



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2014

Thèse N°46

Evaluation du protocole AML de prise en charge des Leucémies Aigues Myéloblastiques de l'adulte

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25 /06 /2014
PAR

Mr. **Mohamed ELJAHIDI**

Né le 08 mai 1988 à Chemaia

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Leucémie aigue myéloblastique-Protocole AML-Rémission complète

JURY

Mr. **M.SBIHI**

Professeur de pédiatrie

PRESIDENT

Mr. **L.MAHMAL**

Professeur d'hématologie

RAPPORTEUR

Mme. **L.ESSAADOUNI**

Professeur de médecine interne

Mme. **J. EL HOUDZI**

Professeur agrégée de pédiatrie

Mme. **M. ZAHLANE**

Professeur agrégée de médecine interne

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم

سورة النمل الآية 19



Serment d'hypocrate

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.

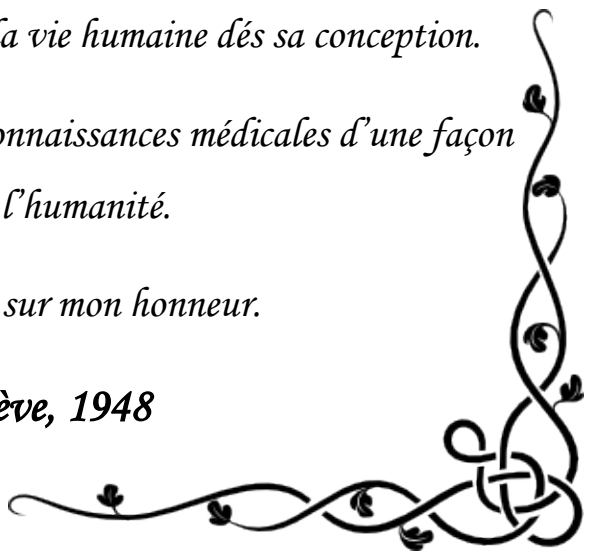
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyen honoraire : Pr MEHADJI Badie Azzaman

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice Doyen : Pr Ag Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs d'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie– obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUSSAD Abdelmounaim	Pédiatrie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie – clinique
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
ALAOUI YAZIDI Abdelhaq (Doyen)	Pneumo– phtisiologie	KRATI Khadija	Gastro– entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie– obstétrique	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BELAABIDIA Badia	Anatomie– pathologique	NAJEB Youssef	Traumato– orthopédie

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHABAA Laila	Biochimie	SARF Ismail	Urologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	EL KARIMI Saloua	Cardiologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

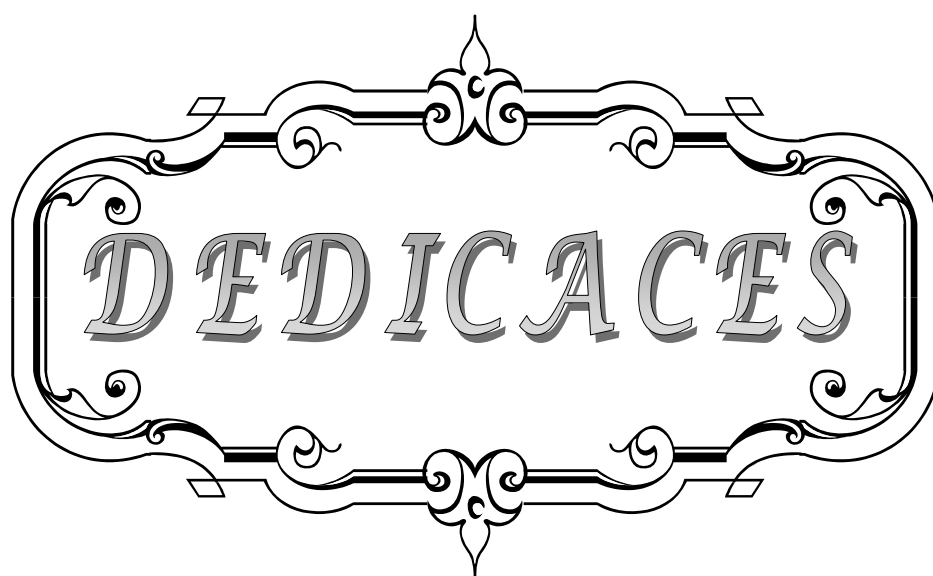
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie- chimie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ADALI Imane	Psychiatrie	FADILI Wafaa	Néphrologie

ADALI Nawal	Neurologie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie– obstétrique
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	FAKHRI Anass	Histologie– embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	HAROU Karam	Gynécologie– obstétrique
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
BASRAOUI Dounia	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
BASSIR Ahlam	Gynécologie– obstétrique	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie – orthopédie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo– phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie– obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUEIRAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto–Rhino – Laryngologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro– entérologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto–rhino– laryngologie

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie – virologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIADI Amra	Anesthésie – réanimation



À MES TRÈS CHÈRES PARENTS, Madame Mahjouba ET Monsieur Taher

Vous nous avez donné, moi mes frère et ma sœur, le meilleur de vous. Je vous prie de me pardonner si à un moment j'ai trahi vos espoirs et votre éducation. J'exprime envers vous amour, respect, reconnaissance et dévouement inconditionnels.

A l'âme de MON CHÈRE PÈRE SIDI Taher EL jahidi:

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés
pour notre éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et moraux à notre égard.

Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.

C'est grâce à vos percepts que nous avons appris à compter sur nous-mêmes.

Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix « Père Exemplaire ».

Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde la meilleure place au paradis.

A MA CHÈRE MÈRE LALLA Mahjouba Kilam:

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études, tu as toujours été là dans les moments les plus difficiles de ma vie, qui m'a soutenu et protégé..

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Et je te dis tout simplement : je t'aime maman

A MES TRÈS CHÈRES FRÈRES : ABDELLATIF ,ABDERRAHIM ET ABDELKABIR

*J'exprime pour vous fierté, amour, reconnaissance et attachement inconditionnels. Je
vous*

souhaite plus de succès et beaucoup de bonheur.

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

*Merci pour votre affection! Merci pour votre présence physique et morale à chaque fois
que j'en avais besoin!*

Je vous souhaite un grand bonheur dans votre vie personnelle ET professionnelle

A Mon ADORABLE SŒUR : Jamila EL Jahidi

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

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

*Merci pour votre affection! Merci pour votre présence physique et morale à chaque fois
que j'en avais besoin!*

*Je vous souhaite un grand bonheur dans votre vie conjugale ainsi que dans votre lien
maternel.*

A la mémoire de mes grands parents maternels et paternels

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

A MES TANTES ET MES ONCLES

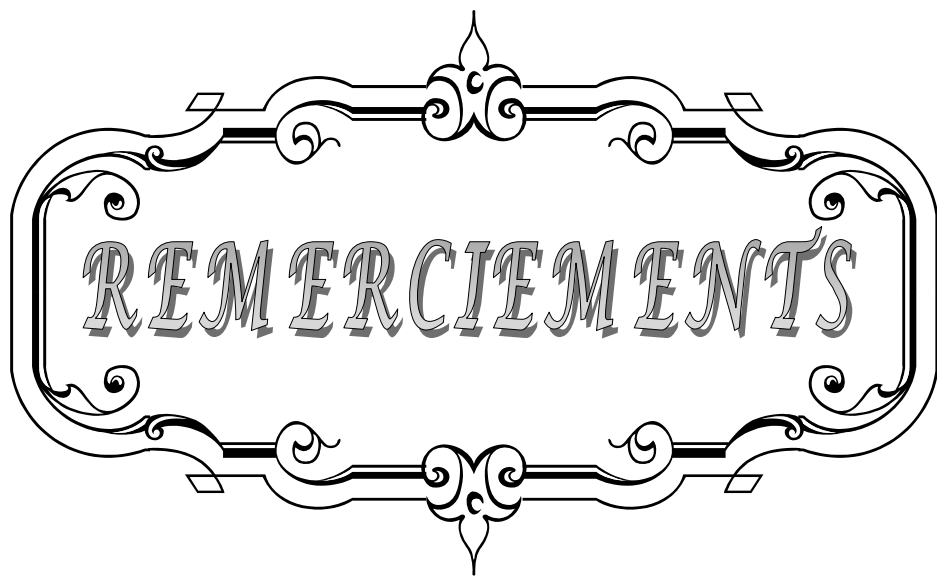
Je ne pourrai jamais exprimer l'amour et le respect que j'ai pour vous.

***A TOUS MES COUSINS ET MES COUSINES
A TOUTE MA FAMILLE***

A Tous MES AMIS ET MES COLLEGUES

***A TOUS MES PROFESSEURS A L'ÉCOLE PRIMAIRE, AU COLLEGE ET AU
LYCÉE***

***A TOUS CEUX QUI ME SONT CHÈRES ET QUE J'AI OMIS DE CITER,
MAIS QUE JE N'AI PAS OUBLIÉ.***



A mon maître et président de thèse :

Pr. M. SBIHI

Je vous remercie infiniment, cher maître, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger et présider le jury de cette thèse et pour le grand intérêt que vous avez porté pour ce travail. L'amabilité dont vous avez fait preuve en recevant cette thèse me marquera à jamais. Vous nous avez appris lors de notre passage au sein de votre honorable service, discipline et ponctualité, vous nous avez appris tant de choses. J'espère chère maître que ce modeste travail sera à la hauteur de vos attentes.

A notre maître et rapporteur de thèse :

Pr. L.MAHMAL

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction pour vous témoigner ma profonde reconnaissance de m'avoir confié ce travail, pour tout ce que vous m'avez appris, pour le précieux temps que vous avez consacré à diriger chacune des étapes de ce travail. J'ai toujours admiré votre rigueur scientifique, votre dynamisme et votre disponibilité. Je garderai toujours en mémoire votre gentillesse et votre modestie.

A mon maître et juge de thèse :

Pr. L.ESSAADOUNI

Permettez-moi de vous exprimer, cher maître, toute ma gratitude pour le grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, ainsi pour votre aide précieuse que vous m'avez apporté. Vous m'avez éblouie par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, et toutes vos qualités humaines. Je vous suis profondément reconnaissante pour le grand intérêt que vous avez témoigné en recevant ce modeste travail, que j'espère cher maître que ça sera à la hauteur de vos attentes.

A mon maître et juge de thèse : Pr. J.ELHOUDZI

Vous avez accepté avec la gentillesse qui vous est coutumière de juger notre travail. Votre modestie et votre courtoisie demeurent pour nous des qualités exemplaires. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande estime.

A mon maître et juge de thèse : Pr. M. ZAHLANE

J'ai le grand honneur de vous voir associée à ce travail. Je vous prie chère maître de trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

A NOTRE CHER MAITRE : PR I.TAZI

Je vous remercie infiniment pour votre disponibilité et pour le grand intérêt que vous avez donné à notre travail et je vous prie de croire à ma profonde reconnaissance

A tous les enseignants de la FMPM

Avec ma reconnaissance et ma haute considération

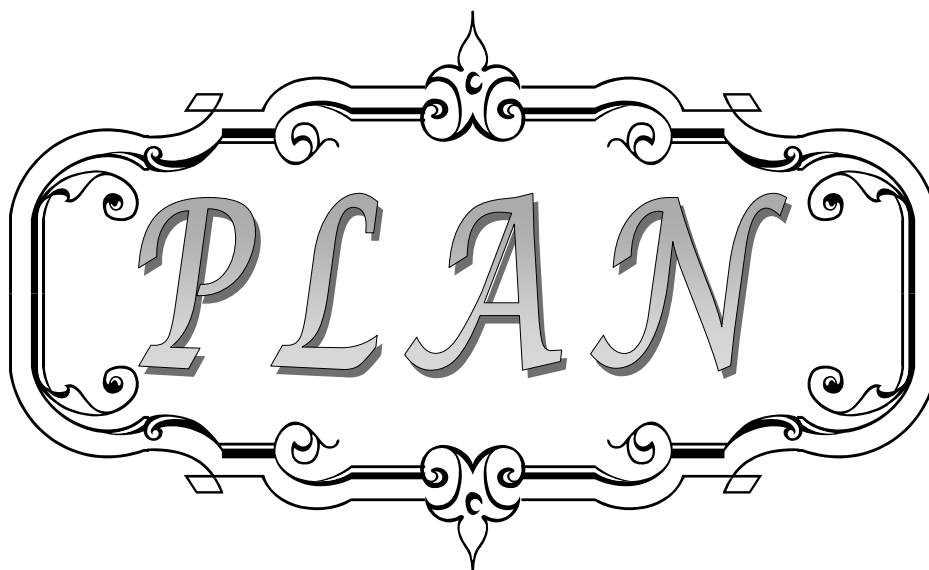
ET à toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail

ABBREVIATIONS

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork and flourishes at the top and bottom. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, italicized, all-caps serif font.

Liste des abréviations

BOM	: biopsie ostéo-médullaire
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
FAB	: Franco-Américano-Britannique
GB	: Globules blancs
Hb	: Hémoglobine
LA	: Leucémie aigüe
LAL	: Leucémie aigüe lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigüe myéloïde
MPO	: Myéloperoxydase
PDF	: Produits de dégradation de fibrinogène
Pq	: Plaquettes
RC	: Rémission complète
Sd	: Syndrome.
TCA	: Temps de céphaline activé
TP	: Taux de prothrombine
SSN	: Survie sans événement



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Les critères d'inclusion	4
II. Les critères d'exclusion	4
III. Bilan initial	4
1. Bilan clinique	4
2. Bilan hématologique	5
3. Bilan biologique	5
4. Bilan radiologique	5
5. Bilan cardio-vasculaire	5
IV. Fiche d'exploitation	6
V. Protocole AML	6
1. Protocole AML03	6
2. Protocole AML 11	8
VI. Statistiques	10
RESULTATS	11
I. Répartition selon l'âge	12
II. Répartition selon le sexe	12
III. Répartition géographique	13
IV. Répartition selon la couverture sociale	13
V. Répartition selon les antécédents	13
VI. Répartition selon les signes cliniques	14
VII. Répartition selon les données hémato-biologiques	14
1. Hémogramme	14
2. Myélogramme	15
3. L'immunophénotypage	16
4. Caryotype	16
5. Autres examens paracliniques	16
VIII. Résultat du traitement	17
1. Protocole AML 03	17
2. Résultats du protocole AML 11	22
3. Récapitulation des résultats des 2 protocoles:	23
IX. Etude de la survie de nos patients	24
1. La courbe de survie globale : (patients traités par le protocole AML03)	24
2. La courbe de survie sans événement : (patients traités par le protocole AML03)	25
3. Etude du taux de rémission et de la survie en fonction des facteurs pronostiques :	26
DISCUSSION	30
I. Rappel sur les LAM	31
II. Analyse des caractéristiques de nos patients	38
III. Comparaison des résultats de traitement	39
1. Comparaison entre AML 03 et AML 11 de notre étude	39

2. Comparaison de nos résultats avec la littérature.....	40
IV. Analyse du taux de RC et du taux de survie en fonction des facteurs pronostiques	44
1. L'âge	44
2. Sexe	45
3. Les signes cliniques.....	45
4. Les antécédents	46
5. Les caractéristiques biologiques de la leucémie	46
6. Classification FAB.....	46
7. Le profil cytogénétique.....	47
V. Toxicité de la chimiothérapie	48
VI. Place de la greffe de la moelle osseuse dans le traitement des LAM.....	48
 CONCLUSION	 51
 ANNEXES.....	 53
 RESUMES	 58
 BIBLIOGRAPHIE.....	 62

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and floral motifs. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a stylized, outlined, serif font.

