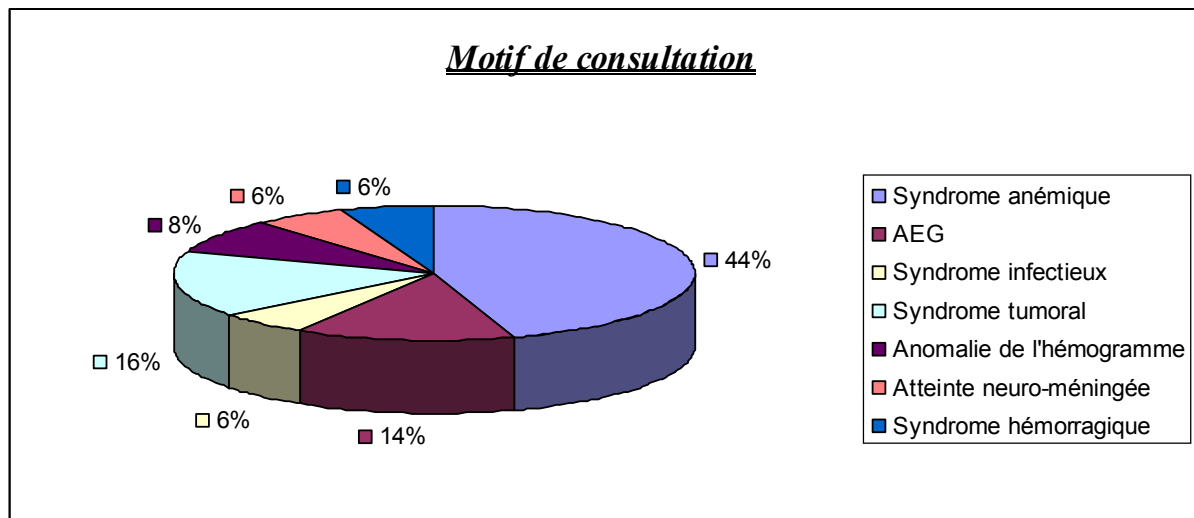


Fig. 8: Motif de consultation des patients.

B- Examen clinique :

a. Syndrome d'insuffisance médullaire :

i. Syndrôme anémique :

Il est présent chez 38 sujets (74,5 %) dominé par une pâleur cutanéomuqueuse, une dyspnée, des palpitations et des vertiges.

ii. Syndrôme hémorragique :

19 cas (37,3 %) ont manifesté un syndrome hémorragique dominé par les hémorragies cutanéomuqueuses.

iii. Syndrôme infectieux:

Il est observé chez 18 patients (35,3 %) sous forme d'une fièvre isolée ou d'une pneumopathie trainante.

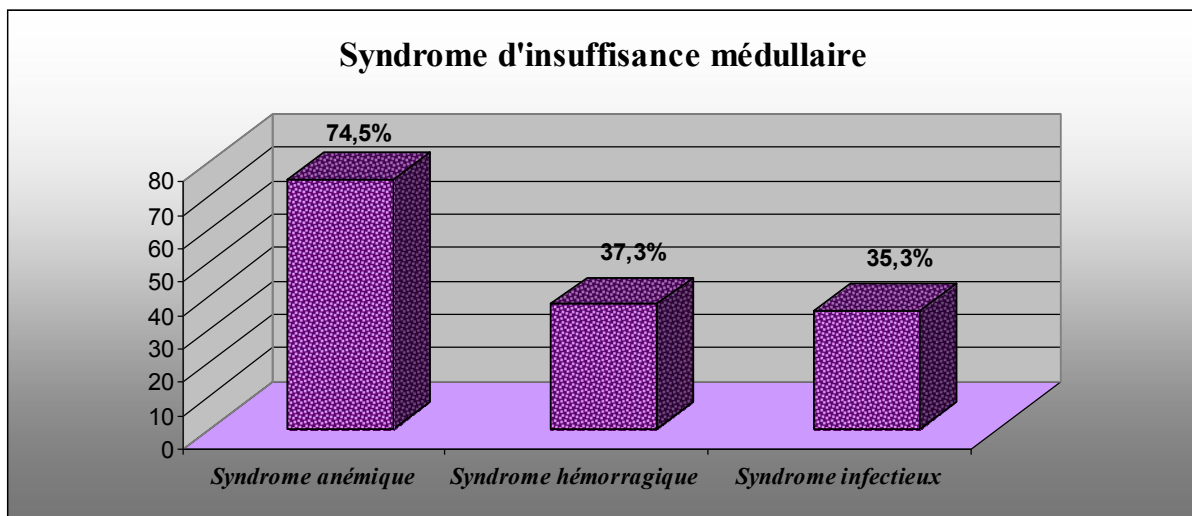


Fig. 9: Répartition du syndrome d'insuffisance médullaire.

b. Syndrome tumoral:

Le syndrome tumoral est observé chez 26 patients (51 %). Certains patients ont une atteinte isolée d'autres ont plusieurs atteintes à la fois.

10 patients (19,6 %) ont présenté une hypertrophie gingivale.

15 patients (29,4 %) ont manifesté un syndrome tumoral ganglionnaire.

Une splénomégalie est retrouvée chez 12 cas (23,5 %).

Une hépatomégalie est palpée chez 3 patients (5,9 %).

Les leucémies sont présentes chez 5 sujets (9,8 %).

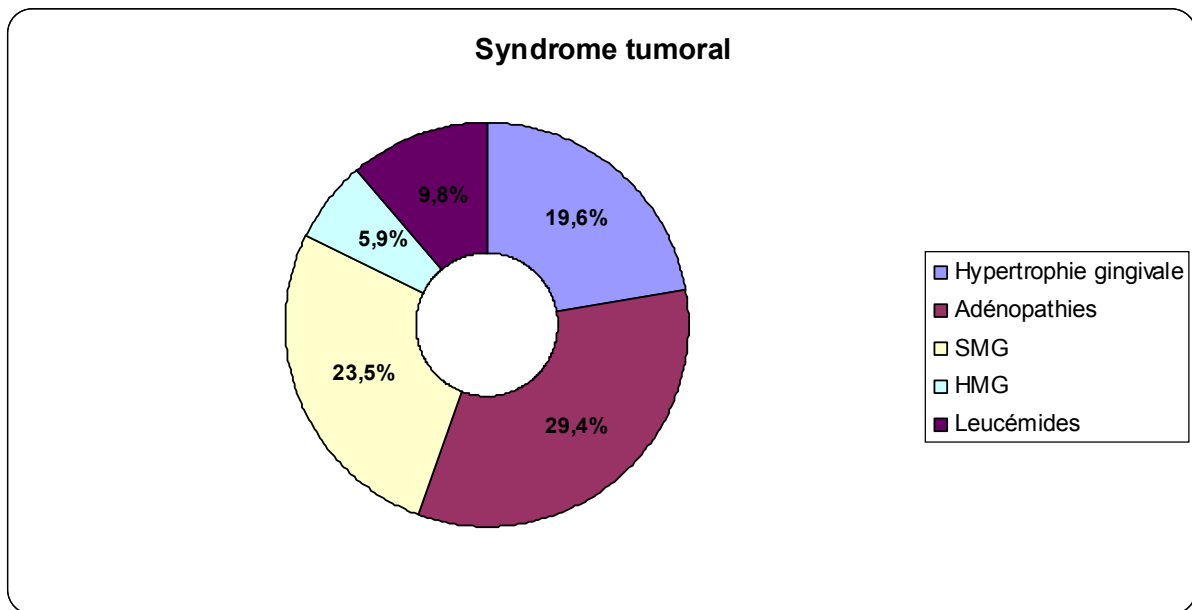


Fig. 9: Répartition du syndrome tumoral.

c. Syndrome de leucostase:

Un seul patient a manifesté un syndrome de leucostase cérébral pour lequel il a bénéficié d'une séance de leucaphérèse (2 %).

Aucun patient n'a présenté un syndrome de leucostase pulmonaire.

d. Atteinte neuro-méningée :

Une anesthésie de la houppe du menton est retrouvée chez 3 cas (5,9 %) dont un patient avec un déficit sensitivo-moteur à type de tétraparésie flasque.

III- Les caractéristiques biologiques :

A- Hémogramme :

a. Hémoglobine :

- Le taux d'hémoglobine a varié de 2,8 à 13,8g/dL avec une moyenne de 8,4g/dL.
- 23 cas ont une anémie sévère ≤ 8 g/dL.
- L'anémie est normochrome normocytaire arégénérative chez tous les patients.

b. Globules blancs :

- Le taux de leucocytes a varié de 0,90 à 460 G/L.
- 12 cas (23,5 %) de LAM hyperleucocytaires sont enregistrés dont 7 cas (13,7 %) d'hyperleucocytose majeure.

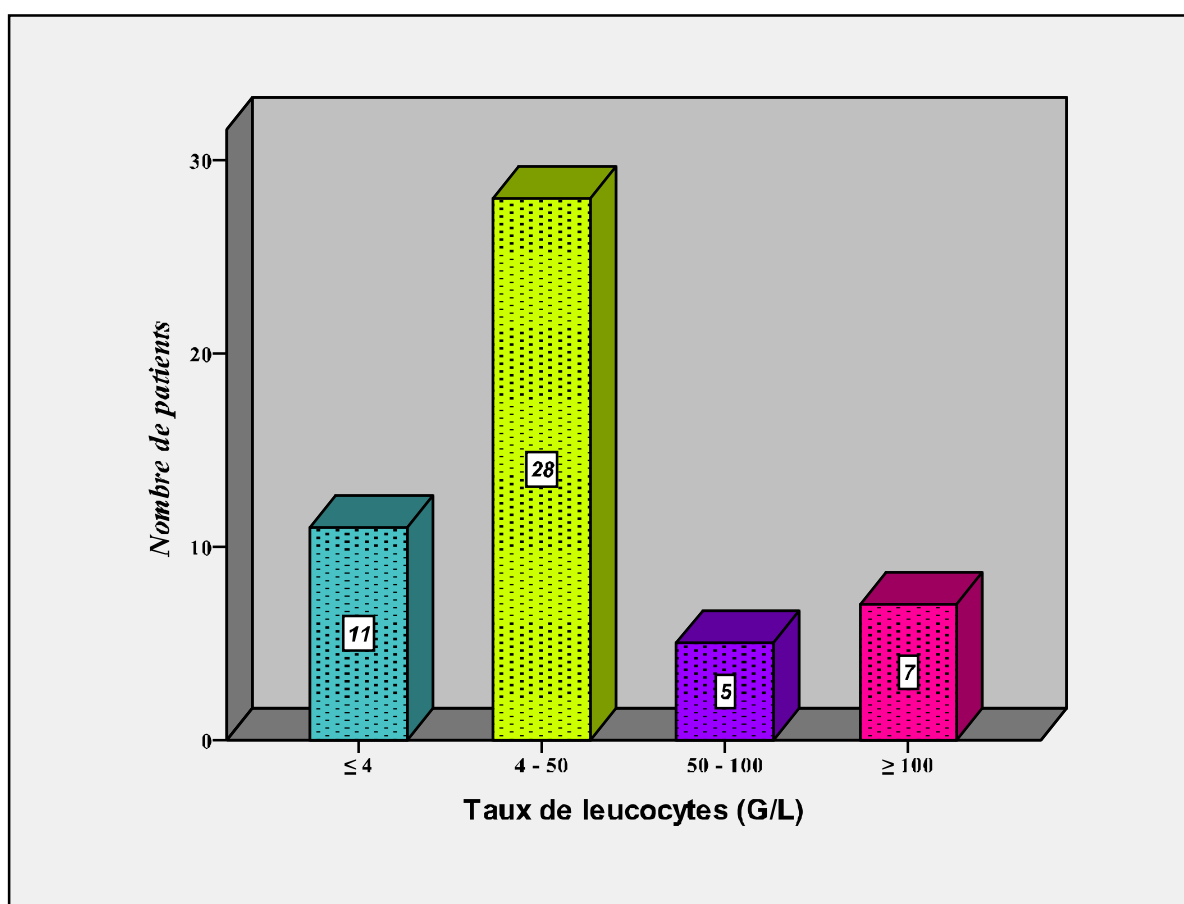


Fig. 10: Répartition des patients selon le taux de leucocytes.

c. Plaquettes :

- Le taux de plaquettes a varié de 4 à 515 G/L.
- Une thrombopénie sévère < 50 G/L est retrouvée chez 30 cas (58,8 %).
- 16 sujets ont un taux de plaquettes oscillant entre 50 et 150 G/L (31,4 %).
- Le reste des patients a un taux de plaquettes normal (9,8 %).

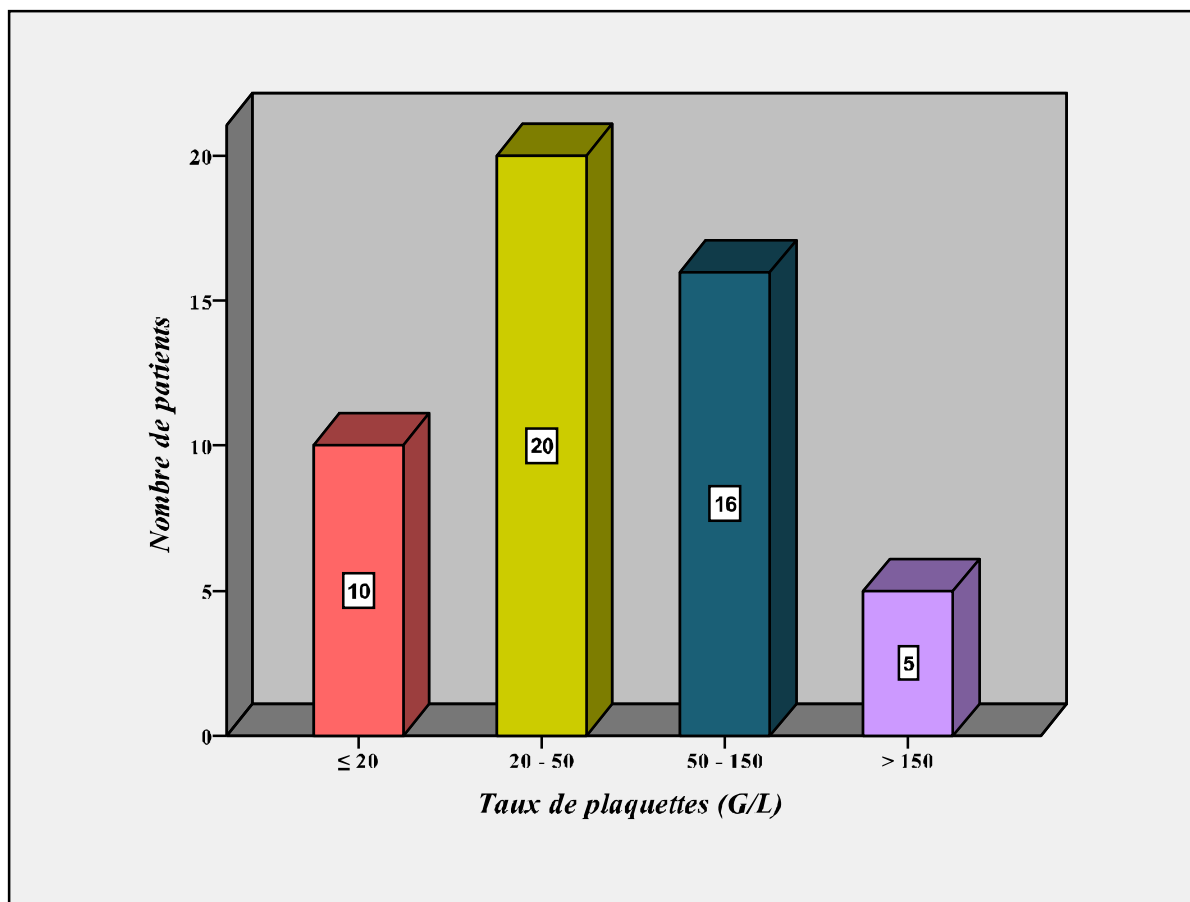


Fig. 11: Répartition des patients selon le taux plaquettes.

d. Blastose sanguine :

49 patients ont une blastose circulante fluctuante entre 2 % et 96 % avec une moyenne de 44%.

B- Myélogramme et immunophénotypage :

a. Blastose médullaire:

La blastose médullaire a oscillé entre 22 et 97 % avec une moyenne de 59%.

b. Classification FAB :

On a retrouvé :

- 1 cas de LAM 0 soit 2 % ;
- 6 cas de LAM 1 soit 11,8 % ;
- 14 cas de LAM 2 soit 27,5 % ;
- 3 cas de LAM 3 soit 5,9 % ;
- 6 cas de LAM 4 soit 11,8 % dont 2 formes de LAM 4 éosinophile ;
- 12 cas de LAM 5 soit 23,5 % ;
- 2 cas de LAM 6 soit 3,9 %

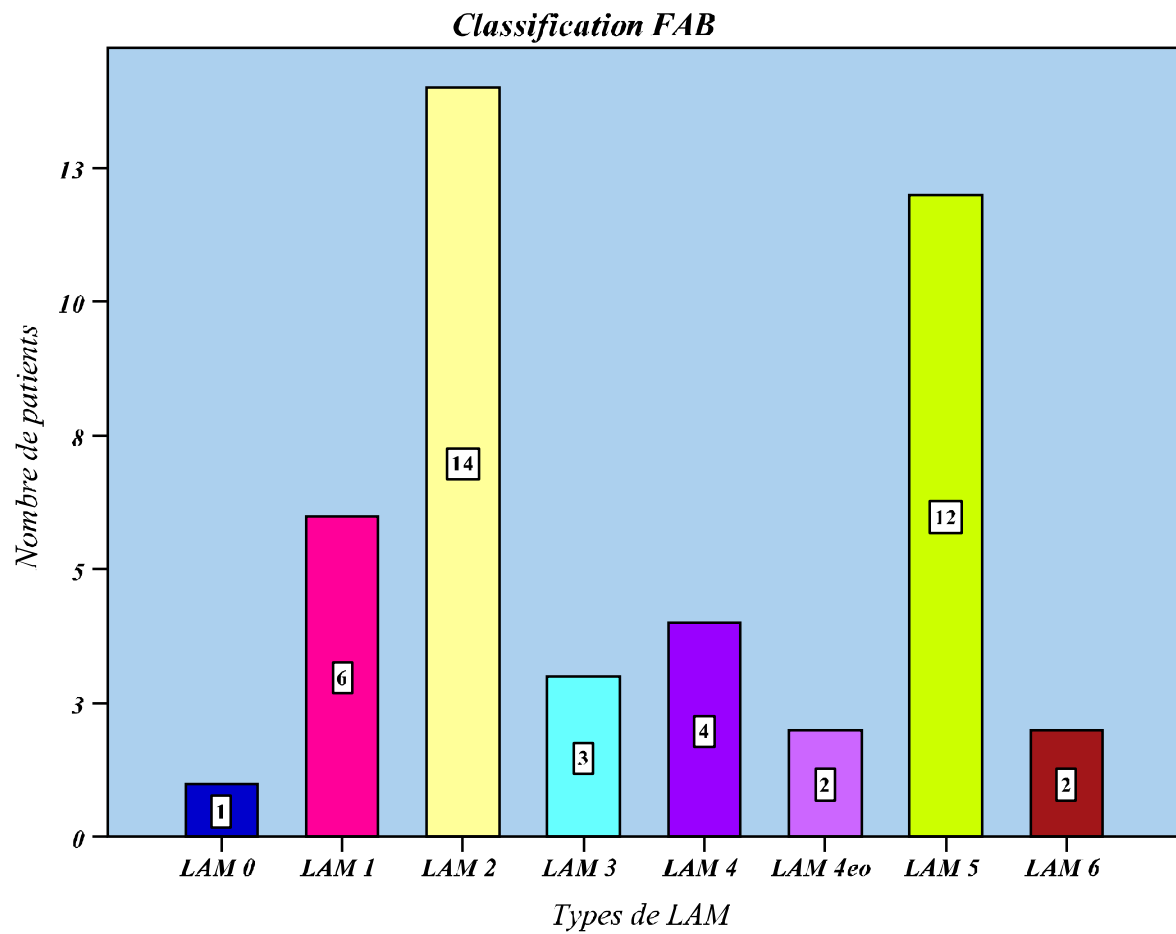


Fig. 12: Répartition des LAM selon la classification FAB

Par ailleurs ; 7 cas de LMC acutisées sont observés (13,7 %) difficiles à classer (DAC).

C- Caryotype :

Le caryotype est réalisé chez tous les patients dont 9 cas d'échec (17,6 %).

Les anomalies retrouvées sont :

- De bon pronostic : t(8;21) chez 5 cas (9,8 %) ; t(15;17) chez un seul patient (2 %) et inv16 chez 1 cas (2 %) également ;
- De mauvais pronostic : caryotype complexe (≥ 3 anomalies) chez 3 cas (5,9 %), del11q23 chez 2 cas (3,8 %) et t(9;11) chez un seul cas (2 %) ;
- De pronostic intermédiaire : caryotype normal chez 12 patients (23,5 %) et autres anomalies chez 9 cas (17,6 %).

A noter qu'une association d'une t(8;21) de bon pronostic avec une del9q a été retrouvée chez un patient.

Par ailleurs ; les 7 patients porteurs d'une LMC ont une t(9 ;22) avec un cas de double chromosome de Philadelphie. Cette translocation est associée à une monosomie 7 chez un cas et à une trisomie 8 chez un autre cas.

Stratification du risque cytogénétique des patients

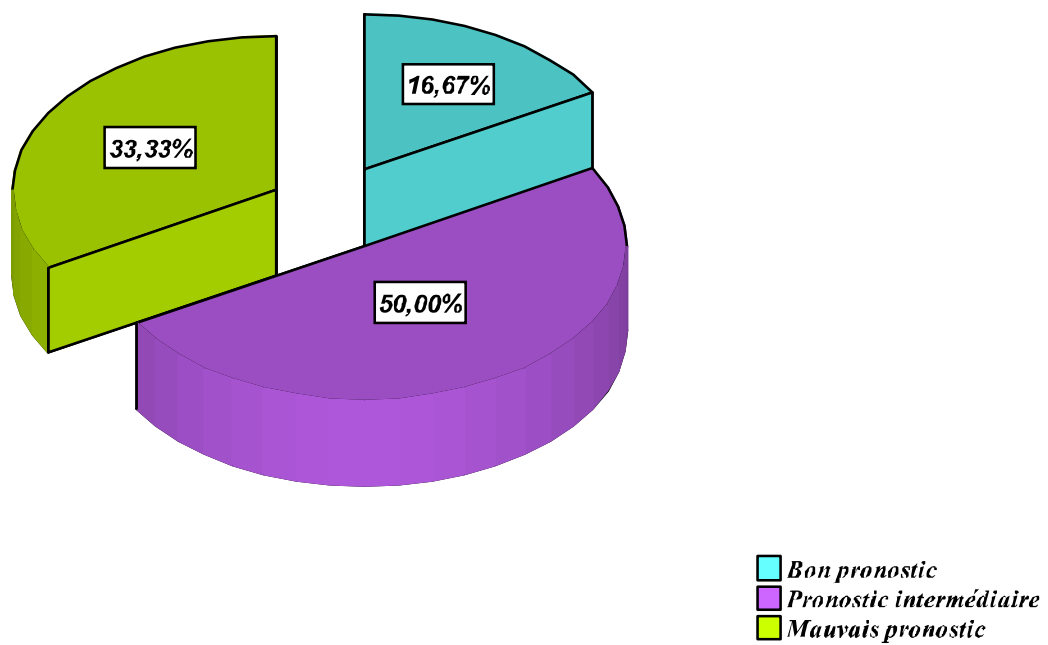


Fig. 13: Répartition des patients selon le risque cytogénétique.