INTRODUCTION

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) se définit comme une prolifération maligne clonale à point de départ médullaire, de cellules myéloïdes immatures et bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes), responsable d'un syndrome d'insuffisance médullaire et/ou d'un syndrome tumoral [1]. Elle représente 1 % des cancers et 80 % des leucémies aiguës de l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation [2]. L'âge médian de survenue est de 65ans [3]. L'âge médian de diagnostique en USA est environ 67 ans [4, 5]. Mais il est vraisemblable que la maladie reste sous-diagnostiquée dans les populations très âgées étant donné la nette augmentation de la fréquence de la maladie après 60 ans [2]. En effet, si l'incidence globale est de 5 à 8/100 000 par an en Europe, celle-ci varie considérablement avec l'âge (15 à 20/100 000 après 60 ans). La fréquence des LAM est sensiblement plus importante chez l'homme avec un sex-ratio d'environ 1,3 [2].

Actuellement, les stratégies thérapeutiques, basées sur la chimiothérapie, permettent d'obtenir une rémission complète de la maladie chez près de 80 % des sujets de moins de 60 ans, mais la plupart d'entre eux rechutent et seuls 30 % environ des patients sont guéris [6]. Chez le sujet âgé, les résultats sont beaucoup plus décevants avec moins de 10 % de survie à long terme après un traitement conventionnel [6].

Dans le service d'hématologie et d'oncologie de CHU de Marrakech, on a commencé à traiter les patients présentant LAM en 2009, en utilisant le protocole national AML03 puis le protocole national AML 11 comme traitement pour les patients âgés de moins de 60 ans,.

Ces protocoles nationaux qui ont été réalisés par collaboration entre le service d'hématologie et d'oncologie de CHU de Casablanca et le service d'hématologie et d'oncologie de CHU de Rabat et sous la supervision de Dr Raul Ribeiro [Hémato Oncologue Pédiatre et directeur du programme International de collaboration avec les pays en voie de Développement à Memphis (USA)], ont pour objectifs, d'obtenir un taux de rémission de 80% après la fin de la première phase de traitement, la réduction du taux de mortalité avant et pendant l'induction à moins de 10% et l'amélioration du taux de survie sans événement à 5 ans à 40%.

Les retombées d'un tel projet auront des impacts pratiques, l'acquisition d'un savoir-faire et d'une performance dans la prise en charge et la stratégie thérapeutique de cette hémopathie maligne.

PATIENTS ET METHODES

C'est une étude de cohorte rétrospective a pour but d'évaluer l'efficacité du protocole AML à propos de 80 cas de LAM de novo, traités selon ce protocole. Cette étude a été colligée au service d'hématologie et d'oncologie au CHU Mohamed IV de MARRAKECH sur une période de 5 ans, de 2009 à 2013.

I. Les critères d'inclusion :

- Age entre 18 ans et 60 ans.
- LAM de novo diagnostiquée et confirmée par le myélogramme.
- Absence de traitement antérieur pour la LAM.

II. Les critères d'exclusion :

- Age >60 ans
- Age <18 ans
- LAM3 selon la classification FAB
- patients ayant des néoplasies traitées par chimiothérapie et/ou radiothérapie ou autre néoplasie évolutive.
- Sérologie HIV positive.

III. Bilan initial :

Le bilan initial comprend les éléments suivants :

1. Bilan clinique :

- L'interrogatoire à la recherche d'antécédents pathologiques.
- L'examen physique.

2. Bilan hématologique :

- L'hémogramme
- Le myélogramme
- L'étude immunophénotypique et l'étude cytogénétique.

3. Bilan biologique :

- ionogramme sanguin : phosphorémie, calcémie, kaliémie, natrémie.
- Glycémie.
- fonction rénale : urée, créatinine.
- uricémie
- Bilan hépatique : bilirubine, transaminases, GGT, Phosphatases alcalines.
- taux de LDH
- Bilan d'hémostase : Fibrinogène, T. Quick, TCA, PDF.
- groupage sanguin : Groupe sanguin ABO, Rhésus, phénotype complet.
- Sérologies virales : Hépatite B, Hépatite C, VIH.

4. Bilan radiologique :

- Radio thorax
- Echographie abdominale.

5. Bilan cardio-vasculaire :

ECG, échographie cardiaque avec évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire

IV. Fiche d'exploitation :

L'ensemble des données est collecté sur une fiche d'exploitation (annexe)

V. Protocole AML

1. Protocole AML03 :

Le protocole AML03 est un protocole national de traitement des LAM. Ce protocole comporte une cure d'induction visant à obtenir une rémission complète (RC) puis un traitement de consolidation suivi par un traitement d'entretien pour les patients âgés de plus de 18ans. Les drogues utilisées sont la cytarabine (Aracytine), et la daunorubicine.

1-1 Le traitement de pré-induction :

Pour les formes hypérleucocytaires (GB > 50.000) est à base de l'hydroxyrée (Hydréa) à la dose de : 50mg/kg/j, sans toutes fois dépasser 6 gélules par jour. Ce traitement sera administré pendant 4 jours.

1-2 Le traitement d'induction :

a. Une première induction :

On distingue les drogues suivantes :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m²/j, en perfusion de 2 heures à j1, j2 et j3.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 200mg/m²/j, en perfusion continue de j1 à j7.

Une évaluation de la réponse est prévue après la première cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j15 :

- Pour les patients ayant une moelle à j15 avec plus de 20% de blastes, il faut instaurer à partir de j16 une cure d'intensification.
- Pour les patients ayant une moelle à j15 avec moins de 20% de blastes, un deuxième contrôle médullaire devra être effectué entre j28 et j30 après sortie d'aplasie.

On considère comme critères périphériques de récupération hématologique : PNN > 100000/mm³ et chiffre de plaquettes > 75000/ml.

b. Une cure d'intensification :

Elle commence à j16 avec les mêmes drogues, aux mêmes doses mais juste 2 jours de Daunorubicine et 5 jours d'Aracytine (AraC).

c. Une deuxième induction :

Elle est entamée au trentième jour où on reprend la chimiothérapie de la première induction . Elle est à base des mêmes drogues ; Daunorubicine à j1, j2 et j3 et Ara_C de j1 à j7.

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m²/j, en perfusion d'une heure à j1, j2 et j3.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 100mg/m²/j, en perfusion continue de j1 à J7.

Les patients qui ne sont pas mis en RC après les cures d'induction seront exclus du protocole.

1-3 Traitement de consolidation :

En ce qui concerne le traitement de consolidation, les patients en rémission complète recevront deux cures de consolidation identiques :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m²/j, en perfusion de 2 heures à j1, j2 et j3.
- L'Ara-C : 2g /m² /12heures, pendant 4 jours en perfusion de 3 heures.

1-4 Traitement d'entretien :

Est mis en place durant 18 mois pour les patients âgés de plus de 18 ans qui ont survécu après le traitement de consolidation. Il combine 6-mercaptopurine et aracytine.

2. Protocole AML 11

Ce protocole a été adopté pour améliorer les résultats insuffisants du protocole AML03. Il Comporte une cure d'induction visant à obtenir une rémission complète (RC) puis un traitement de consolidation sans traitement d'entretien.

2-1 Le traitement de pré-induction :

Pour les formes hypérleucocytaires (GB >50.000) est à base de l'hydroxyrée (Hydréa) à la dose de : 50 mg/kg/j pendant 4 jours.

2-2 Le traitement d'induction :

a. Une première induction :

On distingue les drogues suivantes :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m²/j, en perfusion d'une heure à j2, j4 et j6.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 100mg/m²/j, en perfusion continue de j1 à J10.

Une évaluation de la réponse est prévue après la première cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j29 :

- Pour les patients ayant une moelle avec plus de 15% de blastes, il faut instaurer une cure d'intensification rapidement sans attendre la récupération hématologique.
- Pour les patients ayant une moelle avec moins de 15% de blastes, une deuxième induction sera instaurée après récupération hématologique ; PNN $\geq$ 100.000/mm³ et plaquettes $\geq$ 75.000/mm³.

Le but est l'identification précoce des patients encore « blastiques ». Dans ce cas, la deuxième induction doit débiter dès que possible.

b. Une deuxième induction :

On dévise les patients en 2 groupes :

- Groupe I : tous les patients âgés de moins de 30 ans et les patients âgés entre 30 et 60 ans avec caryotype favorable. Ce groupe va bénéficier d'une ponction lombaire avant le traitement.
- Groupe II : les patients âgés entre 30 et 60 ans sans caryotype favorable.

Le traitement est à base de :

- La Daunorubicine (Cérubidine) à dose de : 50mg /m²/j, en perfusion d'une heure à j1, j3 et j5.
- L'Ara-C (Aracytine) à dose de : 100mg/m²/j, en perfusion continue de j1 à J10.
- Etoposide : 100 mg/m²/J de J1 à J5.

Une évaluation de la réponse est prévue après la deuxième cure d'induction : un myélogramme informatif sera réalisé à j29. Les patients ayant une moelle avec plus de 15% de blastes seront considérés en échec.

2-3 Traitement de consolidation :

a. Première consolidation :

- ARA-C : 3g/m²/j de J1 à J3.
- Mitoxantrone : 10 mg/m²/j, J3 et J4.

b. Deuxième consolidation :

- ARA-C : 3g/m²/j de J1 à J3.
- L-asparaginase : 6000u/m²/j après la sixième dose d'ARA-C.

c. Troisième consolidation :

Juste pour les patients du groupe I. Le traitement est à base de :

- ARA-C : 3g/m²/j de J1 à J3.
- Mitoxantrone : 10 mg/m²/j, J3 et J4.

VI. Statistiques :

L'analyse statistique a été effectuée manuellement. Les courbes de survie ont été réalisées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier.

RESULTATS

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes at the top and bottom. The word "RESULTATS" is written in a stylized, italicized, serif font across the center of the frame.

Cent-quinze patients sont colligés , parmi lesquels 80 sont inclus et 35 sont exclus de l'étude

Les causes d'exclusion ont été :

- 12 cas âgés de plus de 60 ans, qui ont reçu un traitement palliatif
- 8 cas de LAM3
- 15 patients âgés de moins de 18 ans

I. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de notre population est de 38 ans.

Les patients sont répartis par tranches d'âge comme suit :

- 19 à 25 ans : 17 patients (21%) – 25 à 35 ans : 14 patients (18%)
- 35 à 45 ans : 17 patients (21%) – 45 à 59 :32 patients (40%)

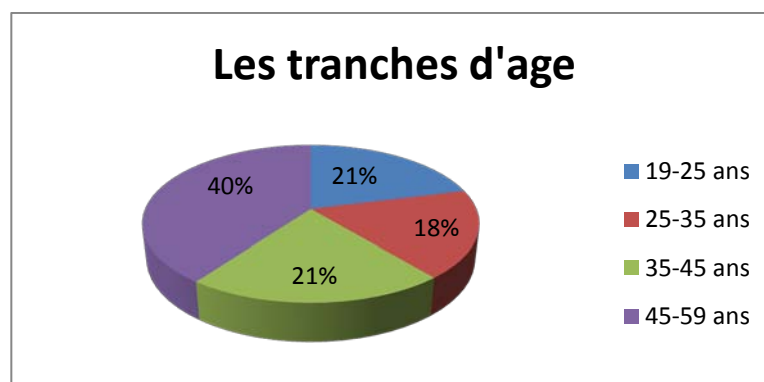


Figure 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

II. Répartition selon le sexe :

Le sex ratio (M/F) est égal à 1.2.

Le nombre des hommes est de 44 (55%) contre 36 (45%) des femmes.

III. Répartition géographique :

Tableau I : Répartition géographique

Ville	Nombre	%
MARRAKECH	20	25%
ELKELAA	12	15%
CHICHAWA	8	10%
WARZAZAT	8	10%
AZILAL	4	5%
SAFI	6	7.5%
ESSAOUIRA	8	10%
DAKHLA	2	2.5%
BENIMALAL	8	10%
AGADIR	4	5%

IV. Répartition selon la couverture sociale :

Tableau II : Répartition selon la couverture sociale

		Nombre de cas	Pourcentage
Ramed		20 cas	25%
Mutualiste	CNSS	10 cas	13%
	CNOPS	5 cas	6%
Non mutualiste et sans ramed		55 cas	56%
Total		80 cas	100%

V. Répartition selon les antécédents :

Chez 40 patients inclus, 12 (15%) ont rapporté une notion d'antécédents pathologiques et les résultats sont les suivants:

Tableau III : Répartition selon les antécédents

cas	Nombre	Pourcentage
Irradiation (TDM)	2	2,5%
Tabac	6	7,5%
diabète	2	2,5%
cholécystectomie	2	2,5%
TOTAL	6	15%

On n'a pas noté d'antécédents de trisomie, de néoplasie ou de déficit immunitaire.

VI. Répartition selon les signes cliniques:

Tableau IV : Répartition selon les signes cliniques

	Nombre	Pourcentage (%)
Sd anémique	76	95%
Sd infectieux	70	88%
Sd tumoral (SPM, HPM)	44	55%
Sd infiltratif	6	8%

VII. Répartition selon les données hémato-biologiques :

1. Hémogramme :

1-1 Chiffre de globules blancs(GB) :

Tableau V : Répartition selon le chiffre de GB

	Nombre	Pourcentage (%)
Leucopénie	18	22.5%
GB normal	8	10%
GB : 10.000–50.000	20	25%
GB : 50.000–100.000	16	20%
GB> 100.000	18	22.5%

1-2 Blastes circulants :

Une blastose sanguine est retrouvée chez 20 patients (25%)

1-3 Chiffre d'hémoglobine :

Une anémie est retrouvée chez tous les patients

Les résultats sont les suivants:

Tableau VI : Répartition selon le chiffre d'Hb

Chiffre d'Hb	<5g/dl	5 -9 g/dl	9 -12 g /dl	Total
Nombre	28	44	8	80
Pourcentage	35%	55%	10%	100%

1-4 Chiffre de plaquettes :

Une thrombopénie est observée chez 66 patients, soit 82,5%. Les résultats sont les suivants:

Tableau VII : Répartition selon le chiffre de plaquettes

Chiffre de plaquettes	<10.000	10.000–20.000	20.000–50.000	50.000–150.000	Normal	Total
Nombre	6	22	20	18	14	80
Pourcentage	8%	27%	25%	23%	17%	100%

2. Myélogramme :

Tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme.