D- Atteinte du SNC :

La ponction lombaire n'est réalisée qu'en cas d'hyperleucocytose majeure avec des signes d'appel cliniques. Elle est faite chez 7 patients (13,7 %). Alors que l'infiltration blastique du LCR n'est présente que chez 4 cas (7,8 %).

E- Bilan de retentissement:

a. Bilan de CIVD :

Une CIVD biologique est retrouvée chez 6 cas soit 11,8 % ; dont un cas de LAM3, un cas de LAM4eo, 2 cas de LAM5 et 2 cas de LAM secondaire.

b. Bilan de lyse tumorale :

C'est un syndrome métabolique induit par la libération massive et brutale de composants cellulaires après la lyse des blastes. Il se traduit par une élévation du taux de LDH, une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie et une hypocalcémie.

Le syndrome de lyse tumorale est présent chez 39,2 % des patients (20 cas) associé à une insuffisance rénale que chez 14 patients (27,5 %).

IV- Les caractéristiques thérapeutiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique ayant pour objectif une mise en condition et une stabilisation du patient.

4 cas de décès précoces (7,8 %) sont répertoriés avant d'instaurer aucun traitement.

Par ailleurs, un traitement palliatif est décidé chez 5 patients (9,8 %) vu l'âge avancé (> 69ans), l'état général altéré, et la présence de comorbidités (cardiopathie, pathologie tumorale.....).

Au total, 42 patients (76,47 %) ont reçu un traitement comme suit :

A- LAM de novo :

44 cas de LAM de novo dont 35 cas sont traités par le protocole AD 3+7 (84,1 %), et 2 patients atteints de LAM3 ont reçu également l'ATRA.

B- LAM secondaires :

Un patient est mis sous traitement palliatif alors que les 6 autres ont reçu :

- Protocole AD 3+7 associé à l'imatinib chez 2 patients et au nilotinib chez un patient.
- Imatinib seul chez 2 patients.
- Et un cas de LMC acutisée au cours de la grossesse à 13 SA, est traité par hydréa et purinéthol jusqu'à l'accouchement à 26 SA puis une induction par le protocole AD 3+7 associé à l'imatinib compliqué d'un décès par choc septique.

V- Les caractéristiques évolutives :

A- LAM de novo :

A l'issue de l'induction ; 24 cas de RC (55,8 %) et 6 cas d'échec (14 %) sont enregistrés. Alors que 5 cas de décès (11,6 %) sont survenus au cours l'induction et 2 autres après RC.

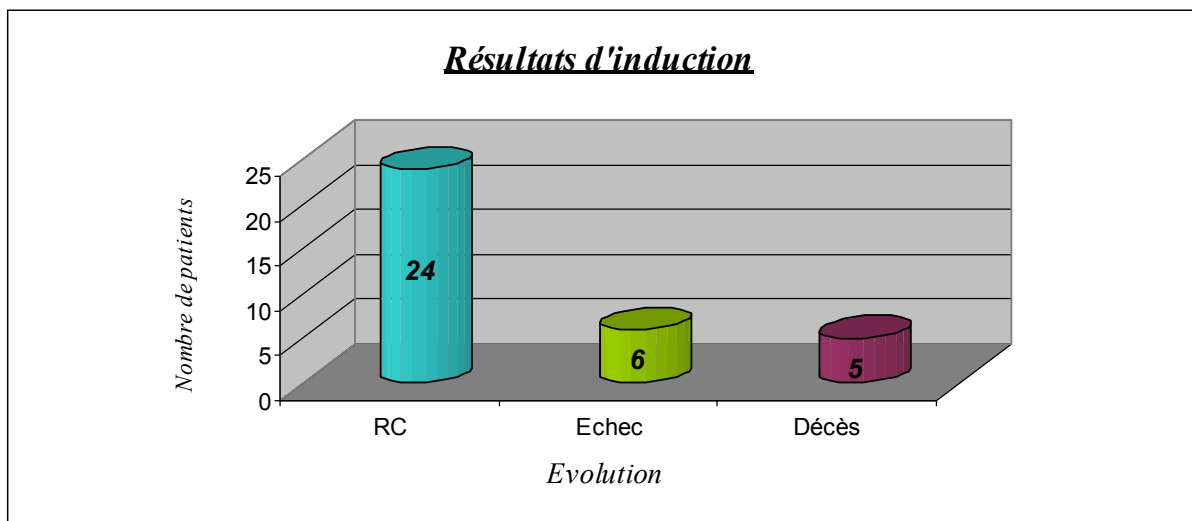


Fig. 14: Résultats de l'induction des LAM de novo.

Les 22 patients soit 48,8 % en RC1 ont reçu une chimiothérapie de consolidation ; les résultats obtenus sont :

- Une RC maintenue chez 17 patients (39,5 %);
- 2 cas de rechutes (4,7 %) en cours de traitement de consolidation;

- 2 décès (4,7 %) dont l'étiologie est un choc septique chez l'un et une convulsion fébrile en rapport avec une hémorragie cérébrale très probable chez l'autre.
- Un cas d'arthrite à candida après le 1^{er} bloc de consolidation ce qui a retardé le traitement. Un bilan réalisé a objectivé une aplasie médullaire et le patient est suivi depuis en consultation avec un recul de 5 mois.

Une chimiothérapie de rattrapage est délivrée chez les 6 patients en échec. 4 cas de RC2 sont obtenus alors que les 3 autres sont décédés. Le traitement de consolidation chez ces 4 patients, a comporté une chimiothérapie chez 2 cas et une allogreffe géno-identique chez les 2 autres en France. La RC2 est maintenue chez ces 4 patients.

Au total ; 10 cas de rechutes (23,3 %) sont répertoriés avec un délai allant de 2 mois à 3 ans de la fin d'induction. 5 cas de décès sans traitement sont constatés alors que les 5 autres ont reçu un traitement de rattrapage par l'idarubicine et l'AraC-HD chez 4 cas et le protocole FLAG-m (Fludarabine , AraC-HD , G-CSF et Mitoxantrone) chez un patient. L'évolution est marquée par le décès chez les 5 patients.

La survie moyenne est de 17,38 mois avec des extrêmes allant de 1mois à 5ans. Elle est continue seulement chez 9 cas (21 %) dont les deux patientes allogreffées.

B- LAM secondaire :

Le bilan de fin d'induction a révélé :

- 2 cas de RC ;
- Un cas d'échec chez un patient qui a présenté une toxicité cardiaque aux anthracyclines à type de cardiomyopathie dilatée. L'évolution est marquée par la survenue d'un décès par choc cardiogénique.
- 3 cas de décès.

Pour les 2 patients en RC ; ils ont reçu une chimiothérapie de consolidation.

L'évolution est marquée par la survenue d'une rechute chez les 2 patients soldée par le décès, la durée de RC est de 7 et 12mois.



Chapitre 1 : PARTIE THEORIQUE :

I- Physiopathologie :

A- L'hématopoïèse :

a. Généralités :

L'hématopoïèse est définie par l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au renouvellement continu et régulé des cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique.

Son but est d'aboutir à la production de cellules hautement spécialisées, aux fonctions diverses, afin de garantir les fonctions de respiration cellulaire par les globules rouges, de coagulation par les plaquettes et d'immunité par les leucocytes. L'hématopoïèse se met en place précocement dès la vie embryonnaire et doit assurer continuellement l'entretien et le renouvellement des différentes populations cellulaires tout au long de la vie de l'individu. Chez l'adulte, elle doit assurer le maintien d'un pool cellulaire d'environ 10^{12} cellules /jour. Cette impressionnante production de cellules, environ 4.10^{16} sur une vie, est possible grâce à la prolifération et à la différenciation des progéniteurs communs, issus eux-mêmes des cellules souches hématopoïétiques [1].

Cette différenciation hématopoïétique est un processus régulé, pyramidal et hiérarchique de maturation des cellules sanguines. Le sommet est représenté par la cellule souche hématopoïétique (CSH), et la base est représentée par les cellules fonctionnelles matures. Les CSH possèdent la capacité d'auto-renouvellement et de multipotence leur permettant de générer toutes les lignées du système hématopoïétique. Au cours de cette différenciation

pyramidale, les CSH perdent d'abord leur capacité d'auto-renouvellement, s'engagent vers des cellules multipotentes, les « multi-potent progenitors ou MPP », capables de donner des progéniteurs lymphoïdes ou myéloïdes, puis acquièrent leur potentiel de différenciation de lignée myéloïde ou lymphoïde, et finalement s'engagent, pour aboutir à la production des cellules fonctionnelles matures terminales (**Fig. 15**).

Ce processus de maturation hématopoïétique est contrôlé par des acteurs intracellulaires (activation/répression séquentielle de facteurs de transcription) et des acteurs extracellulaires présents dans le microenvironnement médullaire (cytokines, molécules d'adhésion...).

Le phénotype et les propriétés des cellules du système hématopoïétique ont été étudiés chez la souris et chez l'homme, avec leurs particularités respectives d'espèce [2,3]. L'étude des marqueurs de surface, par cytométrie en flux, permet d'identifier ces différentes populations, accessibles au tri, et a permis d'établir leur profil transcriptionnel (**Fig. 15**).

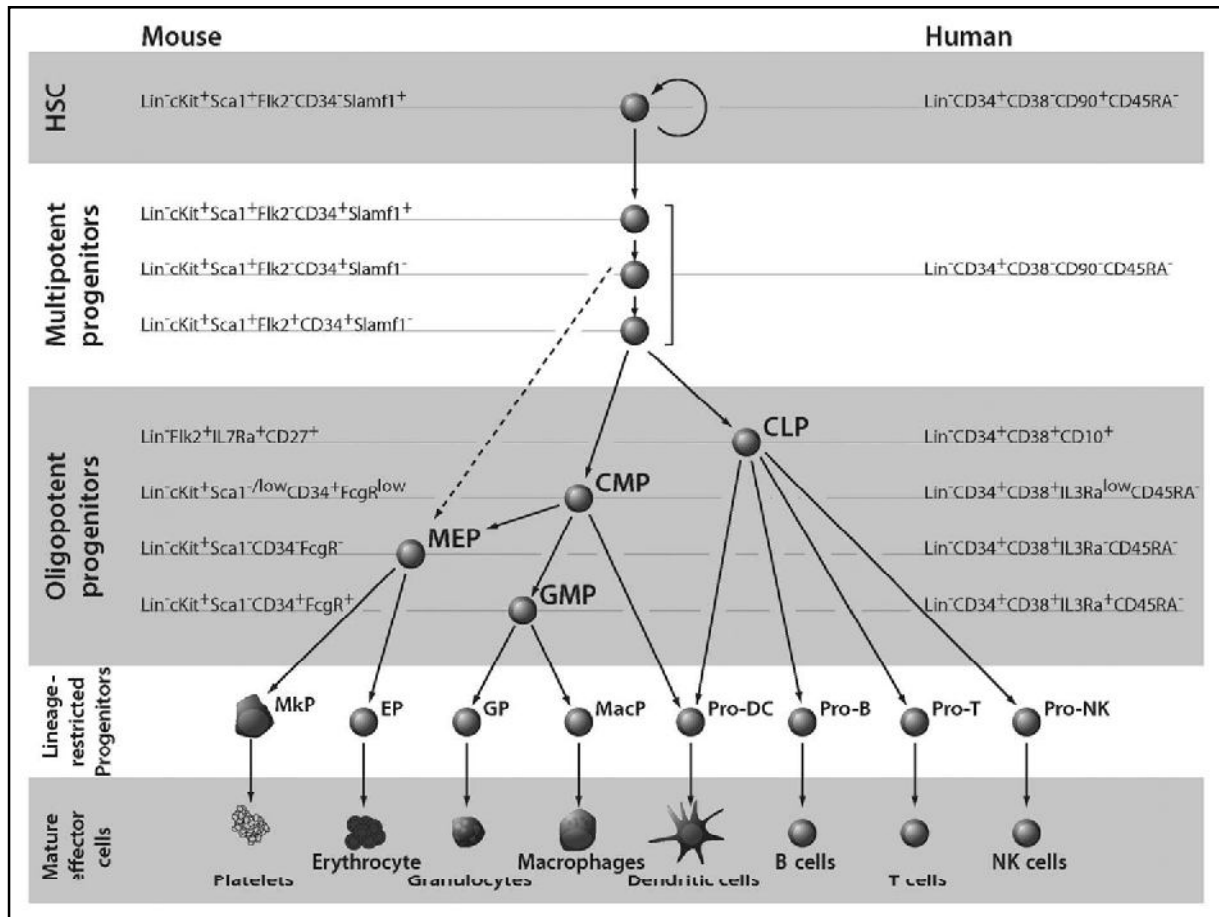


Fig. 15: Différenciation hématopoïétique chez la souris et l'homme [2]

b. Cellules souches hématopoïétiques :

Les CSH sont des cellules multipotentes, capables d'auto-renouvellement, de prolifération et différenciation. Elles sont rares et ont comme propriété principale, lorsqu'elles sont greffées dans des animaux irradiés, de reconstituer l'ensemble des lignées du système hématopoïétique. Leur définition obéit donc à des critères fonctionnels, mais aussi phénotypiques.

Ces cellules, qui apparaissent dès la vie embryonnaire, doivent persister et assurer l'hématopoïèse durant toute la vie. Les travaux expérimentaux d'étude des CSH, chez la souris irradiée, ont mis en évidence l'existence de deux sous populations : les Long Term-HSC (LT-HSC) et les Short Term-HSC (ST-HSC) qui diffèrent par leur capacité à reconstituer le système hématopoïétique à long (> 6 mois) ou à court terme. Ces deux fractions de CSH se distinguent des cellules différenciées par l'absence d'expression de marqueurs membranaires définissant l'engagement de lignée [4].

Les CSH murines apparaissent à des stades précoces du développement embryonnaire, correspondant à l'hématopoïèse primitive dans trois régions : le sac vitellin, la région aorte-gonade-mésonephros et le placenta. Ces cellules vont migrer dans le foie fœtal afin de mettre en place l'hématopoïèse définitive. Elles colonisent ensuite le tissu osseux qui restera le site exclusif de l'hématopoïèse après la naissance.

La quiescence, l'auto-renouvellement, la prolifération et la différenciation sont dépendant d'un programme génétique complexe, interagissant avec le microenvironnement cellulaire, au sein de la niche hématopoïétique.

L'engagement des progéniteurs hématopoïétiques dans la différenciation est actuellement admis selon deux modèles : le modèle stochastique, dans lequel un progéniteur s'engage dans une voie de façon aléatoire, avant d'être sélectionné et amplifié au sein d'un environnement permissif, et le modèle instructif, qui attribue aux facteurs de croissance, aux cytokines, aux facteurs de transcription et au microenvironnement un rôle direct dans la différenciation cellulaire. Ces deux modèles ne sont pas exclusifs et semblent coexister dans certains systèmes.

L'hématopoïèse normale nécessite des interactions complexes bidirectionnelles entre le microenvironnement médullaire et les CSH. Ces interactions sont critiques pour la maintenance de la quiescence et le nombre des CSH normales. Des perturbations de ces interactions peuvent influencer l'auto-renouvellement des CSH. Cette niche est anatomiquement et fonctionnellement définie comme un compartiment endosteal et péri-vasculaire au sein de la moelle osseuse [4].

Les propriétés de ces cellules souches diffèrent au cours des différents stades de la vie. Les CSH médullaires néo-natales ont une capacité supérieure de reconstitution hématopoïétique par rapport aux CSH adultes, cette capacité de donner naissance à des progéniteurs primitifs déclinant progressivement avec l'âge de l'individu [6,1]. Ces modifications sont sous la dépendance de facteurs génétiques (programme d'expression génique, activité télomérase, altération de l'ADN, modification épigénétique ...) et des facteurs extrinsèques du microenvironnement médullaire [7].

c. Programme génétique de la différenciation hématopoïétique :

La maturation des précurseurs hématopoïétiques est associée à deux processus fondamentaux : d'une part, la perte de la capacité d'auto-renouvellement des cellules souches, d'autre part, l'engagement de certaines d'entre elles vers des voies de différenciation de plus en plus restreintes qui se traduit par l'acquisition de marqueurs spécifiques de lignées.

Ces processus réciproques sont contrôlés par un programme génétique, dans lequel lorsque la CSH se destine à la différenciation, les gènes qui maintiennent l'auto-renouvellement sont inhibés, alors que les gènes de la différenciation sont activés (**Fig. 16**).

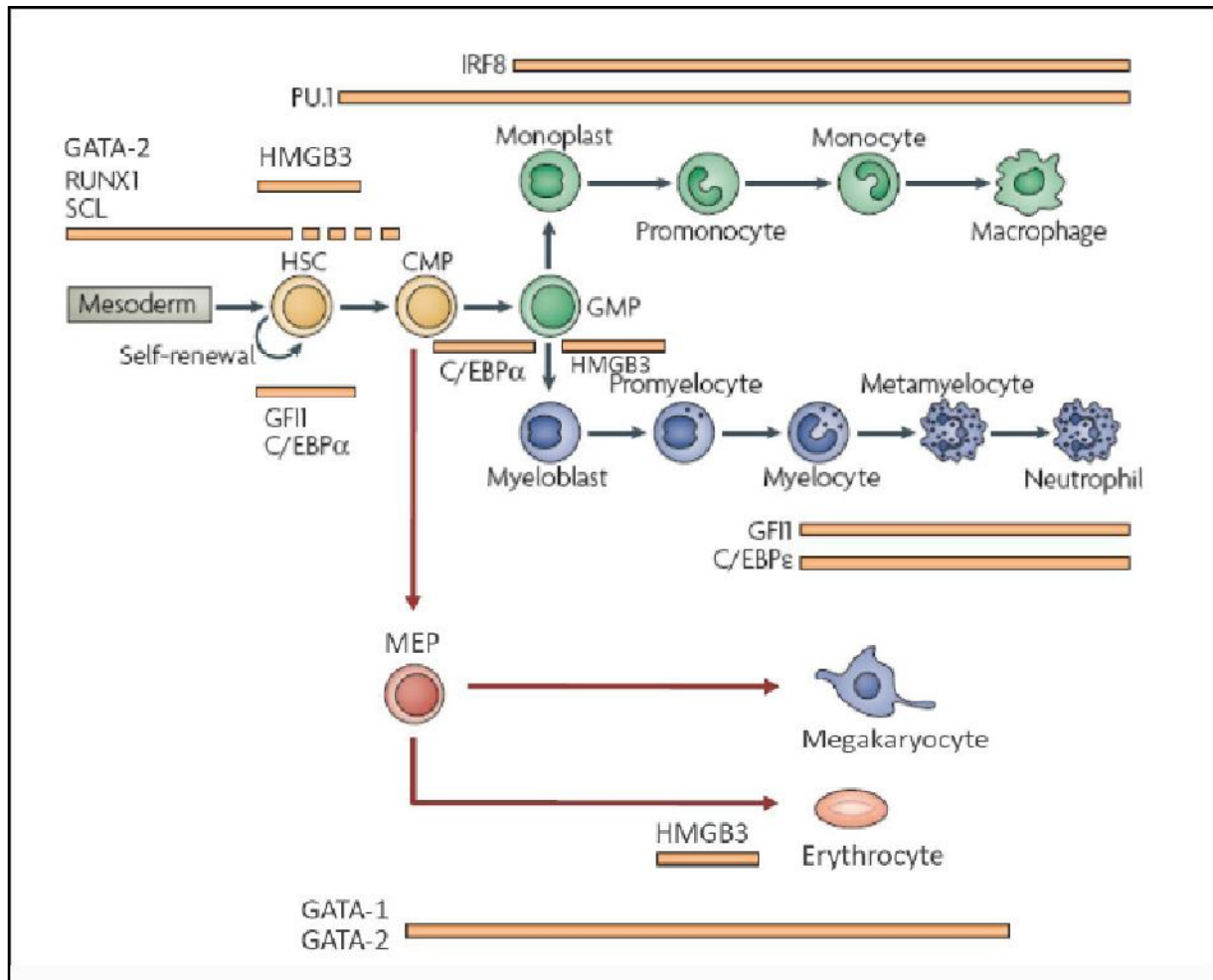


Fig. 16: Activation séquentielle des facteurs de transcription dans la différenciation myéloïde [8]. Les barres jaunes indiquent l'expression du gène au cours de la différenciation lignage-spécifique

B- Leucémogénèse:

a. Cellules souches leucémiques :

La différenciation hématopoïétique est un processus hiérarchique, étroitement régulé à chaque étape, depuis la capacité d'auto-renouvellement de la CSH jusqu'aux capacités de différenciation des progéniteurs. Il est ainsi

apparu l'hypothèse qu'une dérégulation de cette homéostasie pourrait être à l'origine du processus de cancérogénèse.

Les cancers sont généralement monoclonaux dans leur nature, avec des populations cellulaires hétérogènes à différents degrés de différenciation, il a été ainsi formulé l'hypothèse que le cancer pourrait être organisé dans une hiérarchie cellulaire similaire à l'hématopoïèse avec une cellule souche cancéreuse au sommet de cette hiérarchie [2].

Les cellules souches normales et leucémiques partagent certains critères phénotypiques [9, 10, 11]. La possibilité de réaliser des transplantations successives a permis d'attester des capacités de maintenance ou d'auto-renouvellement des progéniteurs leucémiques [12].

Très récemment, l'existence d'une structure hiérarchique au sein de la population pré-leucémique a été apportée dans le cadre de l'analyse d'une LAL B TEL-AML1, développée par une fillette, dont la sœur jumelle n'était pas atteinte. Cette étude a permis d'identifier chez les deux fillettes, jumelles monozygotes monochorioniques, une population de cellules pré-leucémiques d'immunophénotype $CD34^+CD38^{-/low}CD19^+$, présentant des capacités d'auto-renouvellement et un profil d'expression génique évoquant celui des CSH, capables d'initier et de maintenir un état pré-leucémique in vivo en souris NOD/SCID, et de fournir des cellules plus matures [13].

La fonction des cellules souches normales et leucémiques semble régulée par des déterminants communs. Par exemple, la fonction de Bmi1, impliqué dans l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques embryonnaires et adultes, est conservée dans les cellules souches leucémiques (CSL) [14, 15].

L'expression d'un certain nombre de gènes HOX, dans les CSL, rappelle le profil d'expression de ces gènes dans les CSH normales [16].

Le modèle de la LMC associée à la translocation t (9;22) et au gène de fusion BCR-ABL montre qu'un événement oncogénétique bien caractérisé peut atteindre la CSH normale et engendrer une hémopathie [3, 18,19].

La comparaison du profil d'expression génique, de progéniteurs leucémiques et normaux partageant un même phénotype, fournit également des arguments sur la « leucémisation » de cellules souches normales [20,21].

Néanmoins, l'évolution de la LMC, de sa phase chronique vers sa phase aiguë, constitue l'exemple d'un événement moléculaire affectant un progéniteur en aval de la CSH, et conduisant à la ré-acquisition d'un élément du phénotype des CSH : l'auto-renouvellement [17]. D'autres anomalies moléculaires (protéines de fusion MLL-ELL et MLL-GAS7) peuvent induire des caractéristiques de CSH dans des progéniteurs situés en aval dans la hiérarchie de l'hématopoïèse [22].

Il est probable, que la nature de l'événement oncogénique initial, soit primordiale dans les conséquences fonctionnelles sur la population cible, et que certains événements oncogéniques, mais pas tous, puissent rétablir des caractères souches dans une population de progéniteurs [22, 23, 24]. Plus récemment, Somervaille et al. démontrent que les CSL MLL des leucémies myéloblastiques sont directement situées en aval des progéniteurs myéloïdes, occupant le sommet de la hiérarchie des cellules leucémiques, et qu'ils maintiennent un état d'auto-renouvellement par un programme génétique, plus semblable aux cellules souches embryonnaires, qu'adultes [25].

Par ailleurs, la leucémogénèse implique aussi une dérégulation des interactions entre la CSH normale et son microenvironnement physiologique, la niche hématopoïétique [5,26].

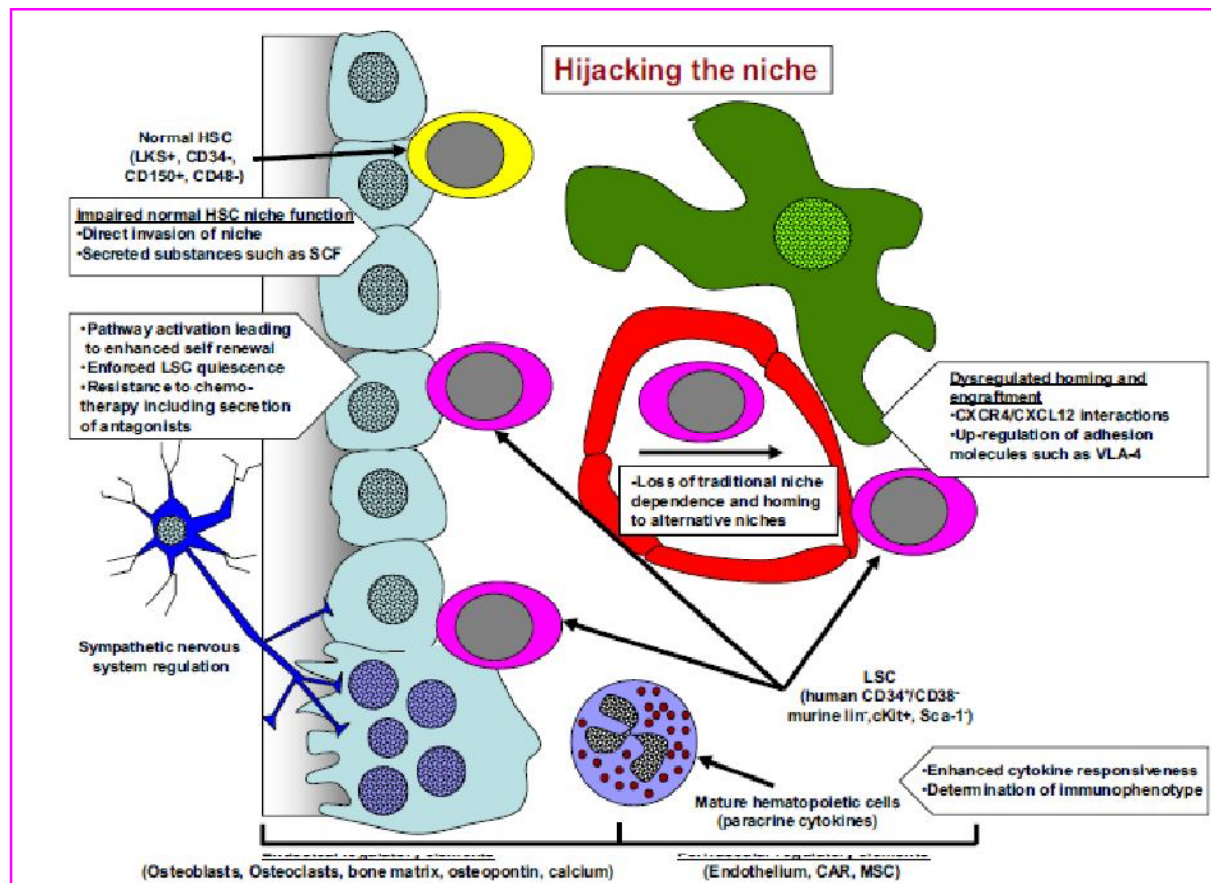


Fig. 17 : Mécanismes présumés d'interaction entre la CSL et la niche médullaire in vivo [57].

Trois études [27, 28, 29] montrent qu'un processus de transformation peut survenir ou être influencé par un environnement physiologique perturbé, et ne pas être uniquement la conséquence des anomalies moléculaires affectant les cellules hématopoïétiques (**Fig. 17**). La prise en compte de cette interaction des

CSL avec la niche fait l'objet de réflexions sur la mise au point de thérapies spécifiques [5].

b. Anomalies cytogénétiques :

Les anomalies chromosomiques de nombre ou de structure, équilibrées ou déséquilibrées ont été les premières à être décrites.

Les translocations chromosomiques sont les anomalies les plus rencontrées ; elles aboutissent généralement à la fusion au point de cassure des deux gènes, générant ainsi un gène chimérique hybride, dont les conséquences moléculaires peuvent être classiquement de deux types (**Fig. 18**). Le premier est l'expression ectopique d'un oncogène. Dans ce cas de figure, l'oncogène est retrouvé sous la dépendance d'un promoteur fort activé ce qui va entraîner une hyperexpression de cet oncogène. Le paradigme de cette situation est représenté par les 3 translocations récurrentes, $t(8;14)(q24;q32)$, $t(2;8)(p11;q24)$ et $t(8;22)(q24;q11)$, associées aux lymphomes de Burkitt [39]. Celles-ci placent l'expression de l'oncogène *c-MYC*, sous la dépendance des enhancers des gènes des immunoglobulines, entraînant une hyperexpression de l'oncogène *c-MYC* dans les lymphocytes à l'origine de leur transformation. Cette situation est régulièrement retrouvée dans les lymphomes et dans les LAL de la lignée T.

La deuxième situation est la recombinaison, aux points de cassure de deux gènes, sans qu'il y ait une altération des phases de lecture. Cela aboutit à la formation d'un ARN de fusion, codant pour une protéine chimérique qui conserve des motifs fonctionnels des protéines normales. Ces protéines de fusion ont des propriétés différentes de chacun des protéines partenaires par différents mécanismes :

- modification du niveau d'expression
- modification de la localisation intracellulaire
- modification de l'activité de la protéine.

L'exemple type de cette situation, est la fusion *BCR-ABL*, générée par la translocation t (9;22) (q34;q11.2). L'étude structurale de cette protéine hybride montre que pratiquement toute la protéine ABL, en particulier ces domaines actifs tyrosine-kinase, sont fusionnés avec la partie N-terminal de BCR, ce qui va entraîner la dimérisation de la protéine BCR–ABL. Cette dimérisation va provoquer une activation constitutive d'ABL, aboutissant à une activation de la multiplication cellulaire, indépendante des facteurs de croissance et de ce fait, à la leucémie myéloïde chronique [58, 59].

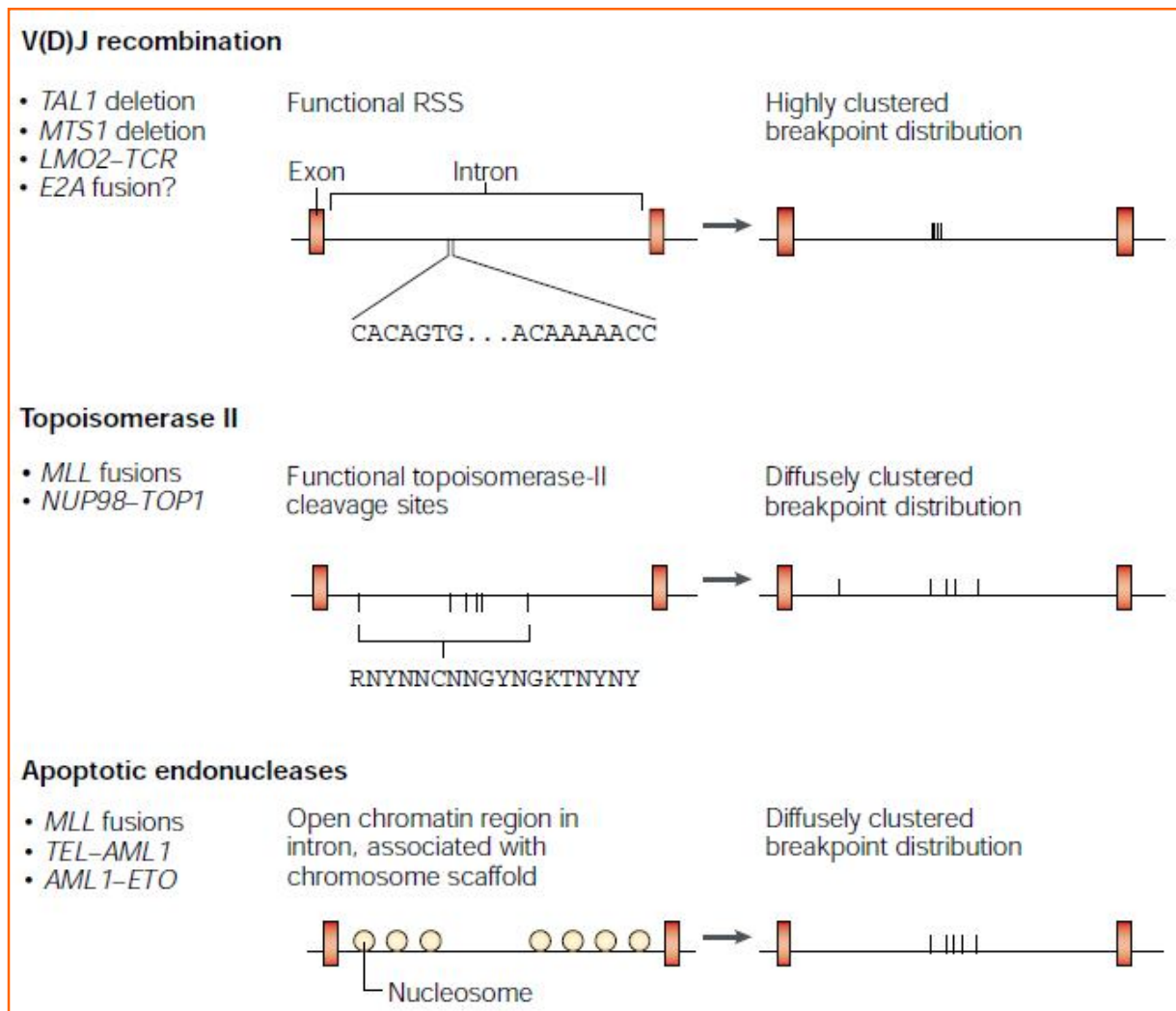


Fig. 18 : Les trois mécanismes proposés de cassures de l'ADN qui peuvent conduire à des translocations associées à la LA [59].

Par ailleurs, les anomalies chromosomiques déséquilibrées (avec perte ou amplification de matériel génétique) ; comme les monosomies, les délétions, les trisomies ou duplications, sont également associées aux LA. Les conséquences oncogénétiques de ces anomalies dans la fonction cellulaire sont souvent moins bien comprises.

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire (FISH ou CGH array) a permis d'identifier d'autres mutations géniques ponctuelles ou des micro-délétions ; sans anomalies détectées à la cytogénétique conventionnelle. Il s'agit essentiellement des mutations :

- des gènes impliqués dans la transduction du signal (N-RAS, K-RAS) ;
- des récepteurs à activité tyrosine kinase (FLT3 [47], c-KIT) ;
- des facteurs de transcription impliqués dans l'hématopoïèse (CEBPA [48], mutation AML1)

En dehors des aberrations chromosomiques récurrentes et des mutations essentielles à la pathogénie des LA, les modifications épigénétiques contribuent de manière significative au phénotype leucémogène. Différents mécanismes épigénétiques contrôlent le maintien de l'expression ou de la répression des gènes homéotiques. Ils sont principalement contrôlés par le gène *MLL* (Mixed Lineage Leukemia) et par les gènes de la famille des Polycomb [49, 50]. Les modifications épigénétiques des séquences d'ADN promotrices qui correspondent aux modifications de l'expression des gènes qui sont transmissibles et réversibles mais sans altération de la séquence nucléotidique ; incluant :

- des méthylations de l'ADN qui entraînent l'absence d'expression de ces gènes
- des modifications des histones qui peuvent notamment entraîner l'extinction des gènes suppresseurs de tumeurs.

Un niveau de complexité épigénétique supplémentaire est le rôle pathogène des micro-ARN dans les leucémies, et leur importance dans la régulation transcriptionnelle des gènes suppresseurs des tumeurs et des oncogènes.

c. Coopération oncogénique:

L'identification de marqueurs moléculaires multiples, dans les LAM à caryotype normal, a suggéré le concept selon lequel la leucémogénèse était la résultante de multiples événements mutationnels, dont la coopération favorisait le processus de transformation. L'instabilité du génome dans les cellules blastiques est clairement admise dans la pathogénèse des LAM. Ces perturbations résultent de la dérégulation de gènes impliqués dans la maintenance cellulaire et dans la réparation de l'ADN.

Certaines anomalies représentent un événement primaire, d'autres un événement secondaire. Les anomalies primaires, dites mutations de « classe I » sont supposées être essentielles dans la genèse de la tumeur. En général elles consistent en des anomalies uniques, s'observant à un stade précoce de la maladie et sont spécifiquement associées au type de leucémie. Les anomalies secondaires dites mutations de « classe II », représentent des mutations additionnelles qui peuvent être présentes au diagnostic ou acquises au cours de l'évolution de la maladie et ne sont pas aléatoires dans la plupart du temps (*Fig. 19*).

Il est généralement considéré que les mutations de *FLT3*, *c-KIT* et *N-RAS* sont des mutations de classe I, et que *C/EBPA*, les mutations d'*AML1*, les fusions *AML1/ETO*, *CBFB/MYH11*, *PML/RARA* et *MLL* relèvent de la classe II. Le positionnement de certaines mutations telles que *NPM1* n'est pas clair [51-53].

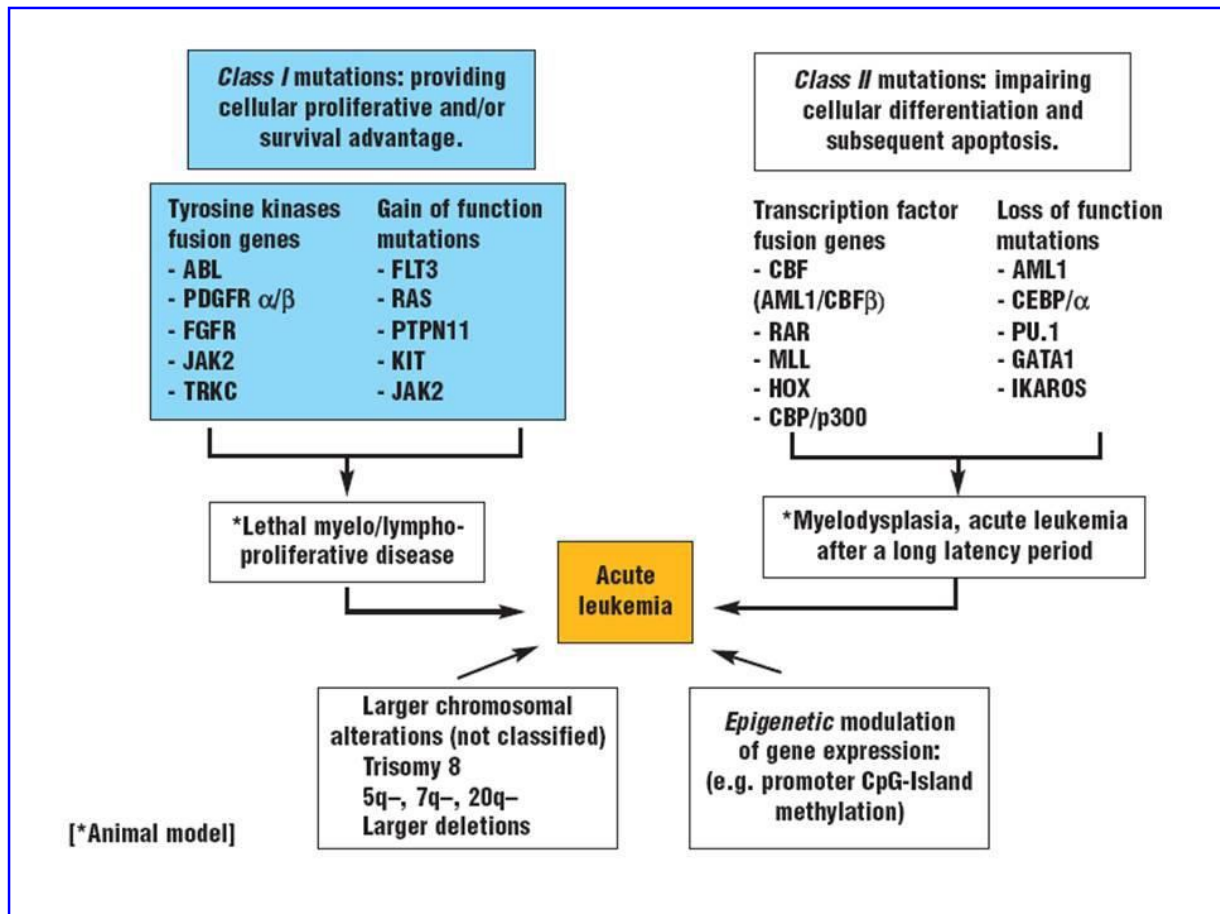


Fig. 19 : Représentation de la coopération génétique impliquée dans la leucémogénèse [54].

II-Classifications :

La nécessité d'une nosographie précise est apparue au début des années 70, pour uniformiser la nomenclature et la classification des LA.

Le fruit de ce premier travail au sein d'un groupe international de chercheurs français, américains et britanniques a permis d'élaborer une nouvelle classification des LA, en comparant les données biologiques, cytologiques et cytochimiques des dossiers médicaux de centaines de patients leucémiques. Ce travail a abouti à la classification Franco-Américano-Britannique (FAB), qui reconnaissait initialement 7 sous-types de LAM : M1, M2, M3, M4 et M4Eo, M5 et M6, chaque stade correspondant à un blocage de maturation particulier.

Secondairement ont été ajoutés les types M0 et M7 [30].

A- Classification FAB :

Cette classification est toujours utilisée à ce jour et elle présente cependant des limites comme l'existence de leucémies non classables et les leucémies difficiles à intégrer dans une classe (**Tableau 1**).

<i>Type FAB</i>	<i>Stade de maturation</i>	<i>Définition</i>
LAM0	Indifférenciée	- Inclassable par morphologie et cytochimie
LAM1	Sans maturation	- 90% de blastes sans maturation granuleuse - Corps d'Auer +/-
LAM2	Avec maturation	- 30 à 90% de blastes avec maturation granuleuse représentant > 10% de la cellularité - Corps d'Auer fréquents
LAM3	Pro-myélocytaire	- Majorité de promyélocytes anormaux - Corps d'Auer fréquents
LAM4	Myélo-monocytaire	- <u>Moelle</u> > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires - <u>Sang</u> > 5 G/L cellules monocytaires - LAM4 éosinophilie : granulations éosinophiles dans le cytoplasme
LAM5	Monoblastique	- LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) - LAM5b : différenciées (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)
LAM6	Erythroleucémie	- Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques) - Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse
LAM7	Mégacaryoblastique	- Myélogramme souvent hypocellulaire (myelofibrose habituelle). - Mégacaryoblastes souvent indifférenciés. - Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent

Tableau 1 : Classification FAB des LAM [60].

Les photos ci-dessous illustrent cette classification.

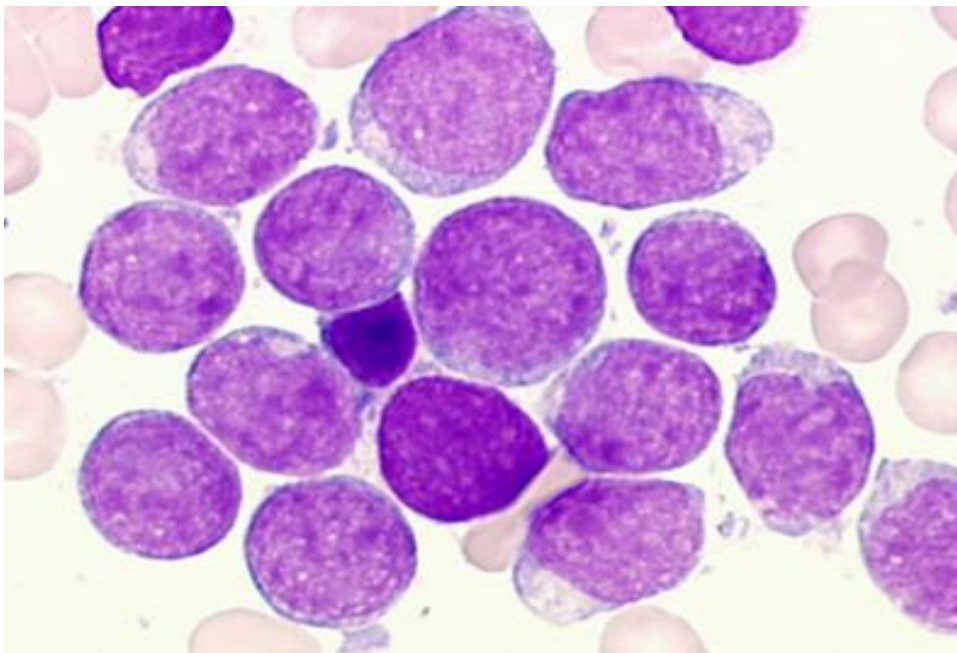


Photo 1 : LAM0 selon la classification FAB.