Tableau VIII : Répartition des patients selon la classification FAB

Classification FAB	NOMBRE	POURCENTAGE
LAM1	14	18%
LAM2	36	45%
LAM4	20	25%
LAM5	6	7%
LAM6	4	5%
TOTAL	80	100%

- La coloration MPO est mentionnée positive chez 20 cas mais sans aucune information pour les autres cas

3. L'immunophénotypage :

Est réalisé chez 40cas (50%) pour manque de moyens

4. Caryotype :

Le caryotype est réalisé chez 30 patients (37%) et les résultats sont les suivants:

Tableau IX : Répartition selon le caryotype

Caryotype	Nombre	Pourcentage
Normal	8	26.7%
Translocation t(8 ;21)	8	26.7%
Inversion du chromosome 16	4	13.4%
t(13 ;22) avec inversion du chromosome 16	2	6.5%
Caryotype complexe	8	26.7%

5. Autres examens paracliniques :

- Ionogramme : Il est perturbé dans 12 cas (15%), avec 4 cas d'hyperkaliémie, 6 cas d'hypokaliémie avec hyponatrémie et 2 cas d'hypocalcémie.
- Bilan d'hémostase : Il est perturbé dans 4 cas (5%), avec 2 cas d'allongement de TCA (temps de céphaline activé) et 2 cas de chute de TP (taux de prothrombine).
- Bilan hépatique : Quatre cas (5%) de cytolysé. Trois cas à 2 fois la normale et 1 cas à 3 fois la normale.
- Bilan rénal : Trois cas (4%) d'insuffisance rénale fonctionnelle.
- Radio thorax : Elle est anormale dans 05 cas, soit 5%. Avec 2cas d'élargissement médiastinale, 1 cas qui présente des nodules au niveau des 2 champs

pulmonaires, 1 cas de pleurésie et 1 cas qui présente des opacités alvéolaires basales bilatérales.

- Echographie abdominale : Elle est anormale dans 48 cas (60%), avec 20 cas de splénomégalie, 12 cas d'hépatomégalie, 11 cas d'hépto-splénomégalie, 2 cas de kyste hépatique, 2 cas d'indifférenciation des 2 reins et 1 cas d'épaississement pariétal de l'œsophage.
- Echographie cardiaque : Elle est réalisée chez 60 patients (75%). Elle est anormale dans 04 cas, soit 5%. Avec 1 cas de fuite mitrale minime et fraction d'éjection systolique à 55%, 1 cas d'épanchement péricardique, 1 cas d'insuffisance tricuspidiennne minime et 1 cas d'insuffisance mitrale rhumatismale.
- Ponction lombaire exploratrice : faite chez 15 patients mais sans aucunes anomalies notées.

VIII. Résultat du traitement :

1. Protocole AML 03

1-1 Traitement d'induction :

a. Première induction :

Soixante-quatre patients ont reçu une induction selon le protocole AML03 à base de Daunorubicine et d'Aracytine.

Les résultats après la première induction sont les suivants:

- RC : 42 cas (66%)
- Décès : 14cas (22%)
- Echec: 8 cas (12%)

Pour les causes de décès on a noté, 4 cas d'hémorragie (site non précisé), 6 cas de choc septique, 2 cas d'association d'hémorragie et choc septique et 2 cas non précisés.

b. Intensification :

Huit patients ont reçu une intensification. Quatre cas ont présenté une RC et 4 cas sont décédés. Pour les causes de décès on a noté 2 cas de choc septique et 2 cas d'association de choc septique et d'hémorragie.

c. Résultats après la deuxième induction :

Quarante-Deux patients ont reçu une deuxième induction. Trente-quatre cas (81%) ont présenté une rémission complète et 8 cas (19%) sont décédés. Pour les causes de décès, on a noté 3 cas de choc septique, 3 cas d'hémorragie et 2 cas d'hyperkaliémie

d. Résultats après la fin de l'induction :

Après la fin de traitement d'induction, 38 patients (60%) ont présenté une RC et 26 patients (40%) sont décédés.

1-2 Résultats après la consolidation :

a. Résultats après la première consolidation :

Trente-quatre patients des 38 qui ont présenté une RC après le traitement d'induction ont reçu une première consolidation, vu que 4 patients sont perdus de vue. Trente cas (88%) ont présenté une RC et 4 cas (12%) sont décédés. Pour les causes de décès, on a noté 1 cas d'hémorragie, 2 cas de choc septique et 1 cas non précisé.

b. Résultats après la deuxième consolidation :

Trente patients ont reçu la deuxième consolidation. Vingt-cinq cas (83%) ont présenté une RC et 5 cas (17%) sont décédés. Pour les causes de décès, on a noté, 1 cas d'hémorragie, 3 cas de choc septique et 1 cas de troubles électrolytiques.

Au total, parmi les 34 patients qui ont reçu le traitement de consolidation, 25 patients (74%) ont présenté une RC et 9 patients (26%) sont décédés.

c. Résultats global après la fin de la consolidation :

Parmi les 64 patients inclus, 25 cas (39%) ont survécu, 35 cas (55%) sont décédés et 4 cas (6%) sont perdus de vue.

1-3 Résultats après le traitement d'entretien :

Vingt-cinq patients ont survécu après la consolidation et ont reçu le traitement d'entretien. Seize cas (64%) ont survécu sans événement, 5 cas (20%) sont décédés (2cas par choc septique et 3 cas par hémorragie) et 4 cas (16%) ont rechuté au cours de traitement et sont mis sous le protocole de rattrapage (EMA).

1-4 Résultats durant la surveillance:

Durant la surveillance de 20 patients en survie (16 en RC et 4 en rechute) ,5 patients sont décédés, 3 étaient en RC et 2 en rechute. Pour les causes de décès, on a noté, 3 cas d'hémorragie et 2 cas de choc septique.

1-5 Résultats jusqu'à la date point :

- Vivants sans événement : 13 cas (20%)
- Décès : 45 cas (71%)
- Perdus de vue : 4 cas (6%)
- En rechute: 2 cas (3%)

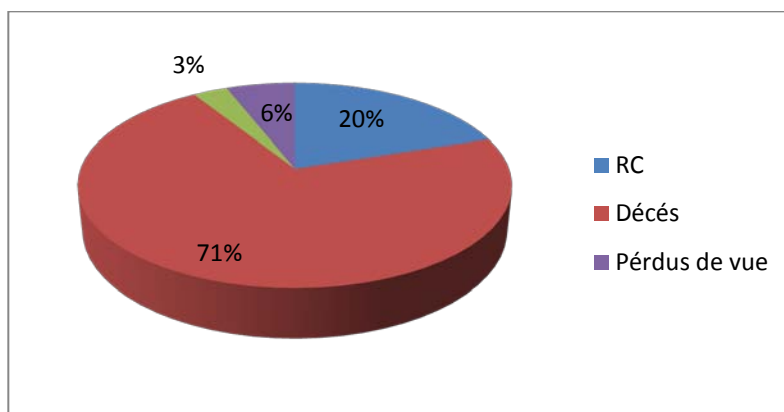


Figure 2 : Résultats du traitement par le protocole AML03

1-6 Rechute

Quatre patients ont rechuté pendant le traitement d'entretien. Ces patients sont mis sous le protocole de rattrapage (EMA). Deux patients sont décédés après par choc septique.

1-7 Perdus de vue

Quatre patients (6%) sont perdus de vue en RC après la deuxième induction.

1-8 Schéma représentant les résultats après les cures de chimiothérapie

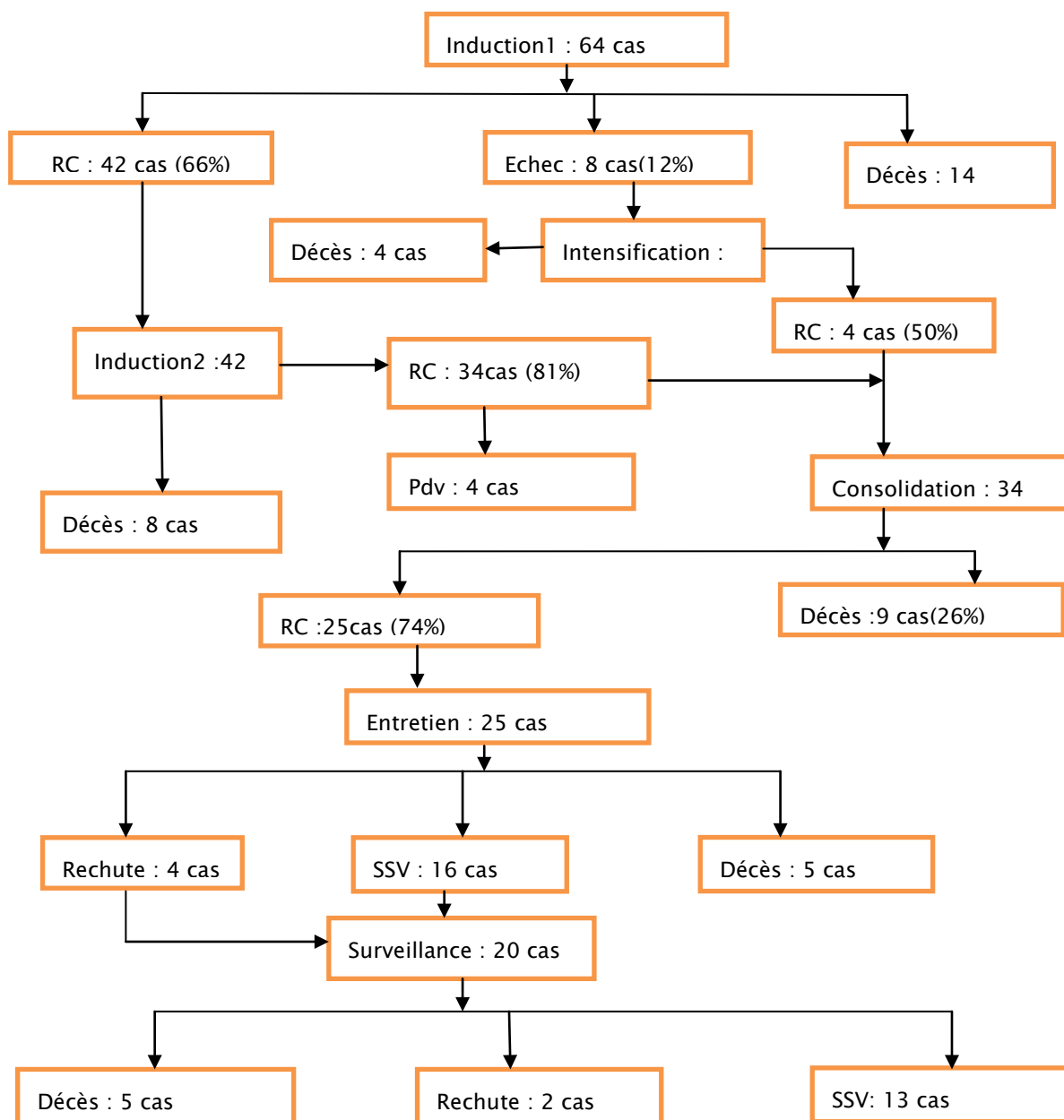


Figure3 :Schéma représentant les résultats de traitement par le protocole AML03

1-9 Décès :

Quarante-cinq cas (71%) de la population générale sont décédés.

Tableau X : Les causes de décès.

Causes de décès	Nombre	Pourcentage
Choc septique	20 cas	44%
Hémorragie	15 cas	33%
Association choc septique et hémorragie	4 cas	9%
Troubles électrolytiques	3 cas	7%
Non précisée	3 cas	7%

Tableau XI : Causes de décès de nos patients selon les phases de chimiothérapie.

Phase de traitement	Nombre	Causes
Induction1	14 cas (31%)	-Choc septique : 6 cas -Hémorragie : 4 cas -Association choc septique et hémorragie : 2 cas -Cause non précisée : 2 cas
Intensification	4 cas (9%)	-Association choc septique et hémorragie : 2 cas -Choc septique : 2 cas
Induction2	8 cas (18%)	-Choc septique : 3 cas -Hémorragie : 3 cas -Tr électrolytiques:2 cas
Consolidation1	4 cas (9%)	-Hémorragie : 1 cas -Choc septique : 2 cas -cause non précisée : 1 cas
Consolidation2	5 cas (11 %)	-Hémorragie : 1 cas -Choc septique : 3 cas -Tr électrolytiques : 1 cas
Entretien	5 cas (11%)	-Choc septique : 2 cas -Hémorragie : 3 cas
Surveillance	5 cas (11%)	-Choc septique : 2 cas -Hémorragie : 3 cas

2. Résultats du protocole AML 11

2-1 Traitement d'induction :

a. Résultat après la première induction :

Seize patients ont reçu une induction selon le protocole AML11 à base de Daunorubicine et d'Aracytine.

Les résultats après la première induction sont les suivants :

- Rémission complète (RC) : 13 cas (82%)
- Décès : 1 cas (6%)
- Echec: 2 cas (12%)

b. Résultats après l'intensification :

Deux patients ont reçu une intensification. Un patient a présenté une RC et l'autre est décédé par choc septique.

c. Résultats après la deuxième induction

Treize patients ont reçu une deuxième induction. Onze cas (85%) ont présenté une RC et 2 cas (15%) sont décédés par hémorragie.

d. Résultats après la fin de l'induction

Après la fin de traitement d'induction, 12 patients (75%) ont présenté une RC et 4 patients (25%) sont décédés.

2-2 Résultats après le traitement de consolidation

a. Première consolidation :

Douze patients qui ont présenté une RC après le traitement d'induction, ont reçu une première consolidation. Onze cas (92%) ont présenté une RC et 1 cas (8%) est décédé par choc septique.

b. Deuxième consolidation

Onze patients ont reçu une deuxième consolidation. Dix cas (91%) ont présenté une RC et 1 cas (9%) est décédé par troubles électrolytiques.

c. Troisième consolidation :

Juste 5 cas ont reçu la troisième consolidation. Il s'agit des patients du groupe I qui ont présenté une RC après la deuxième consolidation. Tous ces patients ont présenté une RC.

Au total, parmi les 12 patients qui ont reçu le traitement de consolidation, 10 patients (83%) ont présenté une RC et 2 patients (17%) sont décédés.