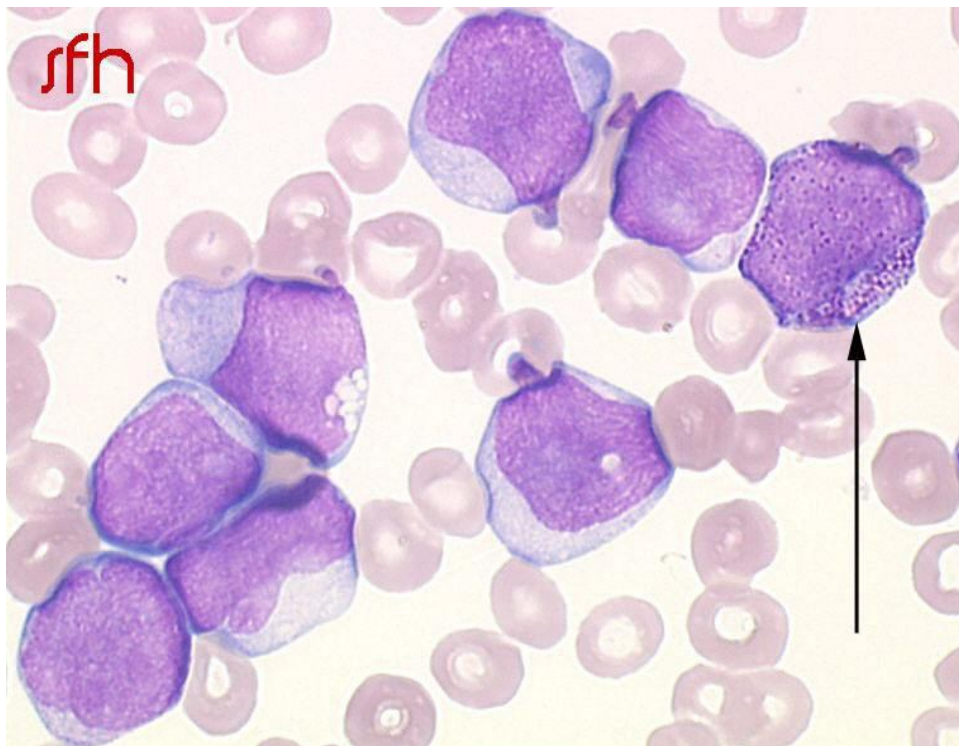


Photo 2 : LAM1 selon la classification FAB.

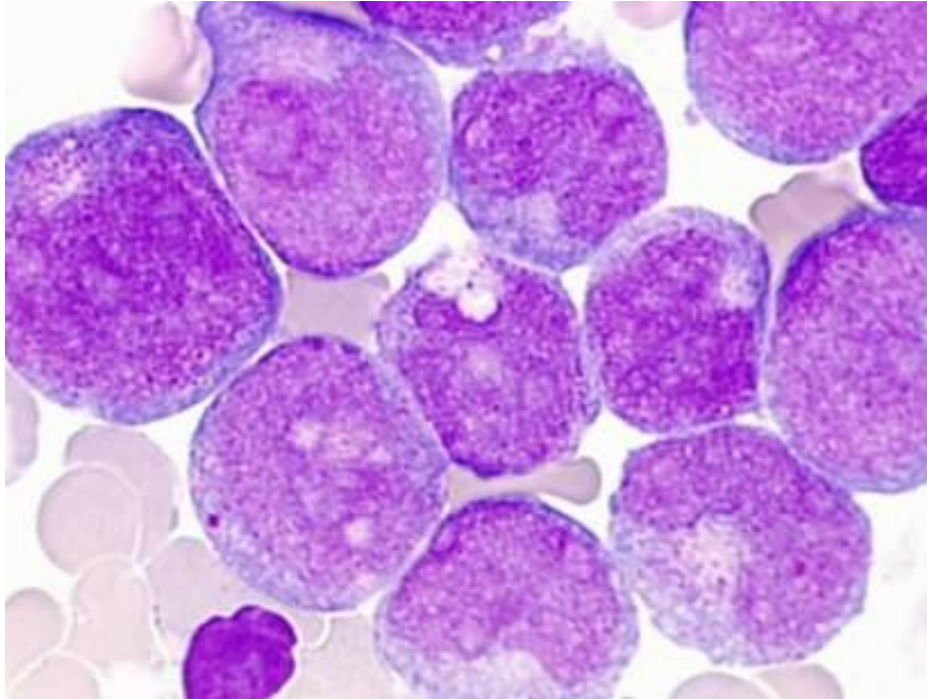


Photo 3 : LAM2 selon la classification FAB.

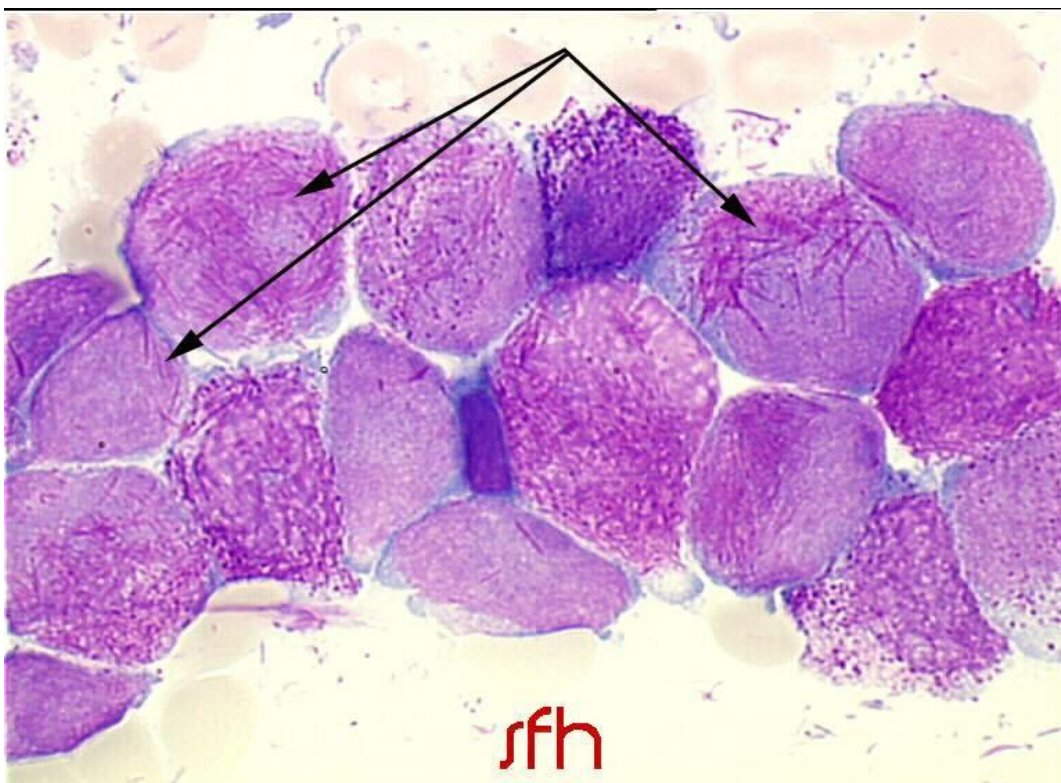


Photo 4 : LAM3 classique selon la classification FAB.

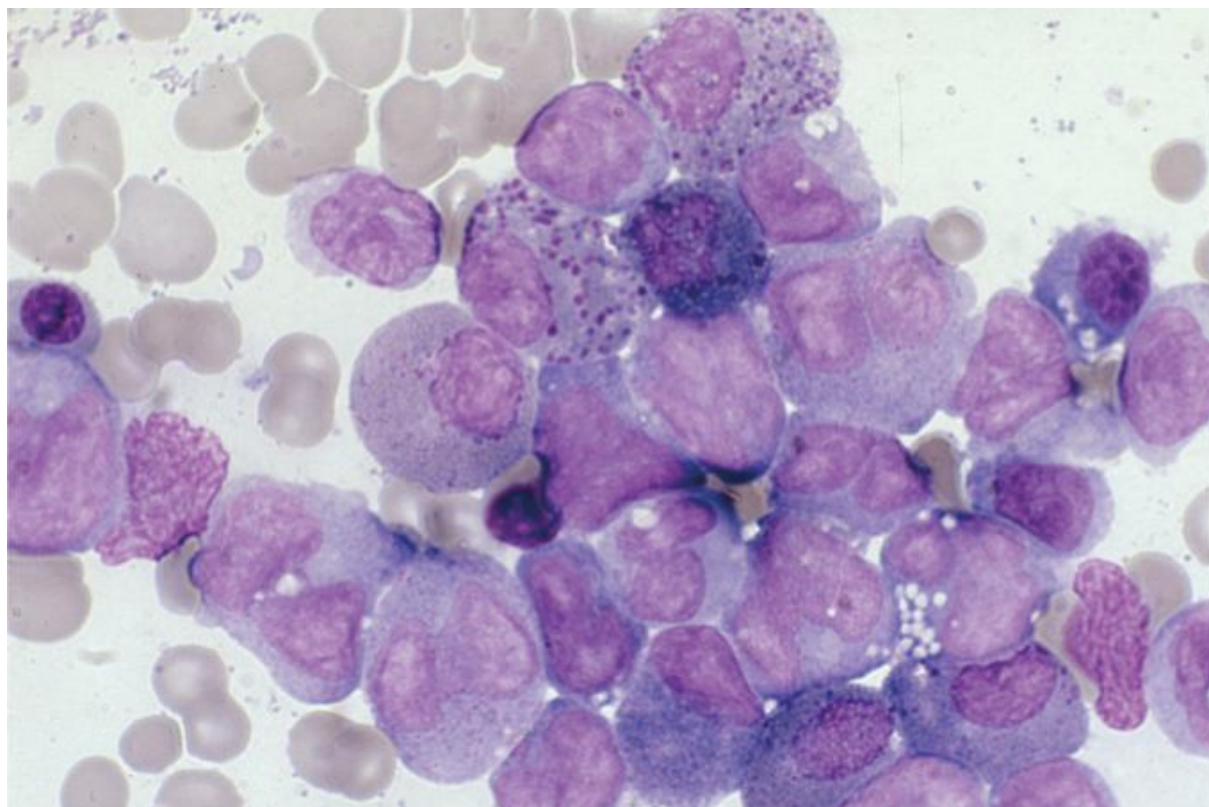


Photo 5 : LAM4eo selon la classification FAB [96].

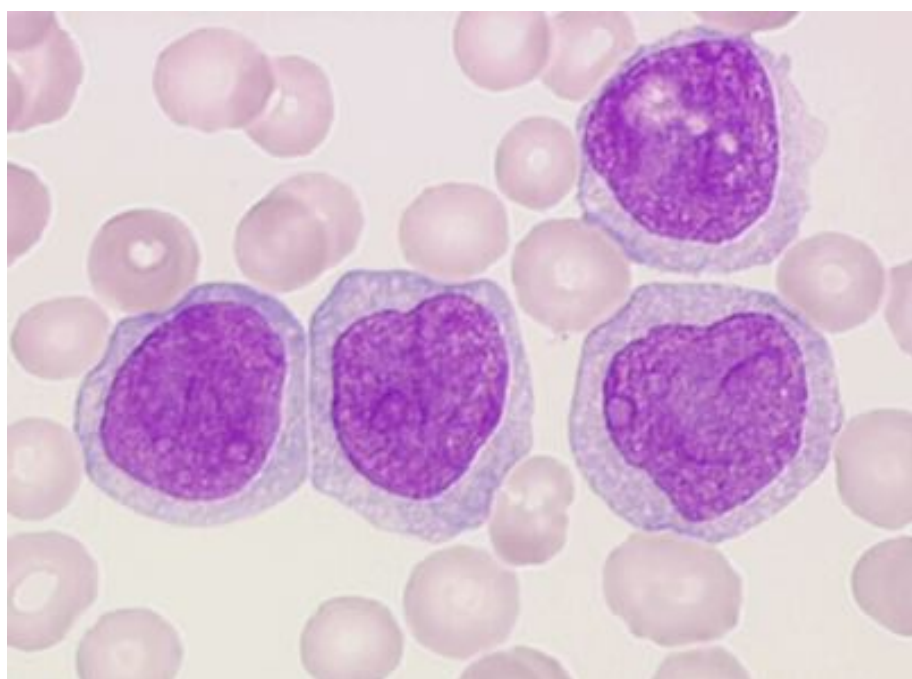


Photo 6 : LAM5 selon la classification FAB [96].

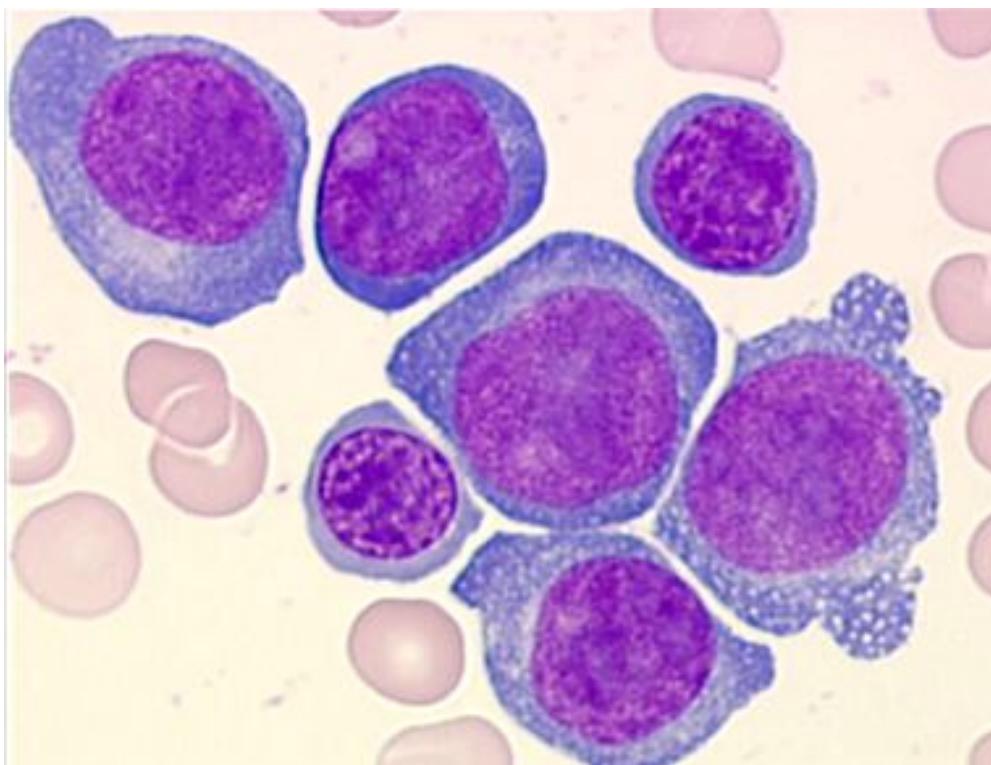


Photo 7 : LAM6 selon la classification FAB.

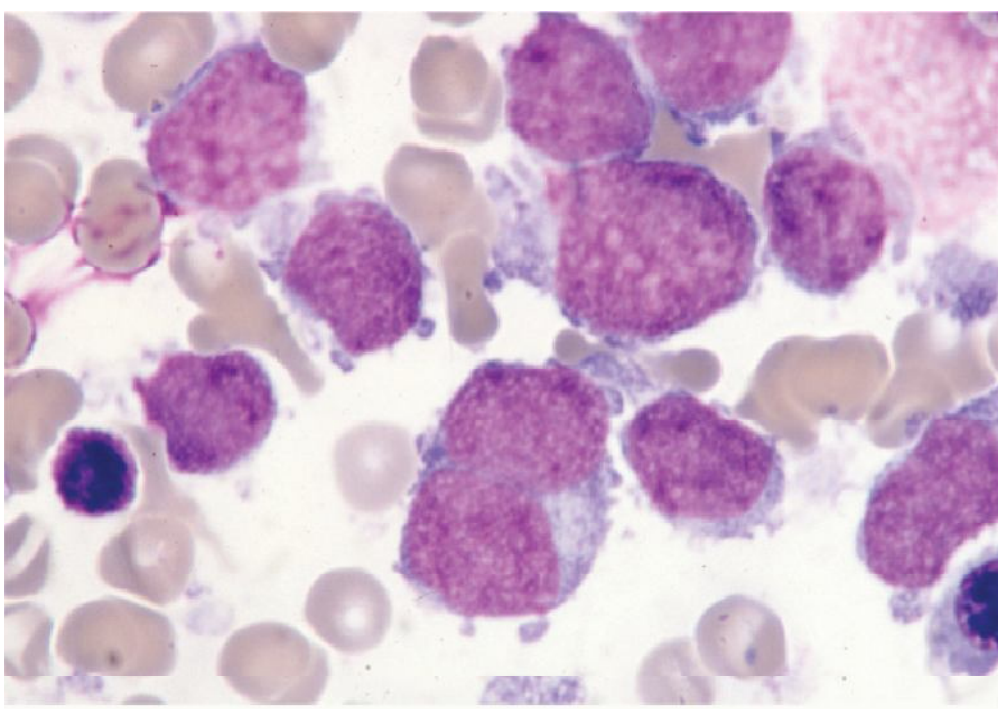


Photo 8 : LAM7 selon la classification FAB [96].

B- Classification EGIL :

Dans cette même approche, le groupe EGIL a proposé une classification immunologique des leucémies, permettant notamment, par un système de score, d'améliorer la classification des leucémies mixtes ou bi-phénotypiques [31, 32, 33]. Les LAM sont définies immunologiquement par l'expression de 2 ou plus des marqueurs myélo-monocytaires suivants :

- anti-MPO,
- CD13, CD33,
- CDw65
- CD117(c-kit).

Seuls 3 sous-types de la classification FAB peuvent être définis de manière non équivoque par l'immunophénotypage (**Tableau 2**).

<i>1 – Lignée Myélo-monocytaire</i>	- <i>Anti-MPO +, CD13 +, CD 33+, CDw65+ et/ou CD 117+</i>
<i>2 – Lignée Erythroïde (LAM6)</i>	- <i>Précoc / immature : inclassable par les marqueurs</i> - <i>Tardive / immature : anti-glyophorine A+</i>
<i>3 – Lignée Mégacaryocytaire (LAM7)</i>	- <i>CD41+ et/ou CD61+ membranaire ou cytoplasmique</i>
<i>4 – Myéloïde précoce (LAM0)</i>	- <i>Phénotype comme les autres LAM myélo-monocytiques mais marqueurs spécifiques cytochimiques et lymphoïdes: CD3, CD79a, CD22.</i>
<i>5 – TdT + LAM</i>	
<i>6 – LAM avec expression d'antigènes lymphoïdes Ly+LAM</i>	

Tableau 2 : Classification de l'EGIL des LAM.

C- Classification OMS :

Aujourd'hui, le diagnostic de LA nécessite une approche multiparamétrique, dont le but est d'identifier correctement la maladie (cytologie, cytochimie, phénotype immunologique, anomalies cytogénétiques, anomalies récurrentes des gènes de fusion, profil d'expression de transcrits spécifiques) et ainsi de reconnaître précocement les éléments pronostiques permettant d'ajuster la thérapeutique. L'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S) a intégré progressivement l'ensemble de ces données, proposant une classification des hémopathies malignes, dont la dernière mise à jour date de 2008 [60].

<u>LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes</u>	- LAM avec <i>t(8;21)(q22;q22)</i> ; <i>RUNX1–RUNX1T1</i> - LAM avec <i>inv(16)(p13.1q22)</i> ou <i>t(16;16)(p13.1q22)</i> ; <i>CBFB–MYH11</i> - LAP avec <i>t(15;17)(q22;q12)</i> ; <i>PML–RARA</i> - LAM avec <i>t(9;11)(p22;q23)</i> ; <i>MLLT3–MLL</i> - LAM avec <i>t(6;9)(p23;q34)</i> ; <i>DEK–NUP214</i> - LAM avec <i>inv(3)(q21q26.2)</i> ou <i>t(3;3)(q21;q26.2)</i> ; <i>RPN1–EVII</i> - LAM (mégacaryocytaire) avec <i>t(1;22)(p13;q13)</i> ; <i>RBM15–MKL1</i> - Entités à venir : LAM avec mutation de <i>NPM1</i>, LAM avec mutation de <i>CEBPA</i>
<u>LAM avec critères de myélodysplasie</u>	
<u>LAM et MDS secondaires à des thérapeutiques</u>	
<u>LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes</u>	- LAM avec différenciation minimale (M0-FAB) - LAM sans maturation - LAM avec maturation - LAM avec différenciation myélo-monocytaire - LAM monocytaire et monoblastique - LAM érythroblastique (LAM érythrocytaire pure et érythroleucémie) - LAM mégacaryoblastique - LAM à différenciation basophile - LAM avec myélofibrose
<u>Sarcome granulocytaire</u>	
<u>Myéloproliférations associées à la trisomie 21</u>	- Myélopoïèse anormale transitoire - Leucémie myéloïde associée à la trisomie 21
<u>Leucémie à cellules dendritiques plasmacytoides</u>	

Tableau 3 : Révision 2008 de la classification OMS des LA et néoplasies associées [60].

III- Les facteurs pronostiques :

A- Âge :

L'âge est un pronostic défavorable. La tolérance à la CT est inférieure et les LAM des sujets âgés sont souvent associées à des caractéristiques clinico-biologiques péjoratives : fréquence de précession par un SMD, expression du gène MDR1 et caryotypes défavorables (anomalies des chromosomes 5 et/ou 7 et caryotypes complexes). Au total, les patients âgés de plus de 65 ans ont des taux de survie à cinq ans inférieurs à 10 % [55,56].

<i>Caractéristiques</i>	<i>Sujets âgés</i>	<i>Sujets jeunes</i>
<i>Incidence</i>	17,6	1,8
<i>Cytogénétique favorable</i>		
- <i>t(8 ;21)</i>	2%	9%
- <i>Inv16 ou t(16 ;16)</i>	1-3%	10%
- <i>t(15 ;17)</i>	4%	6-12%
<i>Cytogénétique défavorable</i>		
- <i>Monosomie 7</i>	8-9%	3%
- <i>Trisomie 8</i>	6-10%	4%
- <i>Caryotype complexe</i>	18%	7%
<i>Expression du gène MDR1</i>	71%	35%
<i>LAM secondaires</i>	24-56%	8%
<i>Mortalité liée au traitement</i>	25-30%	5-10%
<i>Rémission complète</i>	38-62%	65-73%
<i>Survie à long terme</i>	5-15%	30%

Fig. 20 : Principales différences entre les LAM des sujets âgés par rapport aux sujets jeunes [55].