2-3 Résultats jusqu'à la date point :

- Vivants sans événement : 10 cas (62.5%)
- Décès : 6 cas (37.5%)

2-4 Décès

Six cas (37.5%) de la population générale sont décédés. Les causes de décès sont classées comme suit : – choc septique : 2 patients (33%)

- Hémorragie : 2 patients (33%)
- Troubles électrolytiques : 1 patient (17%)
- Non précisées : 1 patient (17%)

3. Récapitulation des résultats des 2 protocoles:

Tableau XII : Récapitulation des résultats des 2 protocoles (AML03 et AML11)

	RC	Décès après l'induction	Décès après la consolidation	Cause de décès le plus fréquent
Protocole AML03 : 64 patients	60%	40%	26%	Choc septique (44%)
Protocole AML11 : 16 patients	75%	25%	17%	Choc septique (33%)

IX. Etude de la survie de nos patients :

1. La courbe de survie globale :(patients traités par le protocole AML03)

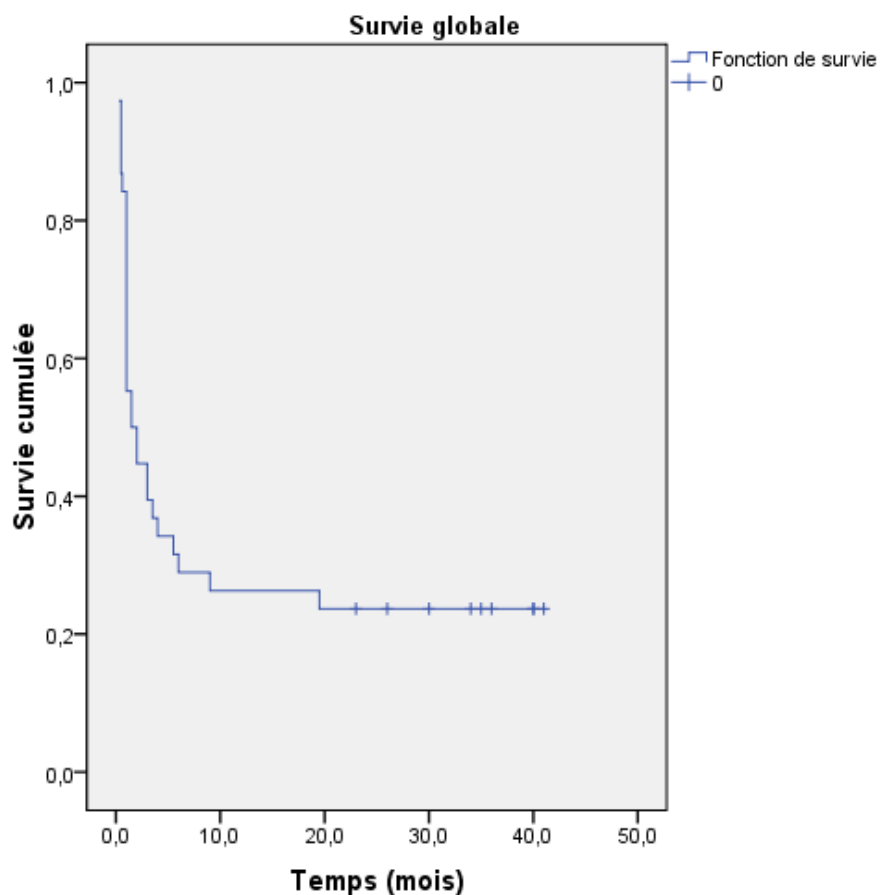


Figure 4 : La courbe de survie globale.

La survie médiane globale est de 3 mois. La date de début (date d'inclusion) retenue pour l'évaluation de cette courbe de survie est celle du début de traitement et non pas celle du diagnostic de la LAM.

2. La courbe de survie sans événement : (patients traités par le protocole AML03)

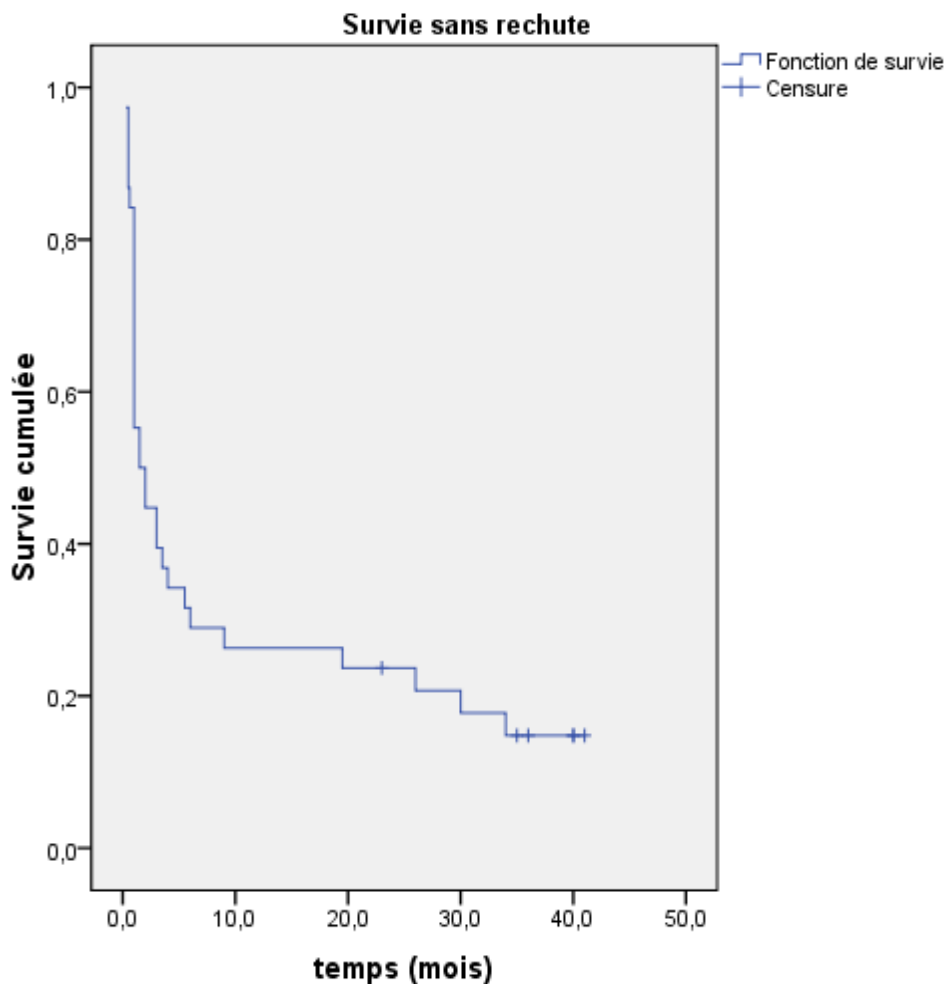


Figure 5 : La courbe de survie sans événement

La survie médiane sans événement est de 3 mois. La date de début (date d'inclusion) retenue pour l'évaluation de cette courbe de survie est celle du début de traitement et non pas celle du diagnostic de la LAM.

3. Etude du taux de rémission et de la survie en fonction des facteurs pronostiques :

3-1 Age :

Tableau XIII : Taux de rémission complète en fonction de l'âge.

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Age<45 ans	48	36	75%
Age>45 ans	32	16	50%
Total	80	52	

Le taux de RC est plus important chez les patients âgés de moins de 45 ans.

Tableau XIV : Taux de survie en fonction de l'âge.

	10 mois	20 mois	30 mois	40 mois
Age<45 ans	42%	30%	25%	24%
Age>45 ans	25%	20%	18%	17%

Le taux de survie est plus important chez les patients âgés de moins de 45 ans.

3-2 Sexe :

Tableau XV : Taux de rémission complète en fonction du sexe

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Sexe masculin	44	29	65%
sexe féminin	36	23	65%
Total	80	52	

Le taux de RC est identique entre les femmes et les hommes.

Tableau XVI : Taux de survie en fonction du sexe.

	10 mois	20 mois	30 mois	40 mois
Sexe masculin	40%	30%	22%	17%
Sexe féminin	36%	32%	27%	19%

Le taux de survie est un peu élevé chez les femmes par rapport aux hommes.

3-3 Les signes cliniques :

Tableau XVII : Taux de rémission complète en fonction des signes cliniques :

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Syndrome d'insuffisance médullaire seul	34	17	50%
Syndrome tumoral associé	46	35	76%
Total	80	52	

Le taux de RC chez les patients ayant un syndrome tumoral est meilleur que celui des autres patients.

3-4 Chiffre de GB

Tableau XVIII : Taux de rémission complète en fonction du chiffre de GB

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
GB < 50.000/ml	46	31	67%
GB > 50.000/ml	34	21	61%
Total	80	52	

Le taux de RC chez les patients non hyperleucocytaires est meilleur que celui des patients hyperleucocytaires.

Tableau XIX : Taux de survie en fonction du chiffre de GB.

	10 mois	20 mois	30 mois	40 mois
GB<50.000/ml	38%	30%	24%	19%
GB>50.000/ml	34%	25%	23%	15%

Le taux de survie est plus élevé chez les patients non hyperleucocytaires

3-5 Chiffre d'hémoglobine :

Tableau XX : Taux de RC selon le chiffre d'Hb

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
HB < 5g/dl	28	18	65%
HB > 5g/dl	52	34	65%
Total	80	52	

Le taux de RC est identique entre les patients ayant Hb<5g/dl et les patients ayant Hb>5g/dl

3-6 Chiffre de plaquettes :

Tableau XXI : Taux de RC en fonction du chiffre de plaquettes.

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Pq <50.000/ml	48	26	54%
Pq >50.000/ml	32	26	81%
Total	80	52	

Le taux de RC chez les patients ayant un chiffre initial de plaquettes >50.000/ml est meilleur que celui des patients ayant un chiffre de plaquettes<50.000/ml.

3-7 Type de LAM :

Tableau XXII : Taux de RC en fonction de type de LAM

	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
LAM[1, 2]	50	44	88%
LAM[4, 5, 6]	30	8	26%
Total	80	52	

Le taux de RC du groupe [LAM1, 2] est meilleur que celui du groupe [LAM4,5,6].

3-8 Caryotype :

Tableau XXIII : Taux de rémission complète en fonction du caryotype :

Pronostic :	Nombre total	Nombre de RC	Taux de RC
Bon	14	10	71%
Intermédiaire	8	4	50%
Mauvais	8	4	50%
Total	30	18	

Le taux de RC du groupe des patients ayant un caryotype favorable est meilleur que celui des patients ayant un caryotype intermédiaire ou mauvais.

DISCUSSION

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes, containing the word "DISCUSSION" in a stylized, italicized, serif font.

I. Rappel sur les LAM :

Les LAM sont des hémopathies clonales dues à la transformation d'une cellule devenue capable de se multiplier indéfiniment et donnant naissance à un clone leucémique [7]. L'origine monoclonale de la maladie est démontrée depuis longtemps et reste exacte. Un grand nombre d'arguments expérimentaux et cliniques montre qu'il faut plusieurs étapes de leucémogénèse pour aboutir à une LAM. La cellule sur laquelle porte le premier événement leucémogénèse et dont dérive tout le clone malin est en fait une cellule souche indifférenciée de la moelle osseuse qui est capable d'auto renouvellement. Cette cellule va subir, avant de devenir véritablement leucémique, au moins deux étapes de leucémogénèse qui sont classées en mutation de classe I et mutation de classe II [8]. Les LAM représentent 1% des cancers et 80 % des LA de l'adulte [2]. Pour les facteurs de risques : on distingue 2 types de LAM : la LAM dite primitive ou LAM de novo qui survient chez un sujet sans antécédents notables et la LAM secondaire qui complique l'exposition à des radiations ionisantes et des toxiques et qui survient dans le contexte des syndromes myéloprolifératifs, des syndromes myélodysplasiques et des pathologies génétiques (tableau XXIV) [2].

Tableau XXIV : Les états et affections prédisposant la survenue d'une LAM [8].

Anomalies chromosomiques constitutionnelles :
Trisomie 21
Syndrome de Turner
Syndrome de Klinefelter
Aplasie médullaire et cytopénie isolée :
Anémie de Fanconi
Erythroblastopénie de Blackfan-Diamond
Amégacaryocytaire constitutionnelle
Agranulocytose constitutionnelle
Syndromes de cassure chromosomique :
Syndrome de Bloom
Xérodérma-pigmentosum
Syndromes myélodysplasiques
Syndromes myéloprolifératifs
Déficits immunitaires
Radiothérapie et chimiothérapie
Autres

En ce qui concerne les circonstances de diagnostic ,il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique d'apparition brutal révélé par des signes d'insuffisance médullaire qui comprend un syndrome anémique fait d'asthénie, dyspnée, vertiges et pâleur cutanéomuqueuse [9-11] ;un syndrome infectieux fait de fièvre, une infection persistante ,angine ulcéronécrotique et de pneumopathie et enfin un syndrome hémorragique fait de purpura, épistaxis, gingivorragie ...[9,12].

Le syndrome tumoral peut être le premier signe d'appel, et le plus souvent important dans LAM4 ou les LAM5 et habituellement absent dans les LAM3 [2]. Il associe une hépatomégalie, splénomégalie et des adénopathies superficielles ou profondes symétriques, fermes, indolores et mobiles. On peut observer également un envahissement extrahématopoïtiques. Ainsi, l'infiltration gingivale est fréquente dans les LAM5. Les localisations cutanées sous formes de papules fermes voir durs, violacées, sont fréquentes dans les LAM5 et LAM4 [13]. Une atteinte du système nerveux central plus fréquente dans les LAM4 ,les LAM5 et les formes hyperleucocytaires . Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont un syndrome méningé, une hypertension intracrânienne ou des signes focaux en cas de chloromes [9,15,16] . L'atteinte testiculaire et osseuse est rare .il peut également exister des manifestations liées au syndrome de leucostase en particulier dans LAM4 et LAM5. Le syndrome de leucostase s'observe dès que la leucocytose dépasse 100.000 /ml. Il associe leucostase pulmonaire avec détresse respiratoire, hypoxie et leucostase cérébrale avec troubles de conscience, convulsions, ataxie, nystagmus...

Le diagnostic positif est évoqué sur la numération formule sanguine qui montre le plus souvent une atteinte des trois lignées. L'anémie est normochrome, normocytaire ou macrocytaire, non régénérative. Une thrombopénie est fréquente, parfois majorée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La leucocytose est variable ; 20 % des LAM sont hyperleucocytaires à plus de 100.000/ml. Une leucopénie est habituelle dans les LAM3. Le frottis révèle le plus souvent une blastose circulante. Peuvent être présentes : une myélémie, une éosinophilie ou une basophilie. Rarement la NFS est normale ou une seule lignée sera concernée [2].