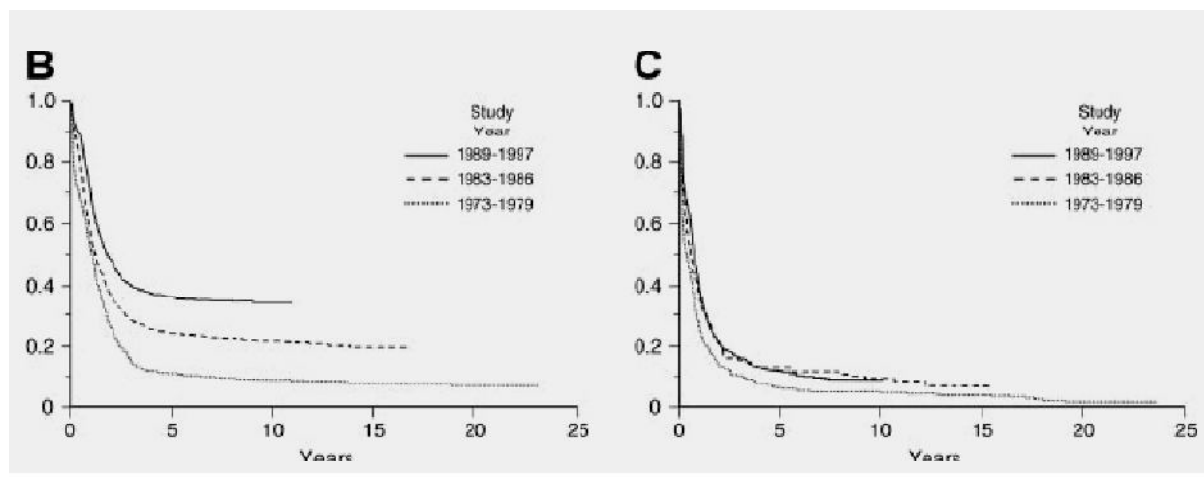


Fig. 21 : Devenir des LAM < 55 ans (B) et > 55 ans sur une période de 3 décades [56].

B- Hyperleucocytose :

Un des premiers facteurs pronostiques mis en évidence, outre l'aspect cytologique, est l'importance de la leucocytose [40]. Plusieurs études ont démontré que le taux de leucocytes est un critère pronostique indépendant et ceci quel que soit l'âge des patients [41,43]. Il existe néanmoins des discordances au niveau du seuil de leucocytes discriminant, mais la plupart des études ont mis en évidence qu'une leucocytose supérieure à 30 ou 50 G/L est associée à une réduction du taux de rémission complète et surtout à une augmentation des rechutes, notamment neuro-méningées. Le taux de leucocytes est particulièrement discriminant dans les LAM présentant une cytogénétique favorable ($t(8;21)$, $inv(16)$, $t(15;17)$), avec même création d'un index combinant leucocytose et taux de blastes circulants pour les LAM avec $t(8;21)$ [42]. Une leucocytose très importante > 100 G/L est une indication de traitement urgent.

C- Immunophénotypage :

La valeur pronostique des différents marqueurs du clone myéloïde est controversée. Néanmoins, les LAM présentant des marqueurs lymphoïdes associés (score > 2 selon l'EGIL) ont un pronostic très défavorable, lié le plus souvent à la présence associée du chromosome Philadelphie ou d'une anomalie du gène *MLL* [44]. Certaines études ont également démontré le caractère péjoratif de l'expression du CD34, marqueur fortement associé à l'immaturité (LAM 0) ou à la co-expression de la glycoprotéine P (*MDR1*). D'autre part, une étude italienne suggère que l'expression du CD56 est associée à un mauvais pronostic dans les LAM pro-myélocytaires et ce indépendamment du type FAB ou de la cytogénétique [45]. Enfin, un travail lyonnais a évalué l'impact pronostique de quatre marqueurs (CD13, CD15, CD33 et CD34) chez 273 patients de plus de 60 ans porteurs de LAM (non M3). Les auteurs ont défini 3 sous-groupes immunophénotypiques (groupe 1 avec positivité CD34 et CD33 ou négativité CD34 et CD33, groupe 2 avec CD34+ et CD33- et groupe 3 avec CD34- et CD33+), dont l'évolution est significativement différente en terme de survie globale, respectivement de 4 %, 13 % et 22 % à 5 ans. Cette sous-classification garde sa valeur pronostique dans les LAM à caryotype normal [46].

D- Cytogénétique :

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant, prédictif des chances d'obtention d'une RC mais aussi du risque de rechute [61]. Les anomalies clonales acquises détectées dans les cellules blastiques comportent des pertes ou des gains de chromosomes, des translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion ou à la dérégulation de l'expression de gènes, des

délétions (del) ou une inactivation fonctionnelle de gènes suppresseurs de tumeur. Excepté les LAM 3 qui sont de très bon pronostic [36, 37] ; trois groupes pronostic sont dégagés :

- groupe de pronostic favorable (20 % des cas chez les 15-60 ans) incluant : t(8;21) ; t(15;17) ; inv(16) ou t(16;16). Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets jeunes, les taux de RC sont élevés (> 85 %). La guérison semble pouvoir dépasser 2/3 des cas voire plus (environ 75 % en cas de LAP). Dans ces cas, une allogreffe n'est pas indiquée en première RC ;
- groupe de pronostic défavorable (30 % des cas chez les 15-60 ans) incluant : caryotypes complexes (trois anomalies différentes associées ou plus) ; monosomies 5 ou 7 ; délétion 5 q ; anomalies en 3q ; anomalies en 11q ; del(9q); t(6;9) ; t(9;22) ; anomalies en 17p. Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets plus âgés et en cas de LAM secondaire. Les taux de survie à cinq ans sont inférieurs à 20 %;
- groupe de pronostic intermédiaire (50 % des cas chez les 15-60 ans) : caryotypes normaux et anomalies à l'exclusion de celles précitées. Les taux de survie à cinq ans sont de l'ordre de 40 à 50 %.

<i>Pronostic</i>	<i>BGMT87 [65]</i>	<i>AML 10 du MRC [66]</i>	<i>POG 8821 [67]</i>	<i>SWOG/ECOG [36]</i>	<i>CALGB 8461 [64]</i>
<i>Favorable</i>	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - inv(16) / t(16;16) - Caryotype normal	- t(8;21) isolée - t(15;17) isolée - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)
<i>Intermédiaire</i>	- Caryotype normal - Trisomie 8 - Autres anomalies numériques	- Caryotype normal - Trisomie 8 - del(7q), del(9q) - 11q23 - +21, +22 - Autres anomalies numériques et de structure	- t(9;11)	- Normal - -Y - + 6 - + 8 - del(12p)	- Normal - -Y - del(5q) - t(6;9) - t(6;11), t(11;19) - del(7q) / -7 - +8, +11, +13, +21 - del(9q), del(11q) - del(20q)
<i>Défavorable</i>	- Complexe ≥ 3 anomalies - del (5q) / -5 - del (7q) / -7 - 11q23 - t(9;22)	- Complexe ≥ 5 anomalies - Anomalies 3q - del(5q) / - 5 - -7	- Complexe ≥ 3 anomalies - t(15;17) - 11q23	- Complexe ≥ 3 anomalies - inv(3q) - del (5q) / -5 - del (7q) / -7 - 11q23 - t(9;22), t(6;9) - del(9q), del(17p) - 20q, 21q	- Complexe ≥ 3 anomalies - inv(3) ou t(3;3) - del(12p)

Tableau 4: Les groupes cytogénétiques pronostiques selon les différents intergroupes.

Il est important de considérer que le plus grand nombre de patients atteints de LAM est représenté par un groupe dans lequel il est impossible d'identifier les aberrations cytogénétiques. Les patients ayant un caryotype normal au moment du diagnostic sont généralement classés dans le groupe à risque intermédiaire [62]. Cependant, ce groupe de patients est caractérisé par une hétérogénéité notable dans les résultats cliniques, montrant une réponse différente au traitement. Pour cette raison, la caractérisation moléculaire est très importante, surtout dans ce sous-groupe de patients [62,63].

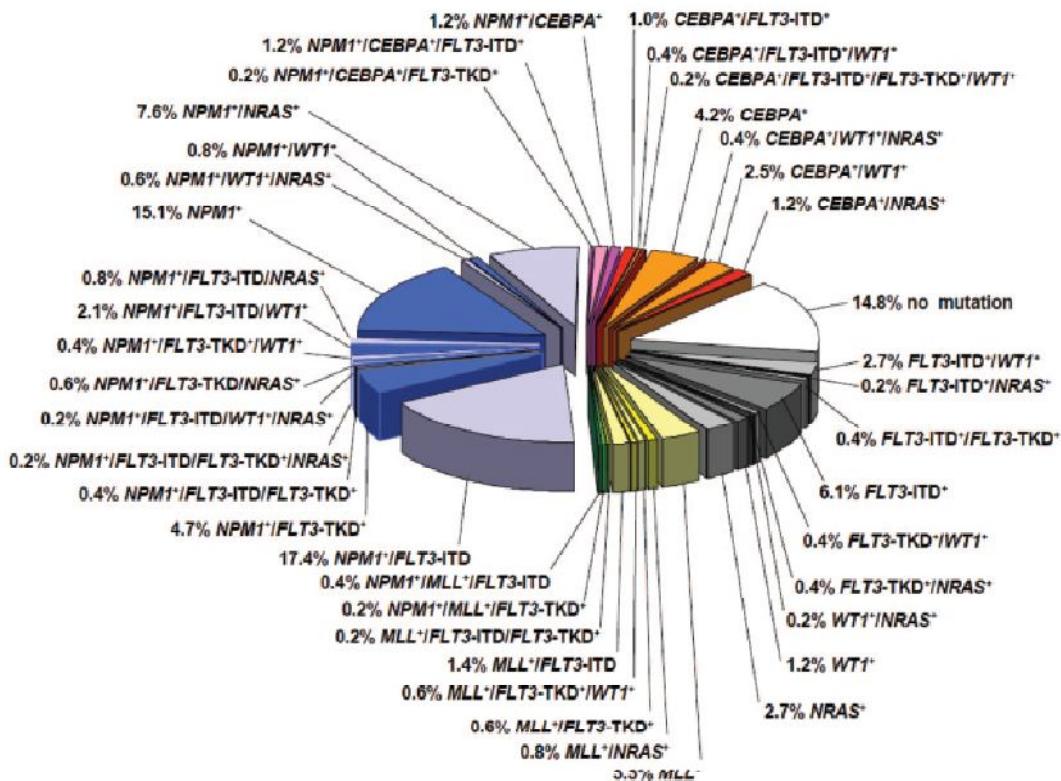


Fig. 22 : Hétérogénéité moléculaire en cas de LAM à caryotype normal [63].

Récemment, compte tenu de l'impact sur le pronostic de certains marqueurs moléculaires, leur importance dans la stratification pronostique et leur utilité dans le suivi de la maladie résiduelle minimale, un panel d'experts internationaux, au nom de l' European Leukemia Net, a proposé une nouvelle classification pronostique des LAM de novo (**Tableau 5**) ainsi que des rapports standardisés pour corréler les données cytogénétiques, moléculaires et cliniques [62,63]. Les gènes stratifiants sont: FLT3, NPM1, MLL et CEBPA.

Groupe génétique	Sous-groupes
Favorable	• t(8;21)→AML1/ETO ou RUNX1/CBFA2T1 inv(16)/t(16;16)→CBFβ/MY11 • t(15;17) • CN avec NPM1muté et FLT3 non dupliqué • CN avec mutation CEBPA
Intermédiaire I	• CN avec NPM1muté et FLT3 dupliqué • CN avec NPM1 sauvage et FLT3 dupliqué • CN avec NPM1 sauvage et FLT3 non dupliqué
Intermédiaire II	• t(9;11)→MLL-AF9 • Autres anomalies cytogénétiques non favorables ou défavorables
Défavorable	• Caryotype complexe • Inv(3) ou t(3;3)→RPN1-EVI1 • t(6;9)→DEK-CAN ou DEK-NUP214 • Rearrangements MLL • -5 ou del(5q) • -7 ou del(7q)

Tableau 5 : Classification des LAM de l'adulte du risque adapté basée sur l'intégration de la cytogénétique et des données moléculaires [63].

E- LAM secondaires :

Les résultats de la chimiothérapie intensive sont moins bons dans les LAM précédées par une phase de SMD que dans les LAM *de novo* puisque les taux de RC sont de 40–60 % et que seul 10 % environ des patients obtiennent une rémission prolongée. L'allogreffe reste le seul traitement véritablement curatif.

En cas de LAM CT-induites après utilisation prolongée d'agents alkylants, la réponse à la CT est mauvaise et la survie est généralement courte (médiane $\approx$ 8 mois).

La réponse à la CT, en cas de LAM CT-induites après utilisation d'inhibiteurs de topo-isomérase II, est similaire à celle des LAM *de novo* ayant les mêmes anomalies cytogénétiques : favorable si inv(16), t(8;21), t(15;17) ; variable si anomalies en 11q23, défavorable si t(8;16) [61].

F- Résistance multidrogue (MDR1) :

Codée par le gène *mdr1*, la Gp 170 (ou P-glycoprotéine [PGP]) est une protéine transmembranaire qui fonctionne comme une pompe à efflux ATP-dépendante.

Elle diminue la concentration intracellulaire des agents anticancéreux réduisant ainsi leur activité anti-tumorale.

La résistance conférée par l'expression de la PGP est dite multidrogue car elle concerne différentes classes d'agents anticancéreux tels les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et dérivés et les taxanes. La présence de blastes de phénotype MDR est corrélée à des taux de RC significativement inférieurs et à un risque de rechute significativement supérieur [61].

G- Réponse au traitement :

La nécessité de plus d'une cure d'induction pour obtenir une RC est de pronostic très péjoratif et indique une allogreffe.

L'utilisation de la PCR, s'il existe un transcrit de fusion (cas des translocations t(8;21) ; t(15;17) ; inv(16) ou t(16;16), permet de suivre de façon beaucoup plus sensible l'évolution de la maladie résiduelle. Une PCR sensible détecte une cellule anormale sur 10^4 à 10^5 . La négativation de la PCR au cours de l'évolution du traitement est de bon pronostic. A contrario, la persistance d'une PCR positive à un taux élevé ou sa repositivation au cours de l'évolution font craindre une rechute [61].

Chapitre 2 : PARTIE PRATIQUE :

I- Données épidémiologiques :

La répartition des deux types de LA est diamétralement opposée entre l'enfant (85 % de LAL et 15 % de LAM) et l'adulte (85 % de LAM et 15 % de LAL), avec une légère prédominance masculine [68].

Globalement, l'incidence des LAM augmente avec l'âge ; la moitié des cas étant diagnostiqués après l'âge de 60 ans [69]. Ainsi, une étude épidémiologique danoise de 1985 retrouvait 0,5 cas/100 000 habitants/an à l'âge de 4 ans ; 4,1 cas à 50 ans et 14,9 cas à 80 ans [71]. Une étude américaine publiée en 1999 retrouve des résultats superposables d'incidence spécifique selon l'âge : 3,5/100 000 ha à 50 ans, 15/100 000 hab à 70 ans et 35/100 000 hab à 90 ans ; le taux de LAM croît de manière exponentielle après 50 ans et l'âge moyen au diagnostic est de 63 ans [70]. On peut penser que la fréquence des LAM va être en progression constante étant donné l'allongement de l'espérance de vie des populations des pays industrialisés. Les LAM représentent 1,2 % des décès par cancer aux États-Unis [72].

Au Maroc, selon une étude réalisée entre le 01/04/03 et le 31/03/09 dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca (N=532); l'âge médian de survenue des LAM est de 35 ans avec des extrêmes allant de 1 à 98 ans, les enfants ≤ 20 ans représentaient 22,9 % de cette population. Le sex-ratio (homme/femme) est de 0,95 [34].

Dans notre étude l'âge moyen des patients est jeune 42 ans avec une prédominance masculine. Cependant, 17,6 % des LAM intéressent les sujets âgés de plus de 60 ans. On pense que cette fréquence pourrait être sous-estimée

et que la pathologie serait sous-diagnostiquée à cette tranche d'âge, par rapport aux pays industrialisés où on note un vieillissement de la population et une meilleure prise en charge des sujets âgés.

II- Aspects cliniques :

Les manifestations cliniques révélatrices sont liées aux signes d'insuffisance médullaire ou au développement rapide d'un syndrome tumoral [68].

A- Les signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse :

Le syndrome anémique peut s'exprimer par une pâleur, une asthénie, une dyspnée d'effort, voire de repos, des vertiges, des palpitations et des crises d'angor. Elle est très fréquente et de profondeur variable [68, 69, 74, 75].

La neutropénie explique la grande fréquence des infections, se traduisant souvent par une fièvre avec ou sans foyer cliniquement décelable. Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie [68, 69, 74, 75]. Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, et elle disparaît après introduction de la chimiothérapie [75]. L'abcès se traduit par une plaque inflammatoire et nécrotique sans pus en absence de polynucléaires.

Le syndrome hémorragique peut se présenter sous forme de purpura, d'ecchymoses en particulier aux points de ponction veineuse, de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies ^[16, 23, 28, 36]. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central ; mais sont exceptionnellement inaugurales. Parfois, l'origine du saignement est plus global, lié à une coagulation intra-vasculaire

disséminée (CIVD), au cours de laquelle des phénomènes thrombotiques peuvent coexister. La fréquence des CIVD est extrême au cours des LAM3.

Une étude tunisienne portant sur 281 cas montre que 46% des patients ont un syndrome anémique ; 15% un syndrome hémorragique et 11% un syndrome infectieux. Alors que dans notre série, le syndrome d'insuffisance médullaire est révélateur dans la quasi-totalité des cas avec prédominance du syndrome anémique, retrouvé chez 74,6% des patients [73].

B- Le syndrome tumoral :

Il est la conséquence de la masse tumorale leucémique, il est présent chez la moitié de nos patients ce qui rejoint les données de la littérature [68].

a- L'hypertrophie des organes hématopoïétiques :

i. Les adénopathies :

Les adénopathies (ADP) superficielles sont davantage observées dans les LAL. Dans notre série sont observés chez 29,4% des patients. Ce taux ne diffère pas de celui rencontré dans la série tunisienne [73].

ii. La splénomégalie :

La splénomégalie est rencontrée chez 50 % des cas de LAM surtout dans les variétés monocytaires [74]. Elle s'observe très fréquemment dans les transformations de la LMC en particulier.

Dans notre série, une splénomégalie est retrouvée chez 12 cas (23,5 %).

iii. L'hépatomégalie :

Une hépatomégalie peut se rencontrer dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5 [75].

Dans notre série, elle est présente chez 5,9% des cas.

b- Le syndrome de leucostase :

Dans les formes hyperleucocytaires des LAM, on peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans la circulation cérébrale et la circulation pulmonaire. Ces signes sont la traduction de phénomènes thrombotiques en rapport avec une occlusion des artérioles par les agrégats blastiques ou hémorragiques en particulier intracérébraux. Le syndrome de leucostase concerne environ 10 % des patients et il est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide à l'aide d'un traitement symptomatique essentiellement l'hyperhydratation et d'une chimiothérapie associée aux leucaphérèses [68].

La rareté du phénomène de leucostase dans les LAL hyperleucocytaires, s'explique par la taille petite des lymphoblastes et leur grande déformabilité avec absence de phénomène d'adhésion entre eux, contrairement à ce qui est observé dans les LAM [72, 75, 76].

Nous avons enregistré qu'un seul cas de leucostase cérébrale ayant bénéficié d'une leucaphérèse.

c- Les localisations extra-hématologiques :

i. La localisation neuro-méningée

L'infiltration du LCR s'observe plus spécialement dans les LAM à composante monocyttaire (LAM4, LAM4 à éosinophiles, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose ou d'élévation importante des lactico-déshydrogénases (LDH) [77].

Au cours de la LAM4 à éosinophiles, le risque théorique d'atteinte du LCR ou de localisation cérébrale est de 35 % [68].

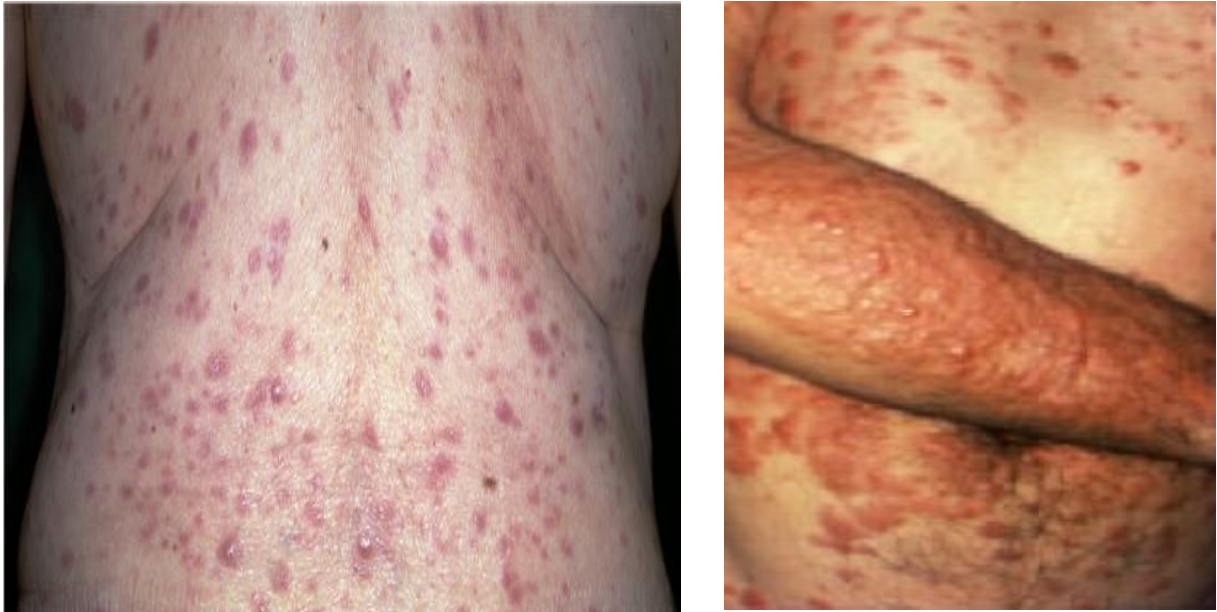
L'expression clinique est très variable [68, 74, 76] ; néanmoins la majorité des patients avec atteinte du LCR sont asymptomatiques [72].