Le myélogramme est indispensable pour affirmer le diagnostic. Il montre typiquement une moelle riche avec diminution des lignées cellulaires normales (granuleuse, érythroïde et mégacaryocytaire), un infiltrat blastique souvent élevé (90%). Il faut au moins 20% de blastes pour poser le diagnostic de LAM selon la nouvelle classification de l'OMS [17,18]. Les blastes et les éléments de différenciation peuvent contenir des granulations anormales comme les corps d'Auer, qui sont rares dans les LAM1, LAM4 ou LAM5; fréquents dans les LAM2 et très nombreux, en (fagot) dans les leucémies aiguës promyélocyaires (LAM3). La biopsie ostéo-médullaire (BOM) est rarement indiquée. Elle s'impose pour permettre d'apprécier l'infiltration blastique et rechercher une éventuelle myélofibrose. L'étude cytochimique se fait sur les frottis sanguins ou médullaires. Elle recherche une activité enzymatique caractéristique de ces blastes. Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, il s'agit de l'étude de la myéloperoxydase (MPO) qui confirme le caractère myéloïde des blastes par la mise en évidence de granulations positives. L'étude des estérases inhibées par le fluorure de sodium (NaF) qui confirme la présence d'un contingent monoblastique (LAM4 et LAM5). L'immunophénotypage des blastes se fait en utilisant des anticorps monoclonaux reconnaissant des antigènes de surface par une technique de cytométrie de flux [19]. Les principaux marqueurs myéloïdes sont le CD13 et le CD33. L'intérêt de l'immunophénotypage dans les LAM est de différencier des LAM très immatures (LAM0) des LAL, qui présentent des marqueurs lymphoïdes et de confirmer le diagnostic de certaines LAM de diagnostic cytologique parfois difficile comme LAM6 : positivité de la glycophorine A et la LAM7 : positivité des marqueurs mégacaryocytaires CD41, CD42, CD61 [17,18]. Le phénotypage a beaucoup moins d'intérêt diagnostique dans les LAM que dans les LAL. L'étude du caryotype des blastes montre, dans 50% à 70% des patients, des anomalies chromosomiques dont l'intérêt principal est le diagnostic précis ainsi que l'évaluation pronostique (tableau XXV). Certaines anomalies cytogénétiques correspondent à des variétés cytologiques : t(15 ;17) dans les LAM3, t(8 ;21) dans les LAM2, inversion du chromosome 16 dans les LAM4 éosinophiles, t(9 ;11) dans les LAM4 et LAM5, anomalies des chromosomes 5 et/ou 7 dans les LAM chimio-induites [9,21].

Tableau XXV : Influence du profil cytogénétique sur les résultats des traitements de première ligne des leucémies aiguës myéloïdes [6]

Groupe	Anomalies cytogénétiques	% de rémission complète	Survie sans maladie à 5 ans
Favorable 10–15 % des cas	t(15;17) t(8;21)(q22;q22) Inv16(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	90–95 %	50–60%
Intermédiaire 60–70 % des cas	Caryotype normal –Y/+8/+11/+13/+21 t(9;11)(p22;q23) Autres anomalies non classées	70–85%	25–45%
Défavorable 20–25 % des cas	Caryotype complexe Inv3(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) t(6;9)(p23;q34) t(6;11)(q27;q23) t(11;19)(q23;p13.1)	25–50%	0–20%

Les examens de biologie moléculaire sont systématiques, notamment chez le sujet jeune. Ils ont deux principaux objectifs, la détection des transcrits de fusion correspondant aux translocations fréquentes et donc déterminer le diagnostic et le pronostic même en cas d'échec du caryotype ; et la recherche de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires [mutations ou surexpression d'oncogènes (FLT3, CEBPA, EVI1...)] [23].

Sur des critères morphologiques, une classification franco-américano-britannique a été établie (classification FAB) (tableau XXVI)[24].

Tableau XXVI : Classification FAB des leucémies aiguës myéloïdes [24]

LAM0	Leucémie aigüe myéloïde indifférenciée
LAM1	Leucémie aigüe myéloïde peu différenciée
LAM2	Leucémie aigüe myéloïde différenciée
LAM3	Leucémie aigüe myéloïde promyélocytaire
LAM4	Leucémie aigüe myéloïde myélomonocytaire
LAM5	Leucémie aigüe myéloïde monoblastique
LAM6	Leucémie aigüe myéloïde érythroleucémie
LAM7	Leucémie aigüe myéloïde mégacaryocytaire

Une autre classification des LAM proposée par l'OMS intègre aussi bien des données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes. Ainsi on distingue quatre grandes catégories (tableau XXVII) [25,26] :

❖ LAM avec anomalies génétiques récurrentes :

- LAM avec translocation (8 ; 21)(q22 ; q22) : Elle représente de 5 à 10 % des cas de LAM de l'adulte et de 6 à 19 % des cas de LAM de l'enfant. Sur le plan morphologique, il s'agit typiquement de LAM dite « avec maturation » (LAM2) qui associe aux blastes des éléments anormaux de maturation granuleuse jusqu'aux polynucléaires. Cette LAM se distingue morphologiquement des autres LAM avec maturation sans t(8;21) par l'aspect particulier des blastes, le type de dysgranulopoïèse et l'absence de composante monocytaire . Quelques cas de myélodysplasie de type AREB et de LAM avec différenciation monocytaire avec t(8;21) ont été rapportés. La translocation (8;21) résulte de la fusion du gène ETO sur le bras long du chromosome 8 et du gène AML1 sur le bras long du chromosome 21 [27].
- LAM avec inversion du chromosome 16 inv 16(p13 ; q22) ou translocation(16 ;16)(p13 ;q22) :Elle représente de 10 à 12 % des cas de LAM et survient aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte.. Sur le plan morphologique, il s'agit, dans sa forme typique, d'une LAM avec composante monocytaire (leucémie aiguë myélomonocytaire) associée à une maturation éosinophile médullaire anormale dont le taux peut varier de 3 à 30 % (LAM4 Eo). L'inversion 16 et la translocation (16;16) résultent de la fusion du gène CBFβ sur le bras court du chromosome 16 et du gène MYH11 sur le bras long du chromosome 16 [28].
- LAM promyélocytaire avec t (15 ; 17) (q22 ; q12) et ses variantes :Elle représente de 5 à 8 % des cas de LAM et prédomine chez l'adulte d'âge moyen. Les caractéristiques morphologiques des blastes sont bien établies avec, dans sa

forme typique (M3 de la classification FAB), la présence de cellules blastiques hypergranuleuses considérées comme plus mûres que les myéloblastes et dont les promyélocytes pourraient représenter l'équivalent normal, d'où le terme de « promyélocytaire ». Certaines formes plus rares, de diagnostic plus délicat car les cellules blastiques sont peu granuleuses et plus indifférenciées, sont dites hypogranulaires (M3 variante de la classification FAB) ; elles sont très souvent hyperleucocytaires et de plus mauvais pronostic. La translocation (15;17) résulte de la fusion du gène PML sur le bras long du chromosome 15 et du gène RAR α sur le bras long du chromosome 17. Des variant cytogénétiques ont été décrits, en particulier la translocation (11;17) [29].

– LAM avec anomalies du gène MLL (11q23) : Elle représente de 5 à 6 % des cas de LAM. Malgré la même anomalie génétique, deux sous-groupes cliniques peuvent être distingués, la forme du jeune enfant et la forme de l'adulte généralement chimio-induite. Il s'agit le plus souvent de LAM à différenciation monocytaire (LAM5a ou b). Le gène MLL, situé sur le bras long du chromosome 11, est impliqué, comme dans les LAL, dans un nombre élevé de translocations avec des partenaires différents, les plus fréquentes étant les translocations (9;11), (11;19) ou (6;11) [27].

- ❖ LAM avec signes de dysplasies touchant plusieurs lignées[31].
- ❖ LAM secondaires à des thérapeutiques
- ❖ LAM autres, n'entrant pas dans les catégories précédentes.

Tableau XXVII: Classification OMS des LAM [25,26]

LAM avec translocations chromosomiques récurrentes - LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1 –RUNX1T1 - LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFB –MYH11 - LAM avec t(15;17)(q22;q12) ; PML –RARα - LAM avec anomalies 11q23(MLL)
LAM avec myélodysplasie multilignée - Avec antécédent de syndrome myélodysplasique - Sans antécédent de syndrome myélodysplasique
LAM secondaires à des thérapeutiques - Après agent alkylant - Après epipodophylloxine - Secondaires à d'autres traitements
LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes - LAM avec différenciation minimale (M0) - LAM sans maturation (M1) - LAM avec maturation (M2) - LAM promyélocytaire (M3) - LAM avec différenciation myélomonocytaire (M4) - LAM monocytaire (M5) - LAM avec différenciation érythroblastique (M6) - LAM avec différenciation mégacaryocytaire(M7) - LAM avec différenciation basophile - LAM avec myélofibrose - LA biphénotypique

Une fois le diagnostic de LAM posé, d'autres examens doivent être réalisés en urgence avant de débiter le traitement : un groupage sanguin avec phénotype complet et RAI ; un bilan d'hémostase recherchant systématiquement une coagulopathie de consommation et comportant :TQ ,TCA, dosage de fibrinogène ;un ionogramme complet comportant une uricémie, fonction rénale ,transaminases ; des sérologies des hépatites B et C et VIH; des prélèvements microbiologiques (ECBU, parasitologie de selles.....) ; bilan radiologique fait d'une radio thorax [11] , d'ECG et échographie abdominale [2].

II. Analyse des caractéristiques de nos patients

C'est une étude de cohorte rétrospective de 80 cas de LAM de novo, traités selon le protocole AML. Cette étude a été colligée au service d'hématologie et d'oncologie du CHU Mohamed IV de Marrakech sur une période de 5 ans, allant de 2009 à 2013.

- La moyenne d'âge de nos patients inclus est de 38 ans [19,59 ans] qui est inférieur par rapport à l'âge rapporté dans la littérature qui est de 65 ans [3], vu qu'on n'a pas inclus les patients âgés de plus de 60 ans et que la population marocaine est jeune. Une étude faite à Casablanca a trouvé une moyenne de 31.5 ans [32].
- Le sex-ratio M/F dans notre étude est de 1,2. Il a été de 1,1 à Casablanca [32] et de 1.3 dans la littérature [2].
- Le taux des patients mutualistes est de 19%, et les patients qui ont Ramed sont de 25%.
- Sur le plan clinique, 42% de nos patients ont un syndrome d'insuffisance médullaire seul, 50% ont un syndrome d'insuffisance médullaire associé à un syndrome tumoral et 8% ont des signes extra hématologiques.
- Quatre-vingt-dix pour cent de nos patients ont une anémie à moins de 9 g/dl, et 35% ont une anémie à moins de 5g /dl. Dans la littérature, le chiffre moyen d'hémoglobine est de 7.8 g/dl [33]. Quatre-vingt-trois pour cent de nos patients ont une thrombopénie. Dans la littérature 90% des patients ont une thrombopénie [34] et le chiffre moyen de plaquettes est de 42.000/ml [33]. Le chiffre des globules blancs excédant 50.000/ml est retrouvé chez 42% de nos malades. Dans la littérature 20% des patients ont une hyperleucocytose à plus de 100.000/ml [7].
- Sur le plan cytologique, les types selon la classification FAB considérés comme étant de mauvais pronostic (LAM4, 5, 6) ont présenté 37% dans notre série, alors que dans la littérature, cette catégorie représente 23% des cas [36] et 43% à Casablanca [32].

Les formes (LAM1,2) représentent 63% dans notre étude, alors qu'elles représentent en association avec LAM0, 25% dans la littérature [36] et 57% à Casablanca [32].

- Sur le plan cytogénétique, les caryotypes sont réalisés chez 37% de notre population. Quarante-six pour cent sont de bon pronostic, 27% de pronostic intermédiaire et 27% de mauvais pronostic. La t (8 ; 21) est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée, 27% des cas. Dans la littérature, les anomalies chromosomiques sont détectées chez 50–60% des patients présentant LAM [4], et 10–15% des caryotypes sont de bon pronostic, 60–70% de pronostic intermédiaire et 20–25% de pronostic défavorable [3]. La t (8 ; 21) se trouve chez 5 à 10% des patients présentant LAM [37,38]. L'immunophénotypage est réalisé chez 40 cas (50%) pour manque de moyens.

III. Comparaison des résultats de traitement:

1. Comparaison entre AML 03 et AML 11 de notre étude :

Avant de commencer la comparaison entre les 2 protocoles, on doit noter que le nombre des patients traités par le protocole AML11 est faible et la durée de suivie de ces patients est courte. On doit noter aussi que ces derniers patients sont tous traités au niveau du nouveau service d'hématologie et d'oncologie au CHU Mohamed VI, contrairement aux patients traités par le protocole AML 03 dont la plupart sont traités au niveau de l'ancien service à l'hôpital Ibn Tofail. Donc, on ne peut pas comparer certains critères surtout la survie sans événement et la survie globale.

En comparant les 2 protocoles on note une nette amélioration après l'utilisation du protocole AML11. Ainsi le taux de RC est plus élevé chez les patients traités par ce protocole (75%) par rapport à ceux traités par le protocole AML03 (60%). Aussi le Taux de décès après la consolidation est plus faible chez les patients traités par le protocole AML11 (tableau XII).

2. Comparaison de nos résultats avec la littérature :

Le schéma général utilisé pour les traitements de LAM comporte des soins de support, un traitement d'induction qui a pour but de réduire la masse tumorale à un niveau de maladie résiduelle imperceptible et restaurer une hématopoïèse normale, un traitement de consolidation qui a pour but de réduire la maladie résiduelle et un traitement d'entretien [6]. La greffe de la moelle osseuse en première intention est indiquée chez les malades de mauvais pronostiques et la chimiothérapie seule est indiquée chez les malades de bon pronostique.

2-1 Traitement d'induction :

La chimiothérapie d'induction s'appuie sur une combinaison d'anthracyclines et de cytarabine. Le standard traitement actuel repose sur un schéma de traitement de type « 3 + 7 » comportant 3 jours d'anthracyclines (idarubicine 10–12 mg/m²/j ou daunorubicine 60–90 mg/m²/j ou mitoxantrone 10–12 mg/m²/j) et 7 jours de cytarabine en perfusion continue (100–200 mg/m²/j) [6]. Les taux de RC obtenus, après un ou deux cycles d'induction, varient de 60 % à 80 % suivant les études [6]. De nombreux groupes coopératifs associent au régime standard une troisième drogue synergique, historiquement la 6-thioguanine (6 TG) [71, 72] plus récemment l'étoposide. Son ajout en induction (A : cytarabine, D : daunorubicine et E : étoposide = ADE) a permis une amélioration de la durée de réponse et de survie dans les essais du groupe australien à l'origine de sa diffusion [73, 74]. Cette association est maintenant adoptée dans de multiples essais prospectifs [75]. Son impact est en revanche moins net dans un régime de double induction (thioguanine, cytarabine, daunorubicine [TAD]/TAD contre ADE/ADE) [72].

Dans notre contexte, on utilise l'Aracytine et la Daunobucine. Pour les patients traités par le protocole AML03, Le taux de RC est de 60% et le taux de survie sans événement est de 20%. Le taux de RC s'est amélioré à 75% après l'utilisation du protocole AML11. Ces taux s'approchent des ceux obtenus par les protocoles utilisés au CHU de Casablanca (tableau XXVIII) et par des études réalisées dans les pays arabes (tableau XXIX) mais restent inférieurs par rapport à ceux obtenus par des études réalisées dans les pays industrialisés (tableau XXX).

Tableau XXVIII : Comparaison entre nos résultats d'induction et les résultats obtenus à Casablanca [32]

Etude	Nombre de patients	Age médian	Type d'induction	Taux de RC	Taux de SSN à 40 mois
Notre étude	80	38	AD :AML03 AD :AML11	60% 75%	20% ND
CHA (CASA)	213	31.5	ADOB	43.3%	22%
AML06 (Casa)	118	31.5	AD	59.5%	20%
AML03 (Casa)	43	ND	AD	79%	ND

ND: non disponible ; AD= A : Aracytine+ D : Daunorubicine ; ADOB= A : Aracytine+ DO : Doxorubicine+ B : BCNU.

Tableau XXIV : Comparaison entre nos résultats d'induction et les résultats arabes [76] :

Etude	Nombre de patients	Age médian	Type d'induction	Taux de RC	Taux de SSN
Notre étude	80	38	AD :AML03 AD :AML11	60% 75%	20% ND
HAO (Tunisie)	189	38	IA	74%	36%
Sousse (Tunisie)	86	41	IA (68%) / AD (32%)	51%	ND
Sfax (Tunisie)	94	38	IA	71%	44%

ND: non disponible ; AD= A : Aracytine+ D : Daunorubicine ; IA= A : Aracytine+ I :Idarubicine

Tableau XXX : Comparaison entre nos résultats d'induction et les résultats des pays industrialisés [47, 77, 78]

Etude	Age médian	Type d'induction	Taux de RC	Taux de SSN
Notre étude	38 (19,58)	AD :AML03 AD :AML11	60% 75%	20% ND
ALSG	50 (15, 70)	AD ADE	56% 69%	ND ND
MRC AML10	40 (0, 55)	DAT-DAT ADE-ADE	81% 83%	43% 49%
AML Cooperative Group	60 (16, 80)	AD IA	53% 62%	10% 14%
OERTC AML10 (2001)	ND (15, 60)	ADE IAE MAE	71% 70% 73%	34% 39% 43%
ALSG	40 (15, 60)	ADE HADE	74% 71%	24% 49%
SWOG	45 (15, 64)	AD HAD	58% 55%	21% 33%
GCG	44 (15, 60)	TAD-TAD TAD-HAM	65% 71%	29% 35%
AML14	67 (44,88)	DAT	54%	13%

ND : non disponible ; AD= A : Aracytine+ D : Daunorubicine ; IA= A : Aracytine+ I :Idarubicine ; ADE = AD + E : etoposide ; DAT ou TAD = AD + T : 6 thioguanine ; IAE= AI + E ; MAE = M :mitoxanthrone+A+E ; HAD= HA : hautes doses de cytarabine +D ; HADE : HAD+E ; HAM= HA +M.

2-2 Traitement de postrémission :

Après une première consolidation utilisant les drogues de la cure d'induction à dose identique ou réduite, ces traitements de postrémission comprennent soit une greffe de cellules souches allogéniques précoce, classiquement pour les patients les plus jeunes (moins de 50 ans) qui possèdent un donneur familial human leucocyte antigen (HLA) identique, soit plusieurs cures de chimiothérapie incluant au moins une cure de haute dose de cytarabine, soit une greffe de cellules souches autologues, soit encore la combinaison de ces dernières jusqu'à 60-65 ans.

Dans notre contexte, on a utilisé une consolidation à base de cytarabine en association avec la Daunorubicine avec un traitement d'entretien pendant 18 mois pour les patients traités par le protocole AML03. Les patients traités par le protocole AML11 ont reçu un traitement de

consolidation sans traitement d'entretien. Le taux de décès après la consolidation est de 26% pour les patients traités par le protocole AML 03 et de 17% pour les patients traités par le protocole AML11. Ces taux sont un peu élevés par rapport à la littérature (tableau XXXI).

Tableau XXXI: comparaison de nos résultats de traitement de postrémission avec la littérature [47,79].

Etude	Age médian	Type de postrémission	Taux de décès en RC	Taux de SSN
Notre étude	38	AML03 AML11	26% 17%	40% (36 mois) ND
AML03 (Casa)	ND	AD (2 cures) + entretien	7%	ND
EORTC	34	-AD (1 cure) + entretien	3%	40% (40 mois)
		-HAD sans entretien	22%	42% (40 mois)
ECOG	44 (16,65)	-AT (2ans)	0%	16% (4 ans)
		-Amsa+HA (1cure)	21%	27% (4 ans)
CALBG Mayer	52 (16, 86)	-AraC (4 cures)	1%	21% (4 ans)
		-intr AraC (4 cures)	6%	25% (4 ans)
		-HA 18 (4 cures)	5%	39% (4 ans)

AD= A : Aracytine+ D : Daunorubicine ; AT= A+ T :thioguanine ; Asma : Amsacrine ; inter AraC : doses intermédiaires d'AraC ;HA : hautes doses de cytarabine ; HAD= HA+D ;ND : non disponible.

En analysant les tableaux de comparaison entre nos résultats et d'autres études nationales et internationales, on constate que notre taux de RC s'est amélioré après l'utilisation du protocole AML11 et devient proche de celui obtenu par les nouveaux protocoles utilisés à Casablanca, et aux pays de voisinage (Tunisie), mais notre taux de survie sans événement est en deçà par rapport à la littérature. En analysant les résultats des patients qui ont reçu le traitement de postrémission, on constate que le taux de décès après la consolidation est plus faible pour les patients traités par le protocole AML11 et qu'il s'approche de ceux de la littérature. On peut expliquer nos résultats par plusieurs facteurs : d'une part le délai moyen entre le diagnostic et l'instauration du traitement des LAM est long, dont les principales causes

sont le retard de diagnostic et les difficultés pour la majorité des patients de se déplacer à Marrakech, ce qui explique le faible délai médian de survie. D'autre part les conditions de travail à l'ancien service à l'hôpital IBN TOFAIL où il y avait une hygiène précaire en plus du manque de places à l'origine de délai d'attente important, ce qui explique le faible taux de rémission complète des patients traités à IBN TOFAIL entre 2009 et 2011 et l'amélioration des résultats des patients traités au centre d'oncologie et d'hématologie au CHU MED VI. Aussi, le traitement n'est pas adapté aux facteurs pronostiques comme le profil cytogénétique qui n'est réalisé que dans 37% des cas.

IV. Analyse du taux de RC et du taux de survie en fonction des facteurs pronostiques :

L'ensemble des études réalisées sur les LAM ont analysé le taux de rémission complète après différents traitements en fonction de 3 groupes de facteurs pronostiques : facteurs liés à l'hôte, facteurs liés à la réponse au traitement et des facteurs liés aux caractéristiques de la maladie [25]. Avant d'analyser le taux de rémission complète en fonction des facteurs pronostiques, il est important de souligner qu'aucun des facteurs pronostiques communément admis n'a été retenu comme facteur statistiquement significatif dans notre étude du fait que notre échantillon est réduit et non homogène. Néanmoins en analysant les taux de RC et de survie, on remarque une différence entre différents groupes.

1. L'âge :

En ce qui concerne l'âge, dans notre étude on a réparti les patients en 2 groupes, un premier groupe d'âge <45 ans et un deuxième groupe d'âge >45 ans. On a constaté que le taux de rémission complète ainsi que le taux de survie sans événement étaient plus importants chez les patients âgés de moins de 45 ans (RC : 75%, SSV : 25%) que chez les patients âgés de plus de 45 ans (RC : 50%, SSV: 18%). Dans la littérature, chez les patients les plus jeunes (<60 ans) le

taux de rémission complète après chimiothérapie d'induction est de 75% et le taux de survie à 5 ans environ 40%. Par contre pour les patients de plus de 60 ans, les taux de rémission complète ne dépassent pas 45%–55% avec moins de 10% de survie à long terme [6, 39–42]. En revanche, le risque de rechute chez les patients en RC ne semble pas être influencé par l'âge [43]. En effet, deux composantes s'associent pour expliquer les résultats médiocres des chimiothérapies conventionnelles chez le sujet âgé. D'une part, il existe des facteurs liés au terrain sur lequel se développe la maladie : la diminution des réserves fonctionnelles avec l'âge et l'accumulation de comorbidités [6, 44] entraînent une augmentation de la toxicité des traitements (mortalité durant la chimiothérapie d'induction notamment) et une diminution de la dose–intensité de chimiothérapie délivrée. D'autre part, les caractéristiques des leucémies sont différentes chez le sujet âgé avec une augmentation des LAM à caryotype de pronostic défavorable ou encore une augmentation de la fréquence d'expression de molécules de résistance à la chimiothérapie (pompes PGP par exemple) [6, 45].

2. Sexe :

Dans notre étude, le taux de rémission complète est identique chez les femmes et les hommes (65%), et le taux de survie sans événement est un peu élevé chez les femmes (26%) par rapport aux hommes (23%). Dans la littérature, il a été constaté que le sexe féminin a un pronostique légèrement meilleur que le sexe masculin, mais cette association n'est pas assez forte pour avoir une implication thérapeutique [25].

3. Les signes cliniques

Un syndrome tumoral important au moment du diagnostic est considéré comme facteur de mauvais pronostique dans la littérature [25,46]. Dans notre étude ce n'était pas le cas, vu que le taux de rémission complète chez les patients présentant un syndrome tumoral était de 76% contre 50% chez les patients n'ayant pas de syndrome tumoral.

4. Les antécédents :

Les antécédents d'anomalies hématologiques ou de traitement par radio-chimiothérapie constituent aussi un facteur de mauvais pronostic. Dans la littérature il a été constaté que le taux de rémission complète chez les patients présentant ces antécédents est <50%, et le taux de survie est <20% [25, 3]. Dans notre étude on n'a constaté aucun de ces antécédents.

5. Les caractéristiques biologiques de la leucémie :

Le chiffre de globules blancs >50.000/ml est considéré de mauvais pronostic [3, 47– 50]. Dans notre étude le taux de rémission complète chez les patients non hyper leucocytaires (67%) est meilleur que chez les patients hyper-leucocytaires (61%). Le taux de survie sans événement est plus élevé les 20 premiers mois chez les patients non hyper-leucocytaires puis on a constaté presque une égalité de survie entre les 2 groupes. Une anémie profonde au moment du diagnostic est considérée comme facteur de mauvais pronostic dans la littérature. Dans notre étude le taux de rémission complète ainsi que le taux de survie sont identiques entre les patients ayant un chiffre d'Hb<5 et les patients ayant un chiffre d'Hb>5. Un chiffre de plaquettes <50.000/ml est considéré dans la littérature comme un facteur de mauvais pronostic vu qu'il est associé à un risque plus élevé d'hémorragie. Dans notre étude, le taux de rémission chez les patients ayant un chiffre initial de plaquettes>50.000/ml (81%) est meilleur que les patients ayant un chiffre de plaquettes<50.000/ml (54%).Le taux de survie est presque similaire entre les 2 groupes pendant les 20 premiers mois, puis on a constaté une diminution du taux de survie chez le groupe des patients ayant un chiffre de plaquettes<50.000/ml.

6. Classification FAB

Pour ce qui est de la classification FAB cytologique des LAM, les variétés cytologique LAM (0, 4, 5, 6 ,7) sont considérés comme de pronostic particulièrement péjoratif [47]. Ceci est dû au

fait qu'ils sont associés à un profil cytogénétique défavorable. Dans notre contexte le taux de rémission complète du groupe [LAM1, 2] est de 88% et meilleur que celui du groupe [LAM4, 5, 6] (26%). On outre, on remarque que la survie du groupe (LAM1, 2) est meilleure que celle du groupe (LAM4, 5, 6) surtout après les 10 premiers mois.

7. Le profil cytogénétique

La cytogénétique est reconnue comme l'un des facteurs pronostiques les plus importants [51–54]. Elle a été évaluée dans de nombreux essais cliniques afin d'identifier les groupes à pronostic défavorable et favorable. En ce qui concerne les groupes cytogénétiques à pronostic favorable, la t(8 ;21) et inv(16) sont les anomalies les plus communément identifiées et sont utilisées pour la classification OMS de la LAM [40, 55, 56] . Les patients ayant t(8 ;21) et inv(16) ont significativement une meilleure rémission après la première induction et un meilleur taux de survie que les patients ayant un caryotype normal [47, 57, 58]. Les patients ayant un caryotype défavorable constituent une faible proportion des patients atteints de LAM. Les anomalies du chromosome 5 et 7 sont associées à des résultats médiocres [59]. L'étude MRC 10, a évalué aussi bien les adultes et les enfants pour l'identification des groupes à risque. Les anomalies du chromosome 3 ont été initialement identifiées comme un caryotype à risque élevé. D'autres anomalies cytogénétiques, comme t (6 ; 9) ou inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26) sont associées à des mauvais résultats [60–62]. La présence d'un caryotype complexe est aussi considérée comme un facteur de mauvais pronostic [63]. Certaines classifications considèrent que le caryotype complexe est définie par la présence de 5 ou plus d'anomalies [59,64] alors que d'autres le définissent par la présence de 3 ou plus d'anomalies [65–70]. En ce qui nous concerne, le taux de RC du groupe des patients ayant un caryotype favorable est de 71% et meilleur que celui des patients ayant un caryotype intermédiaire ou complexe qui est de 50%. En outre on n'a pas constaté de différence de taux de survie entre les 3 groupes vu le nombre faible des patients qui ont bénéficié de la réalisation du caryotype.

V. Toxicité de la chimiothérapie :

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont d'ordre hématologique (neutropénie, anémie et thrombopénie), digestif (Nausées, vomissement, diarrhées et constipation), cutanéomuqueuse (mucite, atteinte des phanères....) et cardiaques.

En ce qui concerne les nausées et les vomissements, la chimiothérapie peut entraîner des nausées et des vomissements d'intensité variable selon les produits et les susceptibilités individuelles. Les nausées et les vomissements sont classés en précoces (au cours des 24 premières heures qui suivent le traitement) et retardées (après 24 heures, jusqu'à 5 jours).

La toxicité hématologique est constante, transitoire, dose-dépendante, pouvant toucher les 3 lignées : les globules blancs (la neutropénie qui apparaît 8 à 10 jour après la chimiothérapie et qui comporte un risque infectieux) ; la thrombopénie qui comporte un risque hémorragique et l'anémie.