Dans notre étude ; 3 cas ont un signe de la houppe du menton positif avec un déficit chez un seul patient (5,9%). Par ailleurs une infiltration du LCR est retrouvée chez 4 patients (7,8%). Ce taux diffère largement de celui retrouvé dans la série tunisienne.

ii. Atteintes cutané-muqueuses

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent et caractéristique des variétés monoblastiques pouvant parfois engainer le collet et la couronne dentaire [69, 70, 74, 75]. La gencive apparaît hyperplasique, oedématiée, et de couleur rouge sombre [35].

L'atteinte cutanée la plus fréquente consiste en des nodules ou des placards violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores dites « leucémides ». Ils correspondent histologiquement à une infiltration blastique du derme. Il est en relation avec une modification des propriétés d'adhésion des cellules leucémiques et s'accompagne volontiers d'autres atteintes extra-médullaires, en particulier méningées [75, 76]. Ce tableau atteint jusqu'à 10 % des malades porteurs d'une LAM, en général de type M4 ou M5.



Photos 9 et 10 : Atteinte cutanée étendue à type de « leucémides » révélatrice d'une LAM.

D'autres présentations cutanées sont possibles dans les LAM que sont le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum [76].

Dans notre étude, l'atteinte cutanéomuqueuse s'est résumée en une hypertrophie gingivale chez 19,6 % des cas et des leucémides chez 5 sujets (9,8 %). Alors que les taux retrouvés dans la série tunisienne sont plus faibles de 9 % et 1% respectivement.

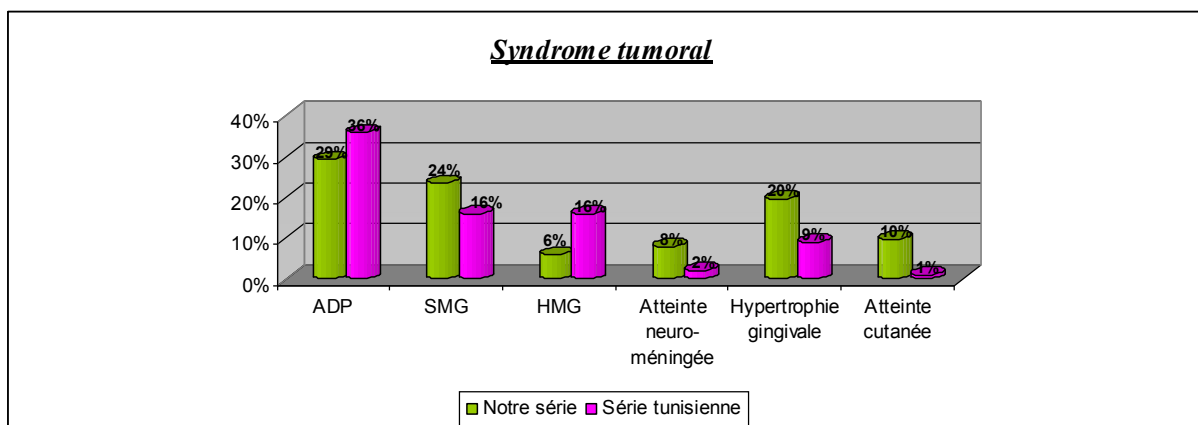


Fig. 23 : Comparaison du syndrome tumoral avec la série tunisienne.

III- Les aspects biologiques :

A- Examens biologiques à visée diagnostique et pronostique :

a. Hémogramme :

Les anomalies retrouvées sont une anémie (90 à 95 % des cas) arégénérative généralement normocytaire, une thrombopénie (90 % des cas, < 20 G/L chez 25 % des patients), une blastose et un chiffre variable de leucocytes : normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25 % des cas) ou augmenté (de 50 à 60 % des cas) [76].. L'absence de blastes sanguins est possible et n'exclut pas le diagnostic de LA.

Nos résultats sont similaires à celles mentionnées ci-dessus.

b. Cytologie médullaire et immunophénotypage:

L'examen clé est le myélogramme, qui met en évidence une infiltration blastique supérieure à 20 % définissant le diagnostic de LA selon la classification de l'OMS [68]. Les études cytochimiques complètent l'interprétation purement cytologique. Les colorations de routine concernent essentiellement deux types d'activités enzymatiques : les MPO, caractéristiques des LAM, et les estérases qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires.

En effet, dans notre étude, des difficultés de classement se sont posées en cas de frottis pauvres ou mal étalés. D'ou la nécessité de caractériser la population blastique par des marqueurs immunologiques.

Le profil cytologique retrouvé est comparable à celui des données de la littérature en dehors du type 5 qui est plus fréquent dans notre étude (**Tableau6**).

	<i>Notre série</i> (n=51) (%)	<i>Série tunisienne</i> (n=153) (%) [73]	<i>Série de Casablanca</i> (n=532) (%) [34]	<i>Données de la littérature</i> (%) [30]
<i>LAM0</i>	2	0,3	3,8	3-5
<i>LAM1</i>	11,8	20,6	30,1	15-20
<i>LAM2</i>	27,5	23,8	30,5	15-30
<i>LAM3</i>	5,9	8,2	4,1	5-10
<i>LAM4</i>	11,8	13,2	7	20-30
<i>LAM5</i>	23,5	10,7	6	10
<i>LAM6</i>	3,9	4,3	4,3	3-5
<i>LAM7</i>	0	1,8	1,9	5
<i>LAM DAC</i>	13,7	17	12,4	-

Tableau 6 : Comparaison des différents types de LAM selon la classification FAB.

B-Bilan de retentissement :

a. Bilan métabolique:

Dans notre étude, le syndrome de lyse est présent chez 39,2 % des patients ce qui rejoint les données de la littérature (**Tableau 7**).

Type de cancer	Enfants n = 682		Adulte n = 387		Total n = 1069	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
<i>LAL</i>	433	63	73	19	506	47
<i>LAM</i>	74	11	104	27	178	17
<i>LLC</i>	0	0	37	10	37	3,5
<i>LMC</i>	6	0,9	36	9	42	4
<i>LNH</i>	122	18	109	28	231	22
<i>Maladie de hodgkin</i>	8	1,2	6	1,6	14	1,3
<i>Myélome multiple</i>	0	0	15	3,9	15	1,4
<i>Autres hémopathies malignes</i>	5	0,7	3	0,7	8	0,7
<i>Tumeurs solides</i>	34	5	4	1	38	3,6

Tableau 7 : Pathologies à haut risque de développer un syndrome de lyse tumoral [78]

Le risque de survenue de ce syndrome est corrélé au taux de leucocytes (Tableau 8).

Type de cancer	Risque		
	<i>Haut</i>	<i>Intermédiaire</i>	<i>Faible</i>
<i>LNH</i>	Type Burkitt, lymphoblastique, LAL B	Lymphome à grandes cellules	Lymphomes indolents
<i>LAL</i>	$GB \geq 100G/L$	$GB : 50-100G/L$	$GB \leq 50G/L$
<i>LAM</i>	<i>$GB \geq 50G/L$, monoblastique</i>	<i>$GB : 10-50G/L$</i>	<i>$GB \leq 10G/L$</i>
<i>LLC</i>	-	$GB : 10-100G/L$ traitée par Fludarabine	$GB \leq 10G/L$
<i>Autres hémopathies malignes (LMC et myélome multiple inclus) et tumeurs solides</i>	-	Prolifération tumorale rapide avec une chimio- sensibilité élevée	Reste des patients

Tableau 8 : Stratification du risque de survenue du syndrome de lyse tumoral [78]

b. Bilan d'hémostase :

La CIVD est quasi constamment observée dans les LAM3, mais tous les types, en particulier LAM4 et 5, peuvent en comporter [76]. Elle se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation et la présence de complexes solubles.

Une CIVD biologique est retrouvée chez 11,8 % des patients dans notre série plus que dans la série tunisienne (7 %).

IV- Les données thérapeutiques :

A- LAM de novo :

Le régime d'induction standard consiste en l'association de daunorubicine (DNR) 45 mg/m² par voie intraveineuse pendant 3 jours et la cytarabine (AraC) 100 mg/m² en perfusion continue pendant 7 jours [79, 80]. Avec ce régime, le taux de RC est de 60% à 80% chez les adultes jeunes et 40% à 60% chez les sujets âgés (tableau 9).

Study	Year	Median age, y	CR, %	Overall survival, mo
ECOG 1490	1995 ³⁶	64	52	7.8
CALGB 8293	1995 ³⁷	69	52	9.6
SWOG 9031	1998 ³⁸	68	45	8.5
HOVON AML 9	1998 ¹⁷	68	42	9.5
MRC AML 11	2001 ¹²	66	55	10% - 5 yrs
CALGB 9720	2002 ³⁹	70	46	10
SWOG 9333	2002 ⁴⁰	68	43	9
ECOG 3993	2004 ¹⁵	68	42	7.5
AMLCG	2009 ⁴¹	66	59	16% - 4 yrs

Tableau 9 : Essais cliniques chez les sujets âgés atteints de LAM. (Décès ~15%-25%; DFS ~6-9 mois)

Plusieurs grandes études, celle du CALGB 9621 [81, 82] et l'étude française ALFA 9000 [83], ont montré que des doses plus élevées du DNR (80 ou 90 mg/m²) peuvent être administrées en toute sécurité. Récemment, deux grandes études prospectives comparent la DNR à la dose de 90 mg/m² à 45 mg/m² dans le traitement d'induction :

- Le groupe ECOG a étudié chez 657 patients atteints de LAM dont l'âge allant de 17 à 60 [84]. Le taux de RC est significativement plus élevé pour les patients recevant 90 mg/m² de 70% versus 57% ($P = .004$). Ainsi que, la survie globale (OS) est significativement prolongée (23,7 vs 15,7 mois).

- Le groupe belge HOVON et le groupe suisse SAKK ont comparé la DNR 90 mg/m² par rapport à 45 mg/m² chez 813 patients âgés de plus de 60 ans [85]. Les résultats ont montré que le taux de RC est de 64% et 54% respectivement ($P = .002$). Le taux OS n'est pas significativement différent pour les deux groupes. Toutefois, pour les patients âgés de 60 à 65 ans, le taux OS est significativement meilleur dans le groupe à dose élevée 38% vs 23% ($P \leq .001$). Les événements indésirables graves sont similaires dans les deux groupes de traitement des deux études.

Rowe et al. se sont basé sur des essais historiques et sur des études très récentes prospectives, et a conclu que la DNR à la dose de 45 mg/m² ne devrait plus être la norme pour le traitement d'induction [86], mais elle doit se situer entre 60 mg/m² à 90 mg/m² pendant 3 jours, tout âge confondu, mais le dosage exact optimal reste à établir.

Malgré le taux de RC initial élevé, l'OS n'est pas satisfaisante même dans les groupes cytogénétiques les plus favorables [86, 88]. La nécessité d'une thérapie post-rémission a été établie dans l'étude historique menée par l'ECOG

en 1983, qui a inclus de manière prospective un bras d'observation dans le traitement de consolidation [86, 89]. Cette étude a été arrêtée prématurément par le NCI aux Etats-Unis où pratiquement tous les patients qui se trouvaient dans le bras observation ont rechuté dans les 18 mois qui suivent la RC. Bien que le traitement prescrit pour l'induction soit généralement identique pour tous les patients (sauf ceux avec APL), les options de post-traitement de rémission sont larges et le choix ultime de la thérapie est déterminé par les facteurs pronostiques au diagnostic et au-delà.

Bien qu'il existe différentes classifications pronostiques basées sur les résultats du caryotype entre les différents groupes de coopération internationaux, les patients atteints de LAM sont généralement classés en trois groupes: risque élevé, intermédiaire et faible [84, 85, 88].

Deux essais multicentriques cliniques importants du groupe CALGB [85] et du groupe MRC [88] ont démontré l'importance de l'évaluation cytogénétique initiale sur les résultats des patients des trois groupes pronostic. En particulier dans une large analyse rétrospective menée chez 1213 patients atteints de LAM, âgés de 15-86 ans (âge médian: 52 ans), dont 18 (2%) sont des LAM 3, Byrd et al. [85] ont estimé l'OS à 5 ans à 55 %, 24% et 5% chez les patients de faible, intermédiaire et haut risque respectivement. Des résultats similaires ont été obtenus par Grimwade et al. [88], dans une étude de 1612 patients atteints de LAM avec un âge médian de 35 ans suggérant une OS à 5 ans de 61%, 42% et 4% chez les patients ayant une inv(16), un caryotype normal et un caryotype complexe, respectivement.

Les classifications des groupes pronostiques cytogénétiques sont basées principalement sur des études incluant des patients jeunes (<60 ans) [85, 88, 103].

Deux autres études de ces mêmes groupes coopératifs [84,86] ont démontré que, même chez les patients âgés, le caryotype au moment du diagnostic est un facteur pronostique. Cependant, il existe des différences importantes entre la signification pronostique de certaines aberrations cytogénétiques chez les patients jeunes et âgés. Les deux études ci-dessus ont montré que chez des patients âgés avec caryotype complexe les résultats sont particulièrement défavorables (DFS et OS à 5 ans: 0%) [84,86]. Ces données confirment que la caractérisation cytogénétique au moment du diagnostic chez les patients atteints de LAM a besoin d'être complétée avec des facteurs cliniques et que l'âge est le plus important facteur pronostique capable de prédire les résultats de ces patients. Une comparaison des données cliniques multicentriques des différents groupes internationaux est décrite dans le **Tableau 10**.

<i>Groupe d'étude</i>	<i>n</i>	<i>Age médian (ans)</i>	<i>Année de publication</i>	<i>RC (%) selon le groupe de risque</i>			<i>OS à 5ans (%) selon le groupe de risque</i>		
				<i>Fav</i>	<i>Inter</i>	<i>Défav</i>	<i>Fav</i>	<i>Inter</i>	<i>Défav</i>
CALGB 8461	1213	52 (15-86)	2002	88	67	32	55	24	5
MRC AML10	1612	35 (ND)	1998	87-98	75-91	42-67	65	41	14
SWOG/ ECOG	609	ND (16-55)	2000	84	76	55	55	38	11
AMLSG AMLHD98 -B	361	67 (61-84)	2006	80	53	19	38 ^a	18 ^a	5 ^a
GIMEMA LAM99P	509	46 (15-60)	2008	92	67	39	ND	ND	ND

[(a)OS limitée à 3ans; ND : non disponible. Dans ces études la DFS à 2ans est de 71% ; 52 %, 32% dans le groupe de risque favorable, intermédiaire et défavorable respectivement].

Tableau 10 : Comparaison des données obtenues dans les LAM par les différents groupes internationaux en fonction du risque cytogénétique [62]

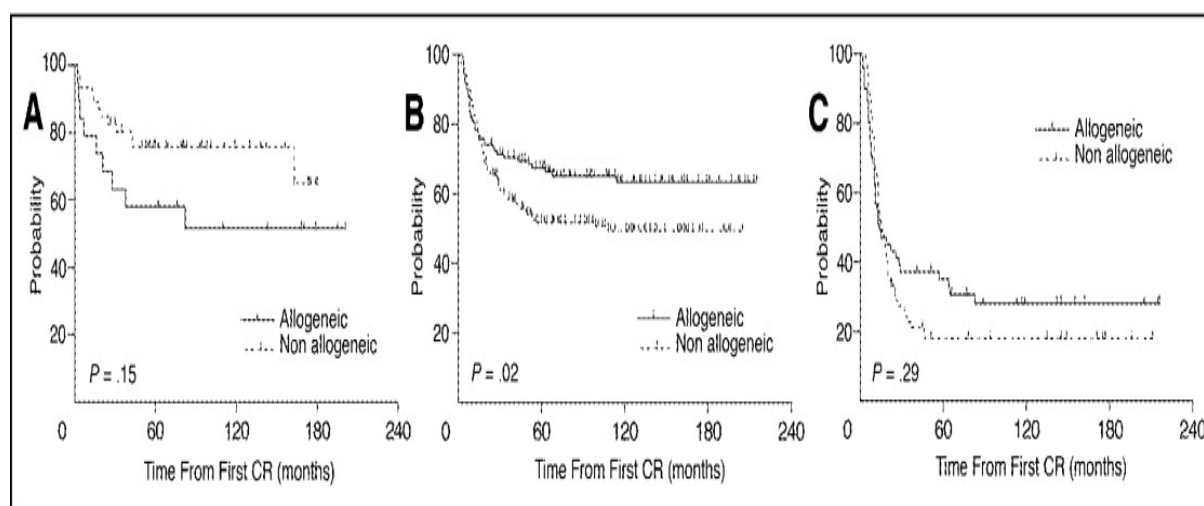
Les modalités de consolidation après obtention d'une réponse complète reposent chez les sujets jeunes sur : la chimiothérapie intensive par plusieurs cures d'AraC-HD, sur l'intensification suivie d'une auto ou d'une allogreffe.

- **Allogreffe standard** : L'allogreffe de CSH standard à conditionnement myélo-ablatif à partir d'un donneur HLA-identique reste la modalité de

consolidation qui obtient le moindre taux de rechute dans la prise en charge des LAM des sujets de moins de 50 ans, en raison de l'effet greffon contre leucémie (GVL), de mécanisme immunologique médié par les lymphocytes T. L'avantage en survie est en partie contrebalancé par la toxicité immédiate et retardée de la procédure [93, 97, 100] ; d'autre part, l'allogreffe n'est en pratique réalisée que pour un pourcentage limité de patients ayant un donneur HLA-identique, et l'utilisation de conditionnements myélo-ablatifs ne permet pas d'utiliser cette thérapeutique chez des patients de plus de 50 ans, alors que c'est justement chez les patients plus âgés que l'on trouve le plus fréquemment les anomalies cytogénétiques péjoratives.

C'est ce que suggère une étude de l'EORTC ayant comparé entre 1993 et 1999 chez 734 patients en RC, une intensification par autogreffe de CSP et l'allogreffe de CSH. Les résultats sont en faveur du groupe ayant reçu une allogreffe avec une survie sans rechute qui est significativement plus longue 52,2 % à 4 ans vs 42,2 % ($p = 0,044$), sans différence de survie globale puisque le taux de décès toxiques est 3 fois plus important dans le groupe allogreffé (17,4 % versus 5,3 %). La DFS n'est pas différente entre les deux groupes pour les patients à cytogénétique favorable ou intermédiaire alors que pour les LAM à cytogénétique défavorable l'allogreffe est bénéfique avec une DFS de 43 % vs 18 % dans le groupe autogreffé [97].

Concernant les particularités de chaque groupe cytogénétique, les résultats sont discordants : une méta-analyse du groupe BGMT a montré que l'allogreffe familiale permet d'obtenir un taux de survie et de survie sans rechute significativement plus élevé que dans le bras chimiothérapie avec autogreffe dans les LAM du sujet du groupe cytogénétique intermédiaire [94] (**Fig. 24B**), mais pas pour les malades de meilleur pronostic -conduisant à son abandon dans les protocoles ultérieurs (**Fig. 24A**)- ni pour ceux à haut risque dans cette étude (**Fig. 24C**), ce qui peut faire suggérer la nécessité de rechercher de nouvelles stratégies.



Cytogénétique favorable

Cytogénétique intermédiaire

Cytogénétique défavorable

Fig. 24 : Survie globale par groupe cytogénétique selon la modalité de consolidation (auto ou allogreffe) [94].

D'autres méta-analyses partagent ces conclusions, mais incluent dans les patients tirant un bénéfice de l'allogreffe ceux porteurs de LAM de pronostic cytogénétique défavorable [100]. Une étude américaine de 560 patients allogreffés à partir d'un donneur non apparenté a aussi permis de montrer que

l'effet GVL paraît efficace même chez les patients présentant une LAM avec cytogénétique défavorable, au prix d'une toxicité liée à la procédure [98].

L'analyse intermédiaire du protocole GOELAMS LAM 2001 confirme un avantage de survie sans maladie à 2 ans de l'allogreffe familiale 71 % *vs* 52 % dans le bras autogreffe ($p = 0,007$) pour les malades de moins de 50 ans [95] sans différence de survie globale (taux de décès toxique plus élevé).

- **Allogreffe à conditionnement réduit** : La toxicité immédiate de l'allogreffe standard pour les malades de plus de 50 ans a conduit au développement de conditionnements dits atténués ou réduits. Plusieurs séries ont été rapportées avec des résultats encourageants : mortalité toxique inférieure à 10-20 %, survie sans rechute à 2 ans entre 40 et 75 %, mais le taux de rechute reste cependant encore élevé, entre 20 et 50 % [91, 99]. Cependant, si l'étude rétrospective du registre de l'EBMT comparant conditionnement standard et atténué chez des sujets de plus de 50 ans porteurs de LAM a montré un plus grand taux de mortalité toxique pour l'allogreffe standard (32 % à 3 ans, *vs* 18 %), elle a aussi mis en évidence un taux de rechute plus important (33 % à 3 ans *vs* 16%) chez les malades ayant reçu une allogreffe atténuée, avec au total une survie globale équivalente pour les 2 groupes (56 % *vs* 53 %) [90].

Plusieurs éléments contribuent actuellement à améliorer l'efficacité et à diminuer la toxicité des greffes allogéniques, comme l'étude de différents conditionnements plus ou moins réduits, le processus de sélection des donneurs (typages HLA en haute résolution notamment), le suivi du chimérisme ou l'amélioration de la prise en charge des complications infectieuses.

Les modalités de consolidation et les indications d'allogreffe, standard ou à conditionnement réduit, restent donc à préciser pour chaque groupe cytogénétique (et moléculaire) de LAM.

Quant aux sujets âgés, il n'y a pas de consensus sur les modalités optimales du traitement de post-rémission. Il est basé classiquement sur des réinductions périodiques. L'intérêt d'une intensification au décours de la RC reste discuté. Le groupe ALFA a comparé, chez 164 patients de plus de 65 ans ayant obtenu une rémission complète, une consolidation ambulatoire de 6 cycles mensuels et une consolidation intensive. C'est dans le bras ambulatoire qu'on note le moins de ré-hospitalisations et de besoins transfusionnels, et de plus la meilleure survie sans maladie à 2 ans (28 % *vs* 17 %), ainsi que la meilleure survie globale à 2 ans (56 % *vs* 37 %) [92]. Le traitement ambulatoire est devenu le traitement de post-rémission standard par rapport aux consolidations intensives.

Dans notre étude, le taux de RC est de 40 % indépendamment du risque cytogénétiques des patients et une survie médiane de 17,41 mois tout traitement de consolidation confondu.

B-LAM secondaire (LMC acutisée) :

Palandri et le groupe GIMEMA CML rapportent chez 92 patients atteints de LMC en phase blastique sous imatinib sur une période de six ans [105], que la médiane de survie est de 7,5 mois (deux fois plus longues en comparaison avec des études historiques). Après un recul de 66 mois, 7 patients (8%) sont vivants, 3 après allogreffe des CSH (allo-SCT). En comparaison, 605 patients en phase blastique du German CML Study group traités avec la chimiothérapie conventionnelle ou l'interféron α ont une survie

médiane de quatre mois (**Fig. 25**) [106]. Seuls 21 patients (3,5%) sont en vie après un recul médian de 6,4 ans et 15 après allo-SCT.