Dans notre contexte, le choc septique constitue 44% des causes de décès des patients traités par le protocole AML03 et 33% des patients traités par le protocole AML11. Le syndrome hémorragique constitue 33% des causes de décès de notre population. Dans la littérature le principal risque de mortalité durant le premier mois est lié à la toxicité du traitement par infection et plus rarement par hémorragie [47]. Ceci reflète l'intérêt des soins de support (supportive care) qui comprennent la prévention et le traitement de l'infection en cas de neutropénie, de la transfusion plaquettaire en cas de thrombopénie et de la transfusion de culot globulaire en cas d'anémie.

VI. Place de la greffe de la moelle osseuse dans le traitement des LAM :

La greffe de la moelle osseuse est maintenant réalisable au CHU MED VI de Marrakech. Son principe est de réimplanter chez le malade des cellules jeunes hématopoïétiques capable de prendre la place des cellules malades que l'on aura préalablement détruit par chimiothérapie et

de repeupler la moelle des receveurs avec des cellules saines. De plus, la greffe de la moelle a une action antileucémique par elle-même, du fait des propriétés de défense immunitaire des cellules injectées. Les transplantations de la moelle osseuse peuvent être allogéniques ou autologues.

Pour ce qui est de la greffe allogénique, la moelle est prélevée chez un donneur pour être réinjectée à un receveur, dont les cellules sont antigéniquement identiques ou proches. Aussi, la réalisation d'une allogreffe implique l'administration d'un conditionnement qui a pour but d'assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour permettre la prise de greffe et prévenir le rejet de greffe. Il doit aussi, à un degré variable, détruire les cellules tumorales du receveur. Les premiers conditionnements utilisés sont actuellement qualifiés de myéloablatifs, c'est-à-dire qu'ils sont responsables d'une destruction supposée définitive des CSH du receveur. Ce type de conditionnement entraîne une morbidité et une mortalité importante dont l'incidence augmente avec l'âge et les comorbidités du receveur. L'allogreffe de CSH a été largement explorée dans le cadre des LAM [80]. Les données initiales en rechute et dans des formes réfractaires ont démontré l'efficacité de cette stratégie dans des leucémies résistantes à la chimiothérapie conventionnelle. L'allogreffe est désormais utilisée principalement comme traitement de consolidation chez des patients en RC. L'effet de cette thérapeutique combine le bénéfice d'une chimiothérapie intensive, donnée dans le cadre du conditionnement de greffe (conditionnement myéloablatif), et l'effet immunologique du greffon appelé réaction du greffon contre la leucémie (ou effet GvL pour graft versus leukemia). Cet effet repose sur des effecteurs immuns comme les cellules T ou NK capables d'éradiquer la maladie résiduelle ou de maintenir une veille immunitaire limitant le risque de rechute. Lorsqu'elle est utilisée en consolidation d'une première RC, l'allogreffe est associée à une survie globale de 50 % à 60 % suivant les études, et une survie sans rechute de l'ordre de 45 % à 55 % [6]. Les recommandations actuelles d'allogreffe en première ligne de traitement tiennent compte des résultats de la chimiothérapie seule, de la morbimortalité associée à la greffe et du type de greffon disponible [81].

L'autogreffe de la moelle osseuse est définie par La réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues [47]. La comparaison d'autogreffe de moelle versus chimiothérapie reste imparfaite, compte tenu de l'hétérogénéité des régimes. Cependant, la plus vaste étude testant l'autogreffe contre un entretien à doses intermédiaires de cytarabine montre un avantage pour l'autogreffe en termes de survie sans rechute (48 % avec autogreffe, 30 % avec chimiothérapie) [47,82].

CONCLUSION

La LAM est une hémopathie maligne qui représente 1 % des cancers et 80 % des leucémies aiguës de l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation. Les traitements actuels sont basés sur une polychimiothérapie (anthracyclines et cytarabine) et l'objectif est l'obtention d'une rémission complète dès la première phase du traitement (induction). Les stratégies de consolidation font appel à la chimiothérapie ainsi qu'à des programmes de greffe de cellules souches.

Dans notre contexte on utilise un protocole national de chimiothérapie (AML) qui a pour objectifs, d'obtenir un taux de rémission de 80% après la fin de la première phase du traitement, la réduction du taux de mortalité avant et pendant l'induction à moins de 10% et l'amélioration du taux de survie sans événement à 5 ans à 40%.

Dans cette étude, nous avons évalué le devenir de 80 patients traités selon le protocole AML (AML03 et AML11) entre 2009 et 2013, qu'on a réparti en groupes selon plusieurs facteurs (âge, sexe, hémogramme, classification FAB et le profil cytogénétique). Pour les patients traités par le protocole AML03, on a obtenu un taux de RC à 60% et un taux de survie sans événement à 20%. Après l'utilisation du protocole AML11, le taux de RC s'est amélioré à 75%. Ces taux sont proches de ceux obtenus par les nouveaux protocoles utilisés à Casablanca et aux pays de voisinage, mais sont en deçà par rapport à ceux de la littérature et de nos objectifs. Ainsi L'âge supérieur à 45 ans, un chiffre de GB > 50.000/ml, un type de LAM (5, 6) ont présenté un taux de rémission complète plus faible par rapport aux autres groupes.

Le faible taux de survie est dû à plusieurs facteurs : le retard de diagnostic, la carence en moyens de « supportive care », le retard de traitement dû à la manque de places et l'intensité de la chimiothérapie. Aussi, le traitement n'est pas adapté aux facteurs pronostiques, comme le profil cytogénétique qui n'est pas disponible au CHU Mohamed VI de Marrakech et qui n'a été réalisé que dans 37% de cas. Aussi, la biologie moléculaire est un outil à développer au CHU de Marrakech.

Une amélioration des résultats peut être obtenue par l'utilisation de la greffe de la moelle osseuse chez les patients à haut risque en première rémission complète.

ANNEXES

Annexe1 :

Fiche d'exploitation :

EVALUATION DU PROTOCOLE AML DE LA PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES DE L'ADULTE

Nom : Prénom : N° dossier : N° IP:
Sexe : âge :
Si adulte : Situation maritale : célibataire marié divorcé veuf
Si enfant : fratrie filles garçon
Inclus dans le protocole : oui non : si non raison
LAM (type) :
Niveau d'étude : primaire secondaire lycée université
Profession :
Niveau économique :
Couverture sociale :

ANTECEDENTS :

Personnels : oui non préciser
Familiaux : antécédents de cancer familial : oui non
Toxiques :
Exposition à une irradiation : oui non
Prise médicamenteuse particulière : oui non

Toxicité de ttt : site : grade :
Incidents infectieux : germes isolés
Durée de neutropénie fébrile :
Antibiotiques utilisés :
Myélogramme j15 : date : Richesse cellulaire : Méga blastes :
CAT : Myélogramme de j28 : richesse cl : Mega blastes
Reponse : RC Confirmée : (ex clinique normal ; myélogramme < 5% ; NFS normal)
RC probable : NFS normal ; myélogramme pauvre
RP (blastose < 20% sur myélogramme de j28)
Echec
Décès : date causes :

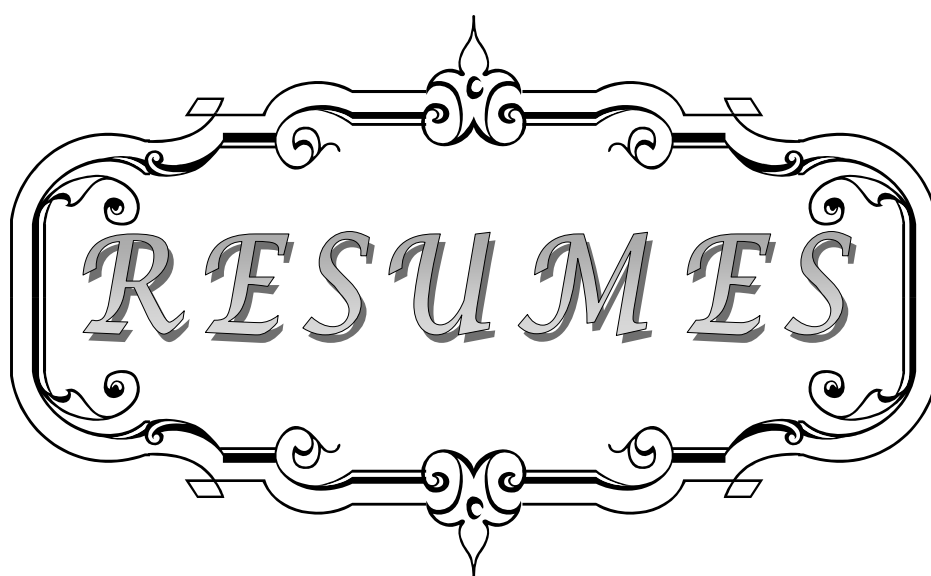
Deuxième induction : date : Numération :
Incidents infectieux :
Statut après 2e induction :

Consolidation 1

Clinique : poids : sc t
NFS : Hb PLQ GB
Myélogramme (dernier) : date : Richesse cel : Méga : blastes
BOM : oui non résultats :
Chimiothérapie : date : Drogues :
Prophylaxie méningée
Toxicité de ttt :
Sd infectieux : germes isolé :
Réponse : RC
ECHEC
DECES : OUI non causes :

Consolidation 2

Clinique : poids : sc :
NFS : Hb : PLQ GB :
Myélogramme (dernier) : date : Richesse cel : Méga : blastes :
Chimiothérapie : date : Drogues :
Prophylaxie méningée :
Toxicité de ttt :
Sd infectieux :
Réponse : RC
ECHEC
DECES : OUI non causes :



Résumé

D'importants progrès ont été réalisés ces 2 dernières décades dans le traitement de LAM mais ils restent modestes en particulier par rapport aux LAL. Le taux de rémission complète est environ de 85%, le taux de survie prolongée sans rechute à 5 ans est proche de 50%.

Dans le service d'hématologie et d'oncologie de CHU de Marrakech, on a commencé à traiter les patients présentant LAM en 2009, en utilisant le protocole (AML) comme traitement pour les patients âgés de moins de 60 ans. Notre étude rétrospective a porté sur 80 patients atteints d'une LAM de novo traités selon le protocole AML (AML03 et AML11) sur une période de 5ans (de 2009 à 2013). Parmi les 80 patients inclus, 70% ont un âge inférieur à 45 ans, 35% une anémie inférieure à 5g/dl, 23% une hyperleucocytose à plus de 100.000/ml, 37% un type de LAM (4,5, 6). Les caryotypes sont réalisés chez 37% de notre population. Quarante-six pour cent sont de bon pronostic, 27% de pronostic intermédiaire et 27% de mauvais pronostic. La t(8 ; 21) est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée, 27% des cas. Pour les patients traités par le protocole AML03, le taux de rémission complète est de 60% et le taux de survie sans événement est de 20%. Le taux de RC s'est amélioré à 75% après l'utilisation du protocole AML11. L'âge supérieur à 45 ans, un chiffre de GB>50.000/ml, un type de LAM (4,5, 6) ont présenté un taux de rémission complète plus faible par rapport aux autres groupes.

Nos résultats (surtout ceux du protocole AML03) sont en deçà de ceux de la littérature et de notre objectif. D'où l'intérêt de l'adaptation du traitement aux facteurs pronostiques en particulier le profil cytogénétique, réduire la toxicité de la chimiothérapie par une « supportive care » adéquate et la réalisation de la greffe de la moelle osseuse pour les cas qui nécessitent ce type de traitement.

Summary

Significant progress has been made over the past two decades in the treatment of AML but remain modest especially compared to ALL. The complete remission rate is about 85%, the survival rate of prolonged survival without relapse at 5 years close to 50%.

In the Service of Hematology and Oncology at University Hospital of Marrakech, the hospitalization of patients with AML was started in 2009, using the protocol (AML03) as a treatment for patients aged less than 60 years. Our retrospective study included 80 patients with de novo AML treated according to the protocol AML (AML03 and AML11) over a period of 5 years (2009–2013). Among the 80 patients included, 70% were less than 45 years, 35% had Hb<5g/dL, 23% had leukocytosis over 100000/ml and 37% a type of AML (4,5, 6). Karyotypes were performed in 37% of our population. 46% are good prognosis, 27% intermediate prognosis and 27% are poor prognosis. The t (8; 21) was the most common abnormality found, 27% of cases. For patients treated with protocol AML03, the complete remission (CR) rate is 60%, and event-free survival rate is 20%. CR rate improved to 75% after the use of protocol AML11. The above age 45 years, a number of GB> 50.000/ml, a type of AML (4,5, 6) had a complete remission rate lower compared to other groups.

Our results (especially those of patients treated with the protocol AML03) are below those of the literature and our goal. Hence, the importance of adapting the treatment to prognostic factors in particular cytogenetic profile, reduce the toxicity of chemotherapy by adequate supportive care and transplantation of the bone marrow for cases which require.

ملخص

قد أحرز تقدم كبير خلال العقدين الماضيين في معالجة الإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية لكن لا يزال متواضعا بالمقارنة مع الإبيضاض بالأورمة اللمفاوية. إن معدل الشفاء الكامل هو 85% ، معدل البقاء على قيد الحياة دون نكسة لمدة 5 سنوات هو 50%.

بدأت في قسم أمراض الدم والأورام بالمستشفى الجامعي بمراكش خدمة تطبيب المرضى المصابين بسرطان الدم النخاعي الحاد في عام 2009 وذلك باستخدام البروتوكول الوطني (AML03) كعلاج للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 60 سنة.

درسنا بصفة رجعية مسار 80 مصابا بالإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية عولجوا بالبروتوكول الوطني AML لمدة 5 سنوات (من 2009 إلى 2013). 70% من المرضى يقل عمرهم عن 45 سنة، 35% لديهم فقر الدم أقل من 5 غ/دل، 23% لديهم فرط في الكريات البيضاء أكثر من 100000/مل، 37% لديهم النوع [4,5,6] ، 37% لهم دراسة نووية. 27% لديهم مؤشر سيء، 46% مؤشر جيد و 27% مؤشر متوسط. t(8,21) تمثل النوع الأكثر شيوعا، 27% من الحالات. عند المرضى الذين عولجوا بالبروتوكول AML03 معدل الشفاء الكامل بعد الإستقراء هو 60% و معدل البقاء على قيد الحياة بدون نكسة هو 20%. وقد تحسن معدل الشفاء الكامل إلى 75% بعد استخدام بروتوكول AML11. معدل الشفاء الكامل منخفض عند المرضى الذين تفوق أعمارهم 45 سنة والذين لديهم فرط في الكريات البيضاء أكثر من 50.000/مل والمرضى الذين لديهم نوع [4,5,6]. النتائج التي حصلنا عليها(خصوصا نتائج المرضى الذين عولجوا بالبروتوكول AML03) كانت أقل من بعض الدراسات الأخرى ومن هدفنا. من هنا تأتي أهمية تكيف العلاج لعوامل الإنذار وبالخصوص الدراسة النووية، الحد من المضاعفات الجانبية للعلاج الكيميائي وإنجاز زرع النخاع العظمي عند الحالات التي تستوجب هذا النوع من العلاج.

BIBLIOGRAPHIES

1. **RE. Gale, H.Wheadon.**
Frequency of clonal remission in acute myeloid leukemia.
Lancet 1993 ; 341 p: 138–142.
2. **F. Huguet, C. Récher.**
Leucémies aiguës de l'adulte. EMC – AKOS (Traité de Médecine) 2012;7(3):1–9 [Article 4–0100].
3. **S. de Botton, P. Fenaux, B. Quesnel.**
Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes. Réanimation 2002 ;11 : 306–16.
4. **Anonyme.**
Molecular prognostic factors in cytogenetically normal acute myeloid leukemia.
Expert Rev Hematol. 2012 October ; 5(5): 547–558. doi:10.1586/ehm.12.45.
5. **Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B.**
Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29(5):487–494. [PubMed: 21220605].
6. **T. Prebet, A. Etienne, N. Vey.**
Prise en charge thérapeutique des leucémies aiguës myéloïdes. EMC – Hématologie 2012;7(1):1–17 [Article 13–018–G–50].
7. **Thierry Leblanc, André Baruchel, Bernard Girier, Marie–Françoise Auclerc, Gérard Schaison.**
Leucémies aiguës myéloblastiques. EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses 1995:1–0 [Article 4–080–E–10].
8. **Leverger, G. Shaison.**
Leucémies aiguës myéloblastiques. Hématologie pédiatrique. Flammarion. Edition 1995.p :330–336.
9. **Frédéric Bauduer.**
Aspects cliniques des leucémies aiguës. EMC – Hématologie 2002:1–8 [Article 13–018–G–10].
10. **Harousseau JL.**
Descrizione clinica delle leucemie acute. In: R ed Zittoun (Ed.) Emopatie maligne. Rome : Antonio Delfino: 1991; 110–125.

11. **Liesner RJ, Goldstone AH.**
ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. Br Med J 1997 ; 314 : 733–743.
12. **Wiernik PH.**
Acute leukemia in adults. In: VT De Vita, S Hellman, SA eds Rosenberg (Ed.) Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott: 1989; 1809–1835.
13. **N. Sepp, T. Radasiewicz, CJ. Meijer, et al.**
Specific skin manifestation in acute leukemia with monocytic differentiation. Cancer 1993; 71 p: 124–132.
14. **Holmes R, Keating MJ, Cork A, Broach Y, Trujillo J, Dalton WT Jr , et al.**
A unique pattern of central system leukemia in acute myelomonocytic leukemia associated with inv (16)(p13 q22). Blood 1985 ; 65 : 1071–1078.
15. **Baer MR.**
Management of unusual presentations of acute leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1993 ; 7 : 275–292.
16. **Miller KB.**
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.
17. **D.AG Galton, H.R. Granlick, C. Sultan.**
Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes, Br. J. Haematol. 51 (1982) p :189–199.
18. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller–Hermelink HK, Vardiman J, et al.**
World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835–3849.
19. **Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin G , et al.**
The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. Blood 2000 ; 96 : 870–877.
20. **D. Catovsky, E. Matutes.**
The classification of acute leukemia. Leukemia 1992, 6 :1–6.

21. **D. Nguyen, W. Lawrence. MD. Diamond, C. Raul C.**
Flow Cytometry in Hematopathology. 2003 Humana Press Inc, p ; 188 – 192.
22. **Grimwade D.**
The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2001 ; 14 : 497–529 [crossref].
23. **C. Callens, R. Ben Abdelali, E. Macintyre.**
Application à l'hématologie maligne des techniques de biologie moléculaire. EMC – Hématologie 2012;7(2):1–16 [Article 13-000-K-30].
24. **JM. Bennett, D. Catovsky, M.T Daniel, et al.**
Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French American British Cooperative Group. Ann Intern Med, 1985, 103 :626–6
25. **C. Preudhomme, L. Llopis, N. Boissel.**
Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës. EMC – Hématologie 2012;7(1):1–17 [Article 13-018-G-05].
26. **JW. Vardiman, NL. Harris, RD. Brunning.**
The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100: 2292–2302.
27. **Nucifora G., Rowley J.D.**
The AML1 and ETO genes in acute myeloid leukemia with a t(8;21) Leuk Lymphoma 1994; 14 : 353–362 [cross-ref].
28. **Hayashi Y.**
The molecular genetics of recurring chromosome abnormalities in acute myeloid leukemia Semin Hematol 2000 ; 37 : 368–380 [cross-ref]
29. **Chomienne C., Ballerini P., Balitrand N., Daniel M.T., Fenaux P., Castaigne S. , et al.**
All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemias. II. In vitro studies: structure–function relationship Blood 1990 ; 76 : 1710–1717.
30. **Caligiuri M.A., Strout M.P., Lawrence D., Arthur D.C., Baer M.R., Yu F. , et al.**
Rearrangement of ALL1 (MLL) in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics Cancer Res 1998 ; 58 : 55–59

31. **Valensi F.**
Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-018-G-05, 2003.
32. **hematologie-dz.**
Leucémie aigue myéloblastique de l'adulte expérience casablancaise.
Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique CHU Ibn Rochd Casablanca.
<www.hematologie-dz.com/download/cong3_10.pdf>.
33. **Xiao-Qian Xu, Jian-Min Wang, Shu-Qing Lü, Li Chen, Jian-Min Yang, Wei-Ping Zhang, et al.**
Clinical and biological characteristics of adult biphenotypic acute leukemia in comparison with that of acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a case series of a Chinese population. *haematologica* | 2009; 94(7)
34. **JL Harousseau, M Leporrier.**
Aspects cliniques et thérapeutiques des leucémies aiguës. EMC – Hématologie 1991:1-0 [Article 13-015-A-20].
35. **Colita A, Belharbi A.**
Prognostic factors and treatment effects on survival in acute myeloid leukemia of M6 subtype: a retrospective study of 54 cases. *Annales Oncol* 2001 ;12(4) :451-5.
36. **A. Françoise Valensi.**
Classification des leucémies aiguës nouvelles propositions de l'OMS. *Revue Française des Laboratoires*, juin 2002, N° 344 , p : 19-24.
37. **Hakon Reikvam, Kimberley Joanne Hatfield, Astrid Olsnes Kittang, Randi Hovland, and Øystein Bruserud.**
Acute Myeloid Leukemia with the t(8;21) Translocation: Clinical Consequences and Biological Implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* Volume 2011, Article ID 104631, 23 pages doi:10.1155/2011/104631.
38. **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 : 2322-2333
39. **RJ. Mayer, RB. Davis, CA. Shiffer.**
Intensive post remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl Med* 1994; 331(14):896-903.

40. **RA. Zittoun, F. Mandelli, R. Willemze.**
Autologous or allogenic bonemarrow transplant ation compared with intensive chemotherapy in acute myeloid 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): 217–223.
41. **JK. Weick, JK. Kopecky, FR. Appelbaum.**
A randomizd investigation of high dose versus standard dose cytosine arabinoside with daunorubicine in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a southwest oncology group study. Blood 1996; 88 (8): 2841–2851.
42. **R. Aplenc, TA. Alonzo, RB. Gerbing et al.**
Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: A report from the Children's oncology. Group. Blood 2006;108:74–80.
43. **PREISLER HD, ANDERSON K, RAI K , et al.**
The frequency of long term remission in patients with acute myelogenous leukaemia treated with conventional maintenance chemotherapy : a study of 760 patients with a minimal followup time of 6 years. Br. J. Haematol. 1989 ; 71 : 189–194 [crossref]
44. **Etienne A., Esterni B., Charbonnier A., Mozziconacci M.J., Arnoulet C., Coso D. , et al.**
Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia Cancer 2007 ; 109 : 1376–1383 [cross-ref]
45. **Shipley J.L., Butera J.N.**
Acute myelogenous leukemia Exp. Hematol. 2009 ; 37 : 649–658 [cross-ref]
46. **HUG V, KEATING M, MacCREDIE K , et al.**
Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with a high leukocyte count. Cancer 1983 ; 52 : 773–779 [crossref].
47. **Anne-Marie Stoppa, Norbert Vey, Reda Bouabdallah, Catherine Faucher, Régis Costello, Diane Coso,et al.**
Pronostic et traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. EMC – Hématologie 2002:1–13 [Article 13-018-G-50].
48. **Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH.**
Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. J Clin Oncol 1987 ; 5 : 1364–1372

49. **Harousseau JL, Cahn JY, 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 leucémies aiguës myéloblastiques (GOELAM). Blood 1997 ; 90 : 2978–2986
50. **Löwenberg B.**
Treatment of the elderly patient with acute myeloid leukaemia Baillieres Clin Haematol 1996 ; 9 : 147–159
51. **L. Lodé, H. Avet-Loiseau.**
Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes. EMC – Hématologie 2007:1–13 [Article 13-000-K-10].
52. **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 : 1491–1498
53. **Appelbaum F.R., Rowe J.M., Radich J., Dick J.E.**
Acute myeloid leukemia. Hematology 2001 : 62–86 [crossref]
54. **Lowenberg B., Downing J.R., Burnett A.**
Medical progress: acute myeloid leukemia. N Engl J M 1999 ; 341 : 1051–1062 [crossref].
55. **Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al.**
Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: A survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol. 2004; 22:3741–3750. [PubMed: 15289486]
56. **Frankfurt O, Tallman MS.**
Strategies for the treatment of acute promyelocytic leukemia. J Natl Compr Canc Netw. 2006; 4:37–50. [PubMed: 16403403]
57. **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 : 1491–1498
58. **Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A , 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 : 4075–4083

59. **B. Lowenberg, JR. Downing, A. Burnett.**
Acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;341:1051-1062.
60. **Mrozek K, Heinonen K, Bloomfield CD.**
Prognostic value of cytogenetic findings in adults with acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2000; 72:261-271. [PubMed: 11185980]
61. **Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al.**
Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: Results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Blood. 2002; 100:4325-4336. [PubMed: 12393746]
62. **Mrozek K, Heerema NA, Bloomfield CD.**
Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev. 2004; 18:115-136. [PubMed: 15010150]
63. **Krzysztof Mrózek, M.D., Ph. D.** Acute Myeloid Leukemia with a Complex Karyotype. Semin Oncol. 2008 August ; 35(4): 365-377.
64. **C Harrison, A Moorman, R Hills et al.**
Cytogenetics of childhood AML from UK Medical Research Council Treatment Trials, AML10 12. Blood 2003;102.
65. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.**
The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. Blood. 1998; 92:2322-2333. [PubMed: 9746770]
66. **Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al.**
The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): Analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 2001; 98:1312-1320. [PubMed: 11520776]
67. **Stark B, Jeison M, Gabay LG, et al.**
Classical and molecular cytogenetic abnormalities and outcome of childhood acute myeloid leukaemia: Report from a referral centre in Israel. Br J Haematol. 2004; 126:320-337. [PubMed: 15257704]
68. **Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, et al.**
Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: Results from AMLSG trial AML HD98-B. Blood. 2006; 108:3280-3288. [PubMed: 16840728]

69. **van der Holt B, Breems DA, Beverloo HB, et al.**
Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: Results from a prospective clinical trial. Br J Haematol. 2007; 136:96–105. [PubMed: 17129222]
70. **D. Grimwade, H. Walker, G. Harrison et al.**
The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): Analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood 2001;98:1312–1320.
71. **Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T , et al.**
Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML cooperative group. Blood 1999; 93 : 4116–4124
72. **Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, Rees JK, Wheatley K, Gray RG , et al.**
Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). Adult and childhood leukaemia working parties of the medical research council. Blood 1997 ; 89 : 2311–2318
73. **Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R , et al.**
Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian leukemia study group. Blood 1990 ; 75 : 27–32
74. **Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM.**
Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian leukemia study group. Leuk Lymph 1998 ; 28 : 315–327
75. **De Witte T, Suci S, Zittoun R, Resgotti L, Liso V, Willemze R, et al.**
The impact of anthracyclines on feasibility of subsequent autologous or allogeneic transplantation and induced marrow toxicity: interim results of EORTC–GIMEMA AML10 trial. Bone Marrow Transplant 2001 ; 27 (suppl 1) :
76. **Hematotunisie.**
Traitement de la Leucémie aigüe Myéloïde de l'Adulte (LAM3 exclue) : proposition d'un consensus national. L. Torjemane, H. Ben Neji, H. Belaaj, Y. Ben Youssef.
11ème Journées Nationales d'Hématologie
27 Septembre 2013.
 [<www.hematotunisie.org/fr/conf_2013/proposition-d-un-consensus-national.pdf>](http://www.hematotunisie.org/fr/conf_2013/proposition-d-un-consensus-national.pdf)

77. **Luca Maurillo, Francesco Buccisano, Maria Ilaria Del Principe, Chiara Sarlo, Luigi Di Caprio, Concetta Ditto et al.**
Treatment of Acute Myeloid Leukemia with 20–30% Bone Marrow Blasts. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013, 5(1): e2013032. <www.mjhid.org/article/view/11532>
78. **Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, et al.**
The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML 14 trial. *Br J Haematol* 2009; 145:318–332.
79. **Marysia Hengeveld , Stefan Suciu , Matthias Karrasch ,Giorgina Specchia ,Jean-Pierre Marie , Petra Muus & Maria C et al.**
Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukaemia aged between 46 and 60 years: final results of the randomized phase III study (AML 8B) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *Ann Hematol* (2012) 91:825–835
80. **Hamadani M., Awan F.T., Copelan E.A.**
Hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 ; 14 : 556–567 [cross-ref]
81. **Koreth J., Schlenk R., Kopecky K.J., Honda S., Sierra J., Djulbegovic B.J. , et al.**
Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials *JAMA* 2009 ; 301 : 2349–2361 [cross-ref]
82. **Zittoun RA, 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 : 217–223 [crossref]

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال

بإذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح

والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنى، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي ،

نقية مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم : 46

سنة 2014

تقييم معالجة الإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية للبالغ بالبروتوكول الوطني AML

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 25 / 06 / 2014

من طرف

السيد محمد الجاحدي

المزداد في 08 ماي 1988 بالشماعية

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الإبيضاض الحاد بالأورمة النقوية - البروتوكول الوطني AML -
شفاء كامل - زرع النخاع العظمي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

م. صبيحي

أستاذ في طب الأطفال

السيد

ل. مهمل

أستاذ في أمراض الدم

السيدة

ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

السيدة

ج. الحودزي

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

السيدة

م. زحلان

أستاذة مبرزة في الطب الباطني