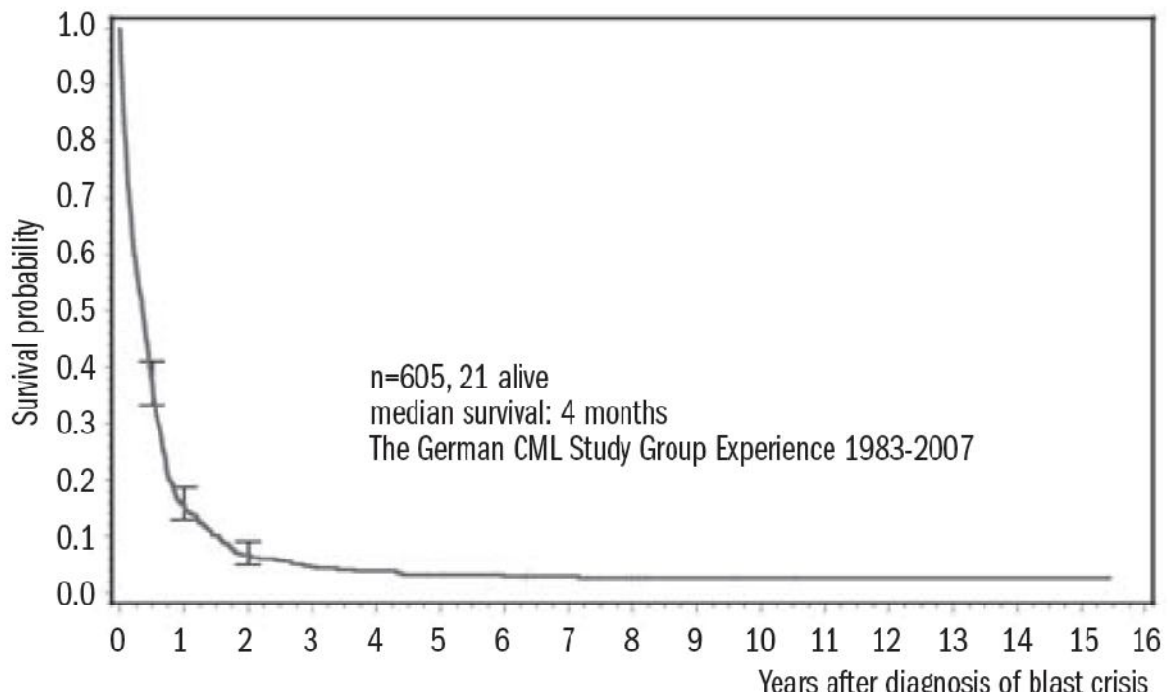


Fig. 25 : Survie globale des 605 LMC en phase blastique [106].

La réponse au traitement est le seul facteur pronostique influençant la survie en cas de LMC acutisée [107, 108]. La Fig.26 résume de façon générale les différentes décisions thérapeutiques ; mais en pratique elles sont adaptées à chaque patient.

La courbe de survie s'avère difficile compte tenu de l'effectif réduit des patients étudiés.

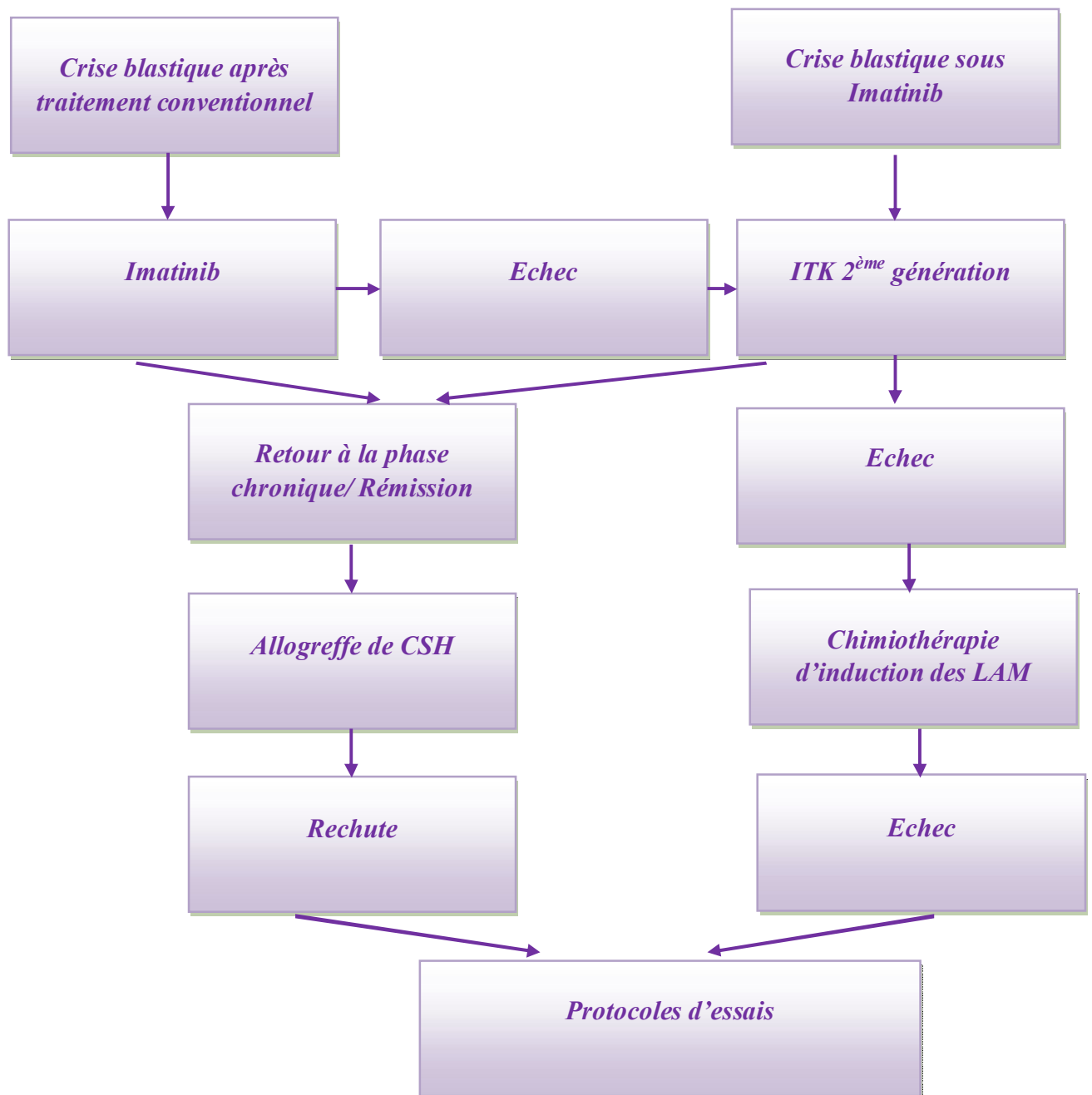


Fig. 26 : Algorithme pour le traitement de la LMC en crise blastique [104].

Si le patient est pré-traité par une thérapie conventionnelle (IFN ou l'hydroxyurée, désormais l'exception), un inhibiteur de tyrosine kinase (600-800 mg d'imatinib) devra être préconisé [109-112]. Les résultats des essais avec les différents ITK sont résumés dans le Tableau 11. Les réponses hématologiques et cytogénétiques sont obtenues avec l'imatinib dans environ 50% et 15% respectivement, et la survie à 12 mois est autour de 25-30% ; ces résultats sont confirmés par Palandri *et al.* [105].

Study	Drug	Patients	HR ³	CR ⁴	Survival (overall)			
			MBC ² /LBC ¹	MBC ² /LBC ¹	at 12 months	at 24 months	at 36 months	median
Palandri <i>et al.</i> , 2008 ¹	Imatinib 600 mg	92 (20 LBC ¹)	50%	17%	29%	18%	11%	7 mo
Druker <i>et al.</i> , 2001 ¹²	Imatinib 300-600 mg	58 (20 LBC ¹)	55%/70%	12%	NA ⁵	NA ⁵	NA ⁵	NA ⁵
Sawyers <i>et al.</i> , 2002 ¹³	Imatinib 400-600 mg	229 (MBC ² only)	52%	16% ⁷	30%	< 20%	NA ⁵	6.9 mo
Kantarjian <i>et al.</i> , 2002 ¹⁴	Imatinib 300-1000 mg	75 (10 LBC ¹)	52%	16%	22%	NA ⁵	NA ⁵	6.5 mo
Sureda <i>et al.</i> , 2003 ¹⁵	Imatinib 600 mg	30	60%	13%	36%	< 20%	NA ⁵	10 mo
Talpaiz <i>et al.</i> , 2006 ¹⁶	Dasatinib 50-100 mg bid	33 (10 LBC ¹)	61%/80%	52%/90%	~22% ⁶	NA ⁵	NA ⁵	~6 mo
Cortes <i>et al.</i> , 2008 ¹⁷ and Gambacorti <i>et al.</i> , 2007 ¹⁸	Dasatinib 70-100 mg bid	157 (48 LBC ¹)	33%/36%	35%/56% ⁷	49%/30%	38%/26%	NA ⁵	11.8 mo (5.3 mo)
Kantarjian <i>et al.</i> , 2006 ¹⁹	Nilotinib up to 1200 mg	33 (9 LBC ¹)	39%	18%	NA ⁵	NA ⁵	NA ⁵	NA ⁵
Giles <i>et al.</i> , 2008 ²⁰	Nilotinib 400-600 mg bid	136 (31 LBC ¹)	21%	40% ⁷	42%	31% ⁶	NA ⁵	~10 mo

Tableau 11: Réponses et survie globale des LMC en crise blastique sous ITK [104]

Si l'acutisation survient au cours du traitement par l'imatinib, un ITK de 2^{ème} génération (dasatinib ou le nilotinib) devra être administré [113-117]. Chez 157 patients traités par dasatinib (70 mg × 2), les taux de réponse hématologique et cytogénétique sont de l'ordre de 33% et 35% respectivement. La survie globale à 24 mois est de 38 % avec une survie médiane de 11,8 mois [114,115]. Giles et al. rapportent un taux de réponse hématologique et cytogénétique de 21% et 40% respectivement, et une survie globale à 12 mois de 42 % ; chez 136 patients traités par nilotinib (400-600 mg × 2) [117].

Une greffe de moelle est recommandée en cas de retour à la phase chronique ou en cas d'obtention d'une rémission complète. Dans le rapport de l'EBMT rédigé par Gratwohl et al., [118]. La survie à 2 ans après allo-SCT est seulement 16-22%, mais dans la série allemande la plupart des survivants à long terme sont transplantés. Deininger et al. ont signalé une survie médiane de 8,85 mois après allo-SCT chez 68 patients avec des phases avancées [119].

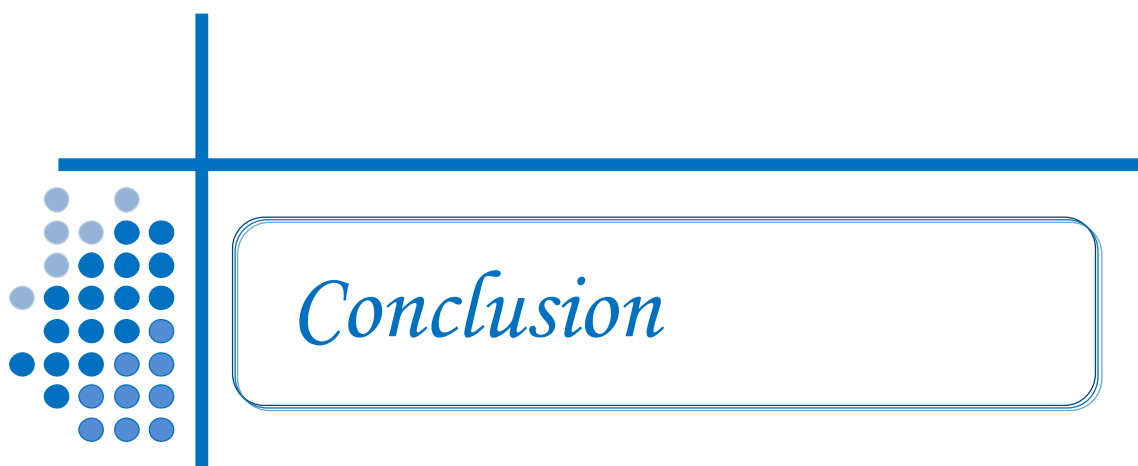
En cas d'échec des ITK de 2^{ème} génération, les protocoles d'induction de LAM avec des anthracyclines et AraC restent une option thérapeutique (**Tableau 12**). Les taux de réponse varient de 11% à 77%, avec un taux de réponse plus élevé dans les petites séries. Les séries dont le nombre de patients est plus de 20 cas, le taux de réponse a oscillé entre 22% et 58%. La survie médiane des patients répondeurs traités varie de 3,5 à 19 mois, avec 20-25% de survie à 1 an. Pour les non-répondeurs, la survie médiane est de 2,5 mois [87].

Etudes	n	Régime adopté	Taux de réponse	Médiane de survie (mois)		Survie à 1an	
				Répondeurs	Non répondeurs	Répondeurs %	Non Répondeurs %
Bolman et al	14	Mitoxantrone/ AraC/ HDMP	64 % (5RC, 4RP)	19 (RC) 14 (RP)	2	ND	ND
Dutcher et al	40	Mitoxantrone/ Azacitidine	23 % (5RC, 2RP)	6+	3	37	10
Dutcher et al	36	Carboplatine	22 % (5RC, 3RP)	12,8	3,5	50	ND
Dutcher et al	18	ATRA	11 % (1RC, 1RP)	10	6	40	ND
Kantarjian et al	27	Mitoxantrone/ AraC	30 % (7RC, 1RP)	6	3	25	8
Kantarjian et al	48 (24 acutisée)	DNR/AraC-HD G-CSF	33 % (8RC hématologiques)	3,5	2	20	ND
Koller et al	9	Plicamycine / Hydroxourée	77 % (7RC)	18	ND	ND	ND
Morris et al	20	Mitoxantrone/ Carboplatine	40 % (5RC, 3RP)	6,5	2	38	17
Schiffer et al	27	Azacitidine / Etoposide	58 % (1RC, 15RP)	7,7	2,5	20	10
Robak et al	12	Mitoxantrone/ Cladribine	17 % (0RC, 2RP)	ND	ND	ND	ND

Tableau 12: Différents régimes de chimiothérapie en cas de LMC acutisée [87].

En dépit des efforts considérables de l'optimisation des traitements et de développement de médicaments, les résultats restent insatisfaisants.

Dans notre série, les résultats sont proches de ceux des autres séries malgré que l'effectif des patients est faible (N=7). La rémission hématologique et cytogénétique est obtenue seulement chez 2 patients (28,6 %) qui ont reçu une induction selon le protocole AD 3+7 associé à l'imatinib puis consolidation par Arac-HD. La survie médiane est de 9,5mois.



Les leucémies aigues myéloblastiques représentent 80 % des leucémies aigues chez l'adulte, et constituent un groupe hétérogène sur les différents plans.

Dans notre étude, les données cliniques et biologiques rejoignent celles de la littérature. Le groupe pronostique intermédiaire est le plus fréquent (49%).

Nous adoptons le protocole AD 3+7 pour les LAM de novo avec un taux de RC de 40% indépendamment du risque cytogénétique. En ce qui concerne les LMC acutisées, la décision thérapeutique dépend de chaque patient. Ces résultats obtenus sont proches de ceux de la littérature, quoique notre étude soit limitée par le nombre réduit des patients.

Malgré les progrès thérapeutiques, les résultats restent insatisfaisants. Une meilleure connaissance des données cellulaires et moléculaires a permis le développement de nouveaux agents thérapeutiques ciblés qui sont prometteurs.



HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V

Service d'Hématologie Clinique Adulte

Fiche d'exploitation des données leucémies aigues

I- Identité du patient :

Nom/Prénom :	Age :	Sexe :
Profession :	Origine :	

II- Renseignement cliniques :

Antécédents :

- Médicaux :
- Chirurgicaux :
- Toxiques :

Motif d'hospitalisation :

Délai de consultation :

Symptômes :

III- Signes physiques :

1- Syndrome d'insuffisance médullaire :

✓ syndrome anémique :	+	-
✓ syndrome infectieux :	+	-
✓ syndrome hémorragique :	+	-

2- Syndrome tumoral :

SPMG: oui	non	ADP : oui	non
HPMG : oui	non	Hypertrophie gingivale : oui	non
Atteinte OGE : oui	non	Leucémide : oui	non
Atteinte neuro-méningée : oui	non		

3-Signes de leucostase : Poumon : Cerveau :

4- Performans Status :

IV- Données biologiques :

1- Hémogramme:

GB :	PNN :	Lympho :	
Hb :	VGM :	CCMH :	Retic :
PLQ :			
Frottis sanguin :	%blastes		

2- Myélogramme :

Cytologie des blastes :

Cytochimie :	MPO :	+	-	EST :	+	-
--------------	-------	---	---	-------	---	---

3- Immunophénotypage :

- LAM :

- LAL :

4- Caryotype :

5- Biologie moléculaire :

6- Bilan de retentissement :

a)- Bilan métabolique :

Kaliémie :	Uricémie :
Calcémie :	Phosphorémie :
LDH :	Albumine :
Fonction rénale : - urée :	- créatinine :
Bilan hépatique : - ASAT :	- ALAT : -BT :

b)- Bilan d'hémostase :

TP :	TCA :	fibrinogène :
D-Dimères :	PDF :	

V- Bilan d'extension :

PL :

BOM :

Rx poumon :

F .O :

VI- Bilan pré-thérapeutique:

ECG :

ETT :

Bilan infectieux :

Sérologies :

VII- Traitement :

- Protocole :
- Induction :
- Bilan de rémission :
 - Rémission :
 - Echec :
- Rattrapage si échec :
- Consolidation si RC1 :
 - ✓ Chimiothérapie:
 - ✓ Allogreffe :
- Entretien :

VIII- Suivi :

Date									
Clinique									
NFS									
Myélo									

IX-Evolution :

1- Durée de RC :

2- Rechute :

Date : Traitement délivré:

3- Décès :

Date : Cause :

4- Survie :



Résumé

Titre : Les leucémies aigues myéloblastiques: expérience de l'Hôpital Militaire Rabat
- à propos de 51 cas-

Auteur : ASTATI Safae

Mots clés : leucémie aigue myéloblastique, épidémiologie, pronostic, traitement.

Les leucémies aigues myéloblastiques représentent un groupe hétérogène sur le plan clinique, biologique, pronostique et thérapeutique.

Notre travail est une étude rétrospective étalée sur 6 ans, entre janvier 2006 et décembre 2011, portant sur 51 cas de leucémies aigues myéloblastiques diagnostiquées, traitées et suivies dans le service d'Hématologie Clinique de HMIMV de Rabat.

L'âge médian est de 42ans avec une prédominance masculine. Les données cliniques et biologiques ne diffèrent pas de ceux de la littérature.

Quant au pronostic cytogénétique : 7 cas avaient un pronostic favorable, 21 cas avaient un pronostic intermédiaire et 15 cas avaient un pronostic défavorable.

Les résultats thérapeutiques sont les suivants : dans le groupe LAM de novo 56% de RC obtenues et une survie moyenne de 17,38 mois (1mois-5ans) ; alors que dans le groupe des LAM secondaires 28% de RC et une survie moyenne de 9,5 mois.

A la lumière de ces données et de ceux de la littérature, une comparaison des différents aspects a été réalisée.

Abstract

Titre : The acute myeloid leukemia: Hospital Militaire of Rabat experience - about 51 cases-.

Author : ASTATI Safae

Keywords : acute myéloblastic leukemia, epidemiology, prognosis, treatment.

The acute myeloid leukemia is a heterogeneous group of different pathways clinical, biological, prognostic and therapeutic.

Our work is a retrospective review spread over six years, between January 2006 and December 2011, including 51 cases of acute myeloid leukemia diagnosed, treated and followed in the Clinical Hematology HMIMV of Rabat.

The median age is 42 years with male predominance. The clinical and biological data did not differ from those in the literature.

In terms of prognosis: 7 cases were favorable, 21 cases were intermediate and 15 cases were unfavorable cytogenetic group.

The therapeutic results are as follows: in de novo AML group 56% achieved CR and a median survival was 17.38 months (1 month-5 years), whereas in the group of secondary AML 28% CR and a median survival was 9.5 months.

In light of these data and those in the literature, a comparison of various aspects was carried.

ملخص

العنوان : سرطان الدم النخاعي الحاد: تجربة المستشفى العسكري بالرباط بصدد 51 حالة.

من طرف : الستاتي صفاء.

الكلمات الرئيسية : سرطان الدم النخاعي الحاد، علم الأوبئة، الإنذار، العلاج.

سرطان الدم النخاعي الحاد هو مجموعة غير متجانسة على المستوى السريري، البيولوجي، النذير والعلاجية

عملنا هو دراسة رجعية على مدى ستة سنوات ما بين يناير 2006 وديسمبر 2011، حيث جمعنا 51 حالة تم تشخيصها، علاجها ومتابعتها في مصلحة أمراض الدم بالمستشفى العسكري بالرباط.

العمر المتوسط للمرضى هو 42 سنة مع غلبة الذكور. أما من حيث البيانات السريرية والبيولوجية فهي لا تختلف عن المعطيات الأدبية.

من حيث الإنذار سجلت 7 حالات إنذار مؤات، 21 حالة إنذار وسيط، و 15 حالة إنذار غير مؤاتي .

النتائج العلاجية على النحو التالي : في مجموعة سرطان الدم النخاعي دي نوفو حققت 56% حالة تحسن كامل مع متوسط قيد الحياة من 17,38 شهر، في حين أنه في مجموعة سرطان الدم النخاعي الحاد الثانوي سجلت 28% حالة تحسن كامل أما متوسط البقاء فهو 9,5 شهر.

في ظل هذه البيانات والمعالجة الأدبية، أجرينا مقارنة بين مختلف الجوانب.



- [1] **Rufer N., Brummendorf T.H., Kolvraa S., Bischoff C., Christensen K., et al.**
Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood.
J Exp Med 1999; **190**, 157-167.
- [2] **Chao M.P., Seita J., et Weissman I.L.**
Establishment of a normal hematopoietic and leukemia stem cell hierarchy.
Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2008; **73**: 439-449.
- [3] **Passegue E., Jamieson C.H., Ailles L.E., et Weissman I.L.**
Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics?
Proc Natl Acad Sci U S A 2003; **100 Suppl 1**: 11842-11849.
- [4] **Yang L., Bryder D., Adolfsson J., Nygren J., Mansson R., et al.**
Identification of Lin(-)Sca1(+)kit(+)CD34(+)Flt3- short-term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients.
Blood 2005; **105**: 2717-2723.
- [5] **Lane S.W., Scadden D.T. et Gilliland D.G.**
The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities.
Blood 2009; **114**: 1150-1157.

- [6] **Brown J., Jawad M., Twigg S.R., Saracoglu K., Sauerbrey A., et al.**
A cryptic t(5;11)(q35;p15.5) in 2 children with acute myeloid leukemia with apparently normal karyotypes, identified by a multiplex fluorescence in situ hybridization telomere assay.
Blood 2002; 99: 2526-2531.

- [7] **Waterstrat A. et Van Zant G.**
Effects of aging on hematopoietic stem and progenitor cells.
Curr Opin Immunol 2009; 21: 408-413.

- [8] **Rosenbauer F. et Tenen D.G.**
Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation.
Nat Rev Immunol 2007; 7: 105-117.

- [9] **Blair A., Hogge D.E. et Sutherland H.J.**
Most acute myeloid leukemia progenitor cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo have the phenotype CD34(+)/CD71(-)/HLA-DR.
Blood 1998; 92: 4325-4335.

- [10] **Bonnet D. et Dick J.E.**
Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell.
Nat Med 1997; 3: 730-737.

- [11] **George A.A., Franklin J., Kerkof K., Shah A.J., Price M., et al.**
Detection of leukemic cells in the CD34(+)CD38(-) bone marrow progenitor population in children with acute lymphoblastic leukemia.
Blood 2001; **97**: 3925-3930.

- [12] **Hope K.J., Jin L. et Dick J.E.**
Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity.
Nat Immunol 2004; **5**: 738-743.

- [13] **Hong D., Gupta R., Ancliff P., Atzberger A., Brown J., et al.**
Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia.
Science 2008; **319**: 336- 339.

- [14] **Lessard J. et Sauvageau G.**
Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* 2003; **423**: 255-260.

- [15] **Lessard J. et Sauvageau G.**
Polycomb group genes as epigenetic regulators of normal and leukemic hemopoiesis.
Exp Hematol 2003; **31**: 567-585.

- [16] **Abramovich C. et Humphries R.K.**
Hox regulation of normal and leukemic hematopoietic stem cells.
Curr Opin Hematol 2005; **12**: 210-216.

- [17] **Jamieson C.H., Ailles L.E., Dylla S.J., Muijtjens M., Jones C., et al.**
Granulocyte macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells
in blast-crisis CML.
N Engl J Med 2004; **351**: 657-667.
- [18] **Jamieson C.H., Weissman I.L. et Passegue E.**
Chronic versus acute myelogenous leukemia: a question of self-renewal.
Cancer Cell 2004; **6**: 531-533.
- [19] **Satoh C. et Ogata K.**
Hypothesis: myeloid-restricted hematopoietic stem cells with self-
renewal capacity may be the transformation site in acute myeloid
leukemia.
Leuk Res 2006; **30**: 491-495.
- [20] **Beachy P.A., Karhadkar S.S. et Berman D.M.**
Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis.
Nature 2004; **432**: 324-331.
- [21] **Gal H., Amariglio N., Trakhtenbrot L., Jacob-Hirsh J., Margalit O.,
et al.**
Gene expression profiles of AML derived stem cells; similarity to
hematopoietic stem cells.
Leukemia 2006; **20**: 2147-2154.

- [22] **Cozzio A., Passegue E., Ayton P.M., Karsunky H., Cleary M.L. et al.**
Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and shortlived myeloid progenitors.
Genes Dev 2003; **17**: 3029-3035.
- [23] **Krivtsov A.V., Twomey D., Feng Z., Stubbs M.C., Wang Y., et al.**
Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLLAF9.
Nature 2006; **442**: 818-822.
- [24] **Somervaille T.C. et Cleary M.L.**
Identification and characterization of leukemia stem cells in murine MLL-AF9 acute myeloid leukemia.
Cancer Cell 2006; **10**: 257-268.
- [25] **Somervaille T.C., Matheny C.J., Spencer G.J., Iwasaki M., Rinn J.L., et al.**
Hierarchical maintenance of MLL myeloid leukemia stem cells employs a transcriptional program shared with embryonic rather than adult stem cells.
Cell Stem Cell 2009; **4**: 129-140.
- [26] **Clarke M.F. et Fuller M.**
Stem cells and cancer: two faces of eve.
Cell 2006; **124**: 1111-1115.

- [27] **Walkley C.R., Olsen G.H., Dworkin S., Fabb S.A., Swann J., et al.**
A microenvironment-induced myeloproliferative syndrome caused by retinoic acid receptor gamma deficiency.
Cell 2007; **129**: 1097-1110.
- [28] **Walkley C.R., Shea J.M., Sims N.A., Purton L.E. et Orkin, S.H.**
Rb regulates interactions between hematopoietic stem cells and their bone marrow microenvironment.
Cell 2007; **129**: 1081-1095.
- [29] **Wei J., Wunderlich M., Fox C., Alvarez S., Cigudosa J.C., et al.**
Microenvironment determines lineage fate in a human model of MLL-AF9 leukemia.
Cancer Cell 2008; **13**: 483-495.
- [30] **Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., et al.**
Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group.
Br J Haematol 1976; **33**: 451-458.
- [31] **Bene M.C., Bernier M., Casasnovas R.O., Castoldi G., Knapp W., et al.**
The reliability and specificity of c-kit for the diagnosis of acute myeloid leukemias and undifferentiated leukemias. The European Group for the Immunological Classification of Leukemias (EGIL).
Blood 1998; **92**: 596-599.

- [32] **Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., et al.**
Proposals for the immunological classification of acute leukemias.
European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
(EGIL).
Leukemia 1995; **9**: 1783-1786.
- [33] **Vardiman J.W., Thiele J., Arber D.A., Brunning R.D., Borowitz M.J., et al.**
The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and
acute leukemia: rationale and important changes.
Blood 2009; **114**: 937-951.
- [34] **Quessar A., Hda N., Rachid M., Zafad S., Madani A., et Benchekroun S.**
Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil cytogénétique à
propos de 532 cas
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – novembre 2009 –
supplément N°416
- [35] **Tenenbaum H.**
Pathologie générale et parodontologie
EMC Odontologie 29S, 2008; S337–S411 23-447-A-2010
- [36] **Slovak M.L., Kopecky K.J., Cassileth P.A., Harrington D.H., Theil K.S. et al.**
Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission
therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology
Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study.
Blood. 2000; **96(13)**:4075-83.

- [37] **Tsimberidou A. M., Giles F. J., EsteY E., O'Brien S., Keating M. J., et Kantarjian H. M.**
The role of gemtuzumab ozogamicin in acute leukaemia therapy.
Br J Haematol 2006; **132**: 398-409.
- [38] **Piller G.**
Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950.
Br J Haematol, 2001; **112 (2)**: 282-92
- [39] **Mathe J.B. et Meaume J.**
Les variétés cytologiques des leucémies aiguës.
Rev Hematol, 1959; **14 (1)**: 41-61
- [40] **Lowenberg B.**
Prognostic factors in acute myeloid leukaemia.
Best Pract Res Clin Haematol, 2001; **14 (1)**: 65-75
- [41] **Nguyen. S, Leblanc. T, Fenaux P., Witz F., Blaise D., et al.**
A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup.
Blood 2002; **99 (10)**: 3517-23
- [42] **Zittoun R., Cadiou M., Bayle C., Suciu S., Solbu G., et al.**
Prognostic value of cytologic parameters in acute myelogenous leukemia.
Cancer 1984; **53 (7)**: 1526-32

- [43] **Casasnovas R.O., Slimane F.K., Garand R., Faure G.C., Campos L., et al.**
Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome.
Leukemia 2003; **17 (3)**: 515-27

- [44] **Di Bona E., Sartori R., Zambello R., Guercini N., Madeo D., et al.**
Prognostic significance of CD56 antigen expression in acute myeloid leukemia.
Haematologica 2002; **87 (3)**: 250-6

- [45] **Plesa C., Chelghoum Y., Plesa A., Elhamri M., Tigaud I., et al.**
Prognostic value of immunophenotyping in elderly patients with acute myeloid leukemia: a single-institution experience.
Cancer 2008; **112 (3)**: 572-80

- [46] **Levis M. et Small D.**
FLT3: ITDoes matter in leukemia.
Leukemia 2003; **17**: 1738-1752.

- [47] **Mueller B.U. et Pabst T.**
C/EBPalpha and the pathophysiology of acute myeloid leukemia.
Curr Opin Hematol 2006; **13**: 7-14.

- [48] **Guenther M.G., Jenner R.G., Chevalier B., Nakamura T., Croce C.M., et al.**
Global and Hox-specific roles for the MLL1 methyltransferase.
Proc Natl Acad Sci USA 2005; **102**: 8603-8608.

- [49] **Schuettengruber B., Chourrout D., Vervoort M., Leblanc B. et Cavalli G.**
Genome regulation by polycomb and trithorax proteins.
Cell 2007; **128**: 735-745.
- [50] **Haferlach T.**
Molecular genetic pathways as therapeutic targets in acute myeloid leukemia.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008: 400-411.
- [51] **Ishikawa Y., Kiyoi H., Tsujimura A., Miyawaki S., Miyazaki Y., et al.**
Comprehensive analysis of cooperative gene mutations between class I and class II in de novo acute myeloid leukemia.
Eur J Haematol. 2009
- [52] **Renneville A., Roumier C., Biggio V., Nibourel O., Boissel N., Fenaux P. et al.**
Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature.
Leukemia 2008; **22**: 915-931.
- [53] **Chalandon Y. et Schwaller J.**
Targeting mutated protein tyrosine kinases and their signaling pathways in hematologic malignancies.
Haematologica 2005; **90**: 949-968.

- [54] **Stone R. M., O'Donnell M. R., et Sekeres M. A.**
 Acute myeloid leukemia.
 Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004: 98-117.

- [55] **Tallman M. S., Gilliland D. G., et Rowe J. M.**
 Drug therapy for acute myeloid leukemia.
 Blood 2005; **106**: 1154-1163

- [56] **Steven W. Lane, David T. Scadden et D. Gary Gilliland**
 The leukemic stem cell niche: current concepts and therapeutic opportunities
 Blood 2009; **114**:1150-1157.

- [57] **Clarkson B., Strife, A., Wisniewski, D., Lambek, C.L. et Liu, C.**
 Chronic myelogenous leukemia as a paradigm of early cancer and possible curative strategies.
Leukemia 2003; **17**: 1211-1262.

- [58] **Faderl S., Talpaz M., Estrov Z., O'Brien,S., Kurzrock R. et Kantarjian H.M.**
 The biology of chronic myeloid leukemia.
N Engl J Med 1999; **341**: 164-172.

- [59] **Mel F. Greaves et Joe Wiemels**
 Origins of chromosome translocations in childhood leukaemia
 Nature Reviews Cancer 2003; volume 3

- [60] **Vey N., Bouabdallah R., Stoppa A., Faucher C., Lafage M., Chabannon C., et al.**
Autologous stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission: a 6-year follow-up study of 101 patients from a single institution.
Bone Marrow Transplant 2004; **33 (2)**: 177-82
- [61] **Botton S., Fenaux P., et Quesnel B.**
Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes ;
Réanimation 2002 ; **11** : 306-16
- [62] **Marchesi F., Annibali O., Cerchiara E., Tirindelli M., Avvisat G. et al.**
Cytogenetic abnormalities in adult non-promyelocytic acute myeloid leukemia: A concise review
Crit Rev Oncol/Hematol 2010 [Article in press]
- [63] **Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al.**
Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net.
Blood 2010; **115(3)**:453-474.
- [64] **Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al.**
Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461).
Blood 2002; **100 (13)**: 4325-36

- [65] **Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, Bernard P, Leroux D, Huguet-Rigal F, et al.**

Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group.

Leukemia 1995; **9 (9)**: 1491-8

- [66] **Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al.**

The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties.

Blood 1998; **92 (7)**: 2322-33

- [67] **Heim S.**

Cancer Cytogenetics. 2nd edition. New York: Wiley-Liss INC; 1995.

- [68] **Frédéric Bauduer.**

Aspects cliniques des leucémies aiguës

EMC Hématologie 2002 : 13-018-G-10

- [69] **Liesner R.J.**

Goldstone AH ABC of clinical haematology: the acute leukaemias.

Br Med J 1997; **314** : 733-743

[70] Linet M.S. et Devesa S.S.

Descriptive epidemiology of the leukemias.

In: Henderson ES ed. Leukemia. Philadelphia : WB Saunders 1999: 207-224.

[71] Brincker H.

Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and complete remission.

Cancer Treat Rep 1985; **69**: 5-11

[72] Miller K.B.

Clinical manifestations of acute nonlymphocytic leukemia.

In: R Hoffman, EJ Jr Benz, SJ Shattil, B Furie, HJ eds Cohen (Ed.) Hematology basic principles and practice. New York : Churchill Livingstone 1991: 715-731

[73] Braham-Jmili N., Sendi-Senana H., Khelif A., et Saad A.

Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS.

J. Afr. Cancer 2010 ; **2**: 25-32

[74] Harousseau J.L.

Descrizione clinica delle leucemie acute.

In: R ed Zittoun (Ed.) *Emopatie maligne*. Rome : Antonio Delfino ; 1991 : 110-125.

- [75] Wiernik P.H.**
 Acute leukemia in adults.
 In: De Vita VT , S Hellman, SA eds Rosenberg (Ed.) *Cancer principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1989: 1809-1835.
- [76] Baer M.R.**
 Management of unusual presentations of acute leukemia.
Hematol Oncol Clin North Am 1993; **7**: 275-292
- [77] Cassileth P.A., Sylvester L.S., Bennett J.M., Begg C.B., et al.**
 High peripheral blast count in adult acute myelogenous leukemia is a primary risk factor for CNS leukemia.
J Clin Oncol 1988; **6**: 495-498
- [78] Coiffier B., Altman A., Pui C., Younes A. et Cairo S.**
 Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review
J Clin Oncol 2008: 2767-2778
- [79] Xiongpeng Zhu, Yuehua Ma et Delong Liu**
 Novel agents and regimens for acute myeloid leukemia: 2009 ASH annual meeting highlights
Journal of Hematology & Oncology 2010; **3**:17
- [80] Dillman R.O., Davis R.B., Green M.R., Weiss R.B., Gottlieb A.J., et al**
 A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III trial of Cancer and Leukemia Group B.
Blood 1991; **78**: 2520-2526.

[81] Larson RA.

Is modulation of multidrug resistance a viable strategy for acute myeloid leukemia?

Leukemia 2003; **17**: 488-491.

[82] Kolitz J.E., George S.L., Dodge R.K., Hurd D.D., Powell B.L., et al.

Dose Escalation Studies of Cytarabine, Daunorubicin, and Etoposide With and Without Multidrug Resistance Modulation With PSC-833 in Untreated Adults With Acute Myeloid Leukemia Younger Than 60 Years: Final Induction Results of Cancer and Leukemia Group B Study 9621.

J Clin Oncol 2004; **22**: 4290-4301.

[83] Pautas C., Merabet F., Thomas X., Raffoux E., Gardin C., et al.

Randomized Study of Intensified Anthracycline Doses for Induction and Recombinant Interleukin-2 for Maintenance in Patients With Acute Myeloid Leukemia Age 50 to 70 Years: Results of the ALFA-9801 Study.

J Clin Oncol 2010, **28**: 808-814.

[84] Fernandez H.F., Sun Z., Yao X., Litzow M.R., Luger S.M., Paietta E.M., et al.

Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia.

N Engl J Med 2009; **361**:1249-1259.

- [85] **Lowenberg B., Ossenkoppele G.J., Van Putten W., Schouten H.C., Graux C., Ferrant A., et al.**
High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia.
N Engl J Med 2009; **361**:1235-1248.
- [86] **Rowe J.M.**
Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission.
Hematology 2009; **2009**:396-405.
- [87] **Evelyn L. Morris et Janice P. Dutcher**
Blastic Phase of Chronic Myelogenous Leukemia Clinical Advances
Hematology & Oncology July 2005; Volume 3, Issue 7.
- [88] **Appelbaum F.R., Kopecky K.J., Tallman M.S, et al.**
The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations.
Br J Haematol. 2006; **135**:165-173.
- [89] **Cassileth P.A., Lynch E., Hines J.D., et al.**
Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia.
Blood 1992; **79**:1924-1930.

- [90] Aoudjhane M., Labopin M., Gorin N.C., Shimoni A., Ruutu T., Kolb H.J., et al.**

Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

Leukemia, 2005; **19 (12)**: 2304-12

- [91] Blaise D.P., Michel Boiron J., Faucher C., Mohty M., Bay J.O., Bardoux V.J., et al.**

Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment.

Cancer 2005; **104 (9)**: 1931-8

- [92] Gardin C., Turlure P., Fagot T., Thomas X., Terre C., Contentin N., et al.**

Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial.

Blood 2007; **109 (12)**: 5129-35

- [93] **Harousseau J.L., Cahn J.Y., Pignon B., Witz F., Milpied N., Delain M., et al.**
Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997; **90** (8): 2978-86.
- [94] **Jourdan E., Boiron J.M., Dastugue N., Vey N., Marit G., Rigal-Huguet F., et al.**
Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience.
J Clin Oncol. 2005; **23** (30): 7676-84
- [95] **Lioure B., Delaunay J., Blaise D., Milpied N., Guardiola P., Cahn J., et al.**
Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) with Non Myeloablative Conditioning Regimen (NST) Following Intensive Consolidation May Be Equivalent to Conventional alloSCT and Superior to autoSCT for Patients over 50 with Acute Myeloid Leukemia (AML) in 1stCR: First Results of the AML 2001 Trial.
Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; Nov (108): Abstract 319
- [96] **David Head et Mary Ann Thompson**
Diagnosis and Classification of the Acute Myeloid Leukemias
Acute Leukemias edited by Elihu H. Estey, Stefan H. Faderl, Hagop Kantarjian ISBN 978-3-540-72302-8

- [97] Suciú S., Mandelli F., De Witte T., Zittoun R., Gallo E., Labar B., et al.**

Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial.

Blood 2003; **102 (4)**: 1232-40

- [98] Tallman M.S., Dewald G.W., Gandham S., Logan B.R., Keating A., et al.**

Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission.

Blood 2007; **110 (1)**: 409-17

- [99] Tauro S., Craddock C., Peggs K., Begum G., Mahendra P., Cook G., et al.**

Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia.

J Clin Oncol. 2005; **23 (36)**: 9387-93

- [100] Yanada M., Matsuo K., Emi N., et Naoe T.**

Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis.

Cancer 2005; **103 (8)**: 1652-8

- [101] Zittoun R.A., Mandelli F., Willemze R., De Witte T., Labar B., Resegotti L., et al.**

Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups.

N Engl J Med. 1995; **332** (4): 217-23

- [102] Rowe J.M.**

Is there a role for intensifying induction therapy in AML?

Best Pract Res Clin Haematol. 2009. In press.

- [103] Burnett A.K., Kell W., Goldstone A.H., et al.**

The addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy for AML improves disease free survival without extra toxicity: preliminary analysis of 1115 patients in the MRC AML15 Trial.

Blood 2006; **108**:8.

- [104] Hehlmann R. et Saussele S.**

Treatment of chronic myeloid leukemia in blast crisis

Haematologica 2008; **93**:12

- [105] Palandri F., Castagnetti F., Testoni N., Luatti S., Marzocchi G., Bassi S., et al.**

On behalf of the GIMEMA Working Party on CML. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up.

Haematologica 2008; **93**:1792-6.

- [106] Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M., Heimpel H., Hochhaus A., Hasford J., et al.**

Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia.

Blood 2007; **109**:4686-92.

- [107] Cervantes F., Rozman M., Rosell J., Urbano-Ispizua A., Montserrat E., et al.**

A study of prognostic factors in blast crisis of Philadelphia chromosome- positive chronic myelogenous leukaemia.

Br J Haematol 1990; **76**:27-32.

- [108] Wadhwa J., Szydlo R.M., Apperley J.F., Chase A., Bua M., et al.**

Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia.

Blood 2002; **99**: 2304-9.

- [109] Druker B.J., Sawyers C.L., Kantarjian H., Resta D.J., Reese S.F., Ford J.M., et al.**

Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome.

N Engl J Med. 2001; **344**:1038-42.

- [110] Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E., Goldman J.M., Miller C.B., Ottmann O.G., et al.**

Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study.

Blood 2002; **99**:3530-9.

- [111] Kantarjian H.M., Cortes J., O'Brien S., Giles F.J., Albitar M., Rios M.B., et al.**

Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase.

Blood 2002; **99**: 3547-53.

- [112] Sureda A., Carrasco M., De Miguel M., Martínez J.A., Conde E., Sanz M.A., et al.**

Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia.

Haematologica 2003; **88**: 1213-20.

- [113] Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H., Donato N., Nicoll J., Paquette R., et al.**

Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias.

N Engl J Med 2006; **354**: 2531-41.

- [114] Gambacorti C., Cortes J., Kim D.W., Dombret H., Zhu C., Van Tornout J., et al.**

Efficacy and safety of dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase whose disease is resistant or intolerant to imatinib: 2-year follow-up data from the START Program.

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; **110**: 472.

- [115] Cortes J., Kim D.W., Raffoux E., Martinelli G., Ritchie E., Roy L., et al.**

Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase.

Leukemia 2008 Aug 28.

- [116] Kantarjian H., Giles F., Wunderle L., Bhalla K., O'Brien S., Wassmann B., et al.**

Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL.

N Engl J Med 2006;**354**:2542-51.

- [117] Giles J., Larson RA., Kantarjian H.M., Le Coutre P., Palandri F., Haque A., et al.**

Nilotinib in chronic myelogenous leukaemia in blast crises (CML-BC) patients with imatinib-resistance or -intolerance: updated phase 2 results.

Haematologica 2008; **93**: 46 (abstract 0117).

- [118] Gratwohl A., Brand R., Apperley J., Crawley C., Ruutu T., Corradini P., et al.**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results.

Haematologica 2006; **91**:513-21.

- [119] Deininger M., Schleuning M., Greinix H., Sayer H.G., Fischer T., Martinez J., et al.**

The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality.

Haematologica 2006; **91**:452-9.

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 بشري في.

والله على ما أقول شهيد.

سرطان الدم النخاعي الحاد:

تجربة المستشفى العسكري بالرباط

بصدد 51 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: صفاء الستاتي

المزودة في: 07 فبراير 1985 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الدم النخاعي الحاد – علم الأوبئة – الإنذار – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: كمال الدغمي

أستاذ مبرز في علم الدم السريري

السيد: ماجد بنكيران

أعضاء

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي