

Année : 2023

Thèse N°: 56

LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE : Aspects hématologiques

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Ikram KADHI
Née le 01 Mai 1998 à Casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Leucémie aiguë promyélocytaire; Physiopathologie;
Diagnostic; Traitement.

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Hafid ZAHID

Professeur d'Hématologie Biologique

Présidente

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّبْحَانَكَ يَا أَعْلَمُ النَّاسِ
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْعَالَمِينَ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

PV Rabat

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

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

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

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

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Nerologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERREGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV

Pr BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*
Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Faciale
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Psychiatrie
Médecine des Urgences et des
Traumatologie-Orthopédie
Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-ptisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR



Dédicaces



A ceux qui comptent le plus pour moi,
Ceux qui ont constamment cru en moi,
Ceux qui ont toujours su me soutenir et m'encourager.

Je dédie cette thèse à :

**A mon adorable maman,
*BOUMEDIANE Mina***

Ma véritable source d'amour et d'inspiration,
Si Dieu a placé le ciel sous les pieds des mères,
cela n'est pas sans raison.

Douce, honnête, affable : vous êtes pour moi le symbole
de la bonté par excellence, la référence en matière de douceur
et le modèle de dévouement qui n'a jamais cessé
de me soutenir et de prier pour moi.

Je veux que tu saches, chère maman, que tes prières
et tes bénédictions m'ont été d'un grand soutien pendant mes études.

Nullle dédicace ne sera assez éloquente pour vous exprimer
ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous avez consentis.

Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité,
de l'optimisme et de la confiance en soi face aux défis de la vie.

Que Dieu, le Tout-Puissant, te préserve et t'accorde santé,
longue vie et grand bonheur.

**A papa chéri,
*KADHI Mohamed***

A u plus tendre des papas,

Mon école de discipline, de persévérance et de dévouement.

Permettez-moi de vous exprimer tout mon amour, mon profond
attachement et ma plus grande considération.

Je suis énormément fière d'être votre petite fille et de parvenir enfin
à réaliser ce que vous avez tant espéré et attendu de moi.

Vous n'avez jamais cessé de déployer tous vos efforts pour subvenir
à nos besoins, nous motiver et nous faire progresser sur la bonne voie.

Ta grande patience, ta gentillesse, tous tes précieux conseils
et ta confiance en moi ont été déterminants dans ma réussite.

Cher Papa, je te prie de trouver dans ce modeste travail,
le fruit de tes sacrifices et l'expression de ma sincère affection
et de ma vive reconnaissance.

Que Dieu te préserve, t'accorde santé, bonheur,
paix de l'esprit et te protège de tout mal.

A la plus belle sœur au monde,

KADHI Hajar

Qui incarne, défend et nous transmet les belles valeurs de la famille,
du partage et de la générosité.

Je me considère très chanceuse que tu sois toujours
là pour moi et d'avoir cru en moi.

Merci d'être la sœur que tu es, la sœur présente et protectrice
qui m'a toujours conseillée et qui, grâce à elle, j'ai pu devenir
la personne que je suis aujourd'hui.

Merci d'être toujours à mes côtés, à me soutenir dans
tous les moments difficiles.

Ta présence rend ma vie plus lumineuse.

Je te souhaite tout le bonheur du monde et je te dédie
ce travail en témoignage des liens de sang qui nous unissent.

Que Dieu te paye pour tous tes bienfaits.

Je t'aime.

**A mon futur architecte,
*KADHI Yahya***

Mon très cher frère et partenaire du quotidien,
L'affection et l'amour fraternel que tu m'as témoigné
m'ont soutenu tout au long de ma carrière.

Je ne peux transcrire dans ces lignes tous mes
sentiments d'amour et de tendresse à ton égard.

Que dieu te comble de bonheur, de santé, de succès
et de prospérité dans ta vie, t'aide à réaliser tous tes rêves
et te protège.

Et puisse nos liens fraternels se consolider
et se pérenniser encore plus.

A mes nièces *Nuur* et *Amira*

Maria GARCIA KADHI,

A voir des nièces est le plus beau cadeau qu'une sœur
puisse vous offrir.

Votre enthousiasme, vos sourires,
vos yeux brillants sont incomparables.

Vous avez apporté tant de joie et de bonheur à notre famille.

Que Dieu Tout-puissant vous protège et vous garde.

Je vous aime fort.

A mon beau-frère *Fernando*

GARCIA RODRIGUEZ,

Tu as toujours été extraordinairement gentil et serviable.

J'espère que tu trouveras dans ce travail le témoignage de mes
sentiments les plus profonds et mes vœux de bonheur et de réussite pour
toi et pour toute ton aimable famille.

A mes grands-parents maternels,

Que dieu vous protège.

A la mémoire de mes grands-parents paternels,

Que Dieu vous accueille dans son paradis
et dans son infinie miséricorde.

A tous mes oncles et tantes et à tous mes cousins et cousines.

Je vous exprime à travers cette modeste dédicace
toute mon affection et mon respect.

Veillez trouver le témoignage de mes très sincères
sentiments et mes vœux de santé et de bonheur.

Que Dieu vous garde et vous apporte prospérité et bonheur.

A tous mes amis,

Je suis très reconnaissante pour votre soutien,
votre réconfort et vos encouragements dans mes nombreux
moments de stress.

Votre amitié fait de ma vie une expérience merveilleuse.

Je ne peux pas citer tous vos noms ici, mais sachez
que vous êtes et serez toujours dans mon esprit.

Je m'estime très chanceuse et privilégiée de vous avoir rencontrés.

Nous avons encore beaucoup de choses à accomplir ensemble.



Remerciements



A notre maître et Présidente de thèse
MME BENKIRANE SOUAD
Professeur d´Hématologie Biologique

Chère Professeur, je vous remercie d'avoir bien voulu consacrer de votre temps pour présider mon jury de thèse et juger mon travail à l'aune de votre expertise.

Je tiens à saluer votre engagement et votre passion professionnelle ainsi que la richesse de votre enseignement.

Veillez trouver ici, le témoignage de ma haute reconnaissance et mon total respect.

A notre maître et rapporteur de thèse
Mr AZLARAB MASRAR
Professeur d´Hématologie Biologique

En acceptant de me confier ce travail, vous m'avez fait
un grand honneur.

Je vous remercie pour votre attitude patiente, votre disponibilité,
et vos précieux conseils lors de la réalisation de ce travail.

J´ai bénéficié, au cours de mes études, de votre enseignement
clair et précis. C'est une grande fierté pour moi d'avoir appris
à vos côtés. Les qualités professionnelles et humaines
dont vous faites preuve me servent d'exemple.

J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
et de tout mon respect.

A Notre maître et juge de thèse

Mr JEAIDI ANASS

Professeur d´Hématologie Biologique

C'est un grand privilège pour moi, de vous voir accepter
de juger mon travail.

Vous êtes un exemple de compétence et de professionnalisme.

Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer ma sincère
gratitude, et mon profond respect.

A Notre maître et juge de thèse

Mr ZAHID HAFID

Professeur d´Hématologie Biologique

Vous me faites l'immense honneur d'accepter de juger ce travail.

Votre présence est l'occasion pour nous d'exprimer notre admiration pour votre grande expérience professionnelle et votre généreuse sympathie.

Veillez accepter, professeur, l'expression de ma grande admiration et de mon sincère respect.



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

6-MP	: 6-mercaptopurine
ADN	: Acide désoxyribonucléique
Ara-C	: Cytosine arabinoside ou Cytarabine
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
FLT3	: fms-like tyrosine kinase 3
FO	: Fond d'œil
GB	: Globule blanc
GR	: Globule rouge
hTERT	: Transcriptase inverse de la télomérase
IL	: Interleukine
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
JNK	: c-Jun N-terminal kinases
LA	: Leucémie aiguë
LAL	: Leucémie aiguë lymphoïde
LAM	: Leucémie aiguë myéloïde
LAP	: Leucémie aiguë promyélocytaire
LCR	: liquide céphalo-rachidien
LDH	: Lactates déshydrogénases
MLL	: Mixed-Lineage Leukemia
MO	: Moelle osseuse
MRD	: Maladie résiduelle minimale
MTX	: Méthotrexate
NFS	: Numération formule sanguine
PCR	: Réaction en chaîne de la polymérase
PO	: Per os
RARA	: Récepteur de l'acide rétinoïque alpha

RC	: Rémission complète
RT-PCR	: Transcriptase inverse et réaction en chaîne de la polymérase
SNC	: Système nerveux central
TCA	: Temps de céphaline activée
TDM	: Tomodensitométrie
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
TP	: Temps de prothrombine
tPA	: Activateur tissulaire du plasminogène



Liste des illustrations



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des deux variantes de LAP.....	41
Tableau 2 : Les 9 catégories de LAM selon la classification FAB avec leur fréquence relative	48
Tableau 3 : Stratification du risque de la LAP.	54
Tableau 4 : Schéma de consolidation des patients à risque faible/intermédiaire.....	55
Tableau 5 : Protocole d'induction de la LAP.	57
Tableau 6 : Complications du traitement de la LAP.	64

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Principales stations dans l'histoire de la LAP	4
Figure 2: Localisation de l'hématopoïèse au cours de la vie	8
Figure 3: Modèle simplifié de l'hématopoïèse	11
Figure 4: Translocations chromosomiques dans les LAP	15
Figure 5: t(15 ;17) ; PML-RARA.	16
Figure 6: Pathogénèse moléculaire de la LAP	17
Figure 7: Les variantes moléculaires de la LAP	18
Figure 8: Schéma représentatif de la physiopathologie de la LAP	19
Figure 10 : Pathogénie de la CIVD chez les patients atteints de LAP	21
Figure 11 : Splénomégalie (flèches jaunes) visible au scanner chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique.....	25
Figure 12 : Leucémie cutanée (disséminée).	27
Figure 13 : Hypertrophie gingival.....	28
Figure 14 : Promyélocyte dans le frottis de sang périphérique.....	31
Figure 14 : Promyélocytes dans une aspiration de MO chez un patient atteint de LAP récemment diagnostiquée.....	32
Figure 16 : LAP typique ou hypergranulaire (M3).	33
Figure 17 : LAP hypogranulaire ou microgranulaire (M3v).	34
Figure 18 : L'explosion hypergranulaire de la LAP.	35
Figure 18 : L'explosion hypogranulaire de la LAP	36
Figure 20 : Détection par FISH de PML-RARa chez le patient au diagnostic de la LAP.....	39
Figure 21 : Caryotype d'un patient atteint de la LAP.	40
Figure 22 : LAM M5 - Leucémie aiguë monoblastique.....	43
Figure 23 La classification OMS des LAM (actualisée en 2022).....	51



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	5
I. PHYSIOPATHOLOGIE	8
A. Physiologie de l'hématopoïèse.....	8
B. La Leucémogenèse	12
C. Physiopathologie de la LAP.....	14
D. Physiopathologie de la coagulopathie fatale dans la LAP	20
II. DIAGNOSTIC	23
A. Présentation Clinique.....	23
1. Le Syndrome d'insuffisance médullaire.....	23
A. Le Syndrome anémique	23
B. Le Syndrome hémorragique	24
C. Le Syndrome infectieux	24
2. Le Syndrome tumoral.....	24
A. Le Syndrome tumoral lymphoïde.....	24
B. Le Syndrome tumoral non lymphoïde.....	26
B.1 La Localisation neuroméningée	26
B.2 L'atteinte osseuse.....	26
B.3 Les Manifestations cutanéomuqueuses :.....	27
B.4 L'atteinte gonadique :.....	29
B.5 Autres atteintes :	29
C. Le Syndrome De Leucostase Ou D'hyperviscosité	29
B. Diagnostic Positif	30
1. Diagnostic morphologique (Sang Périphérique Et MO).....	30
2. Immunohistochimie	35
3. Cytogénétique et biologie moléculaire	36
C. Diagnostic différentiel	42
1. Les Autres types de la, notamment la la monocyttaire/monoblastique.	42
2.L'anémie aplasique.....	43
3. Le Syndrome myélodysplasique	44
4. Maladie de still a l'âge adulte.....	44
5. Certaines infections virales telle la mononucléose	45
6. Carence en acide folique	45
7. Les coagulopathies d'autres causes.....	45

D. Le Bilan d'extension.....	45
1. Radiographie du thorax	45
2. Echographie abdominale	45
3. Etude du LCR.....	45
5. Immunophénotypage des blastes.....	46
6. Caryotype des blastes.....	46
7. Biologie Moléculaire.....	46
E. Le Bilan de retentissement	46
1. Bilan d'hémostase.....	46
2. Bilan métabolique :.....	46
3. Bilan microbiologique :.....	47
F. Classifications.....	47
1. La Classification FAB des LAP.....	47
2. La Classification OMS des LAP.....	48
III. ATTITUDE THERAPEUTIQUE	53
A. Evaluation initiale et stratification du risque	53
B. Les Schémas thérapeutiques	54
1. LAP A risque faible/intermédiaire :	54
2. LAP A haut risque	56
3. Le traitement d'entretien	58
C. Evaluation de la réponse au schéma thérapeutique	59
1. Phase D'induction.....	59
2. Phase De Consolidation	59
D. Suivi	60
1. Les Complications A Craindre Au Cours Du Traitement	60
A. La CIVD	60
B. Le Syndrome De Différenciation.....	61
C. L'hypertension Intracrânienne Idiopathique	63
2. La Rechute	65
3. Facteurs Pronostiques	67

CONCLUSION	68
RESUMES	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74



I ntroduction



La LAP est un sous-type unique de LAM, se caractérisant par l'accumulation de promyélocytes néoplasiques dans la MO et/ou le sang périphérique.

La pathologie est caractérisée par une translocation chromosomique impliquant le gène du RARA et se démarque des autres formes de LAM par sa réactivité à l'ATRA.

Historiquement, la LAP a été décrite comme entité distincte pour la première fois en 1957 par un chercheur suédois nommé Hillestad ; il a rapporté le cas de trois patients qui ont eu une évolution rapidement fatale en quelques semaines uniquement, avec un tableau de GB dominé par les promyélocytes et une forte tendance aux hémorragies.¹

Des caractéristiques plus détaillées de la LAP ont été décrites par Bernard et al. en 1959, et la grave diastase hémorragique a été décrite comme étant une CIVD ou une hyperfibrinolyse.²

Sur le plan épidémiologique, la LAP, qui est un sous-type distinct de la LAM, représente 10 à 15 % des LAM de l'adulte³ et environ 5 à 10 % des LAM en pédiatrie.⁴

La maladie peut survenir à tout âge, mais les patients sont majoritairement des adultes ou des personnes d'âge moyen.⁵

Les enfants plus âgés et les adolescents représentent le principal groupe à risque pour la LAP pédiatrique.

La preuve biologique de la CIVD est établie chez 70 à 80 % des patients au moment du diagnostic ou peu après.

Les phénomènes hémorragiques contribuent à une surmortalité de 10 à 15 % au cours de la chimiothérapie d'induction.

Morphologiquement, elle est identifiée comme LAM-M3 selon la classification FAB.⁶

Sur le plan cytogénétique, la LAP est caractérisée par une translocation réciproque équilibrée aberrante, t (15 ;17) (q22, q12) ; PML-RARA.

Elle constitue actuellement l'une des formes de leucémie les plus curables, avec un taux de survie à 12 ans estimable à approximativement 70 %.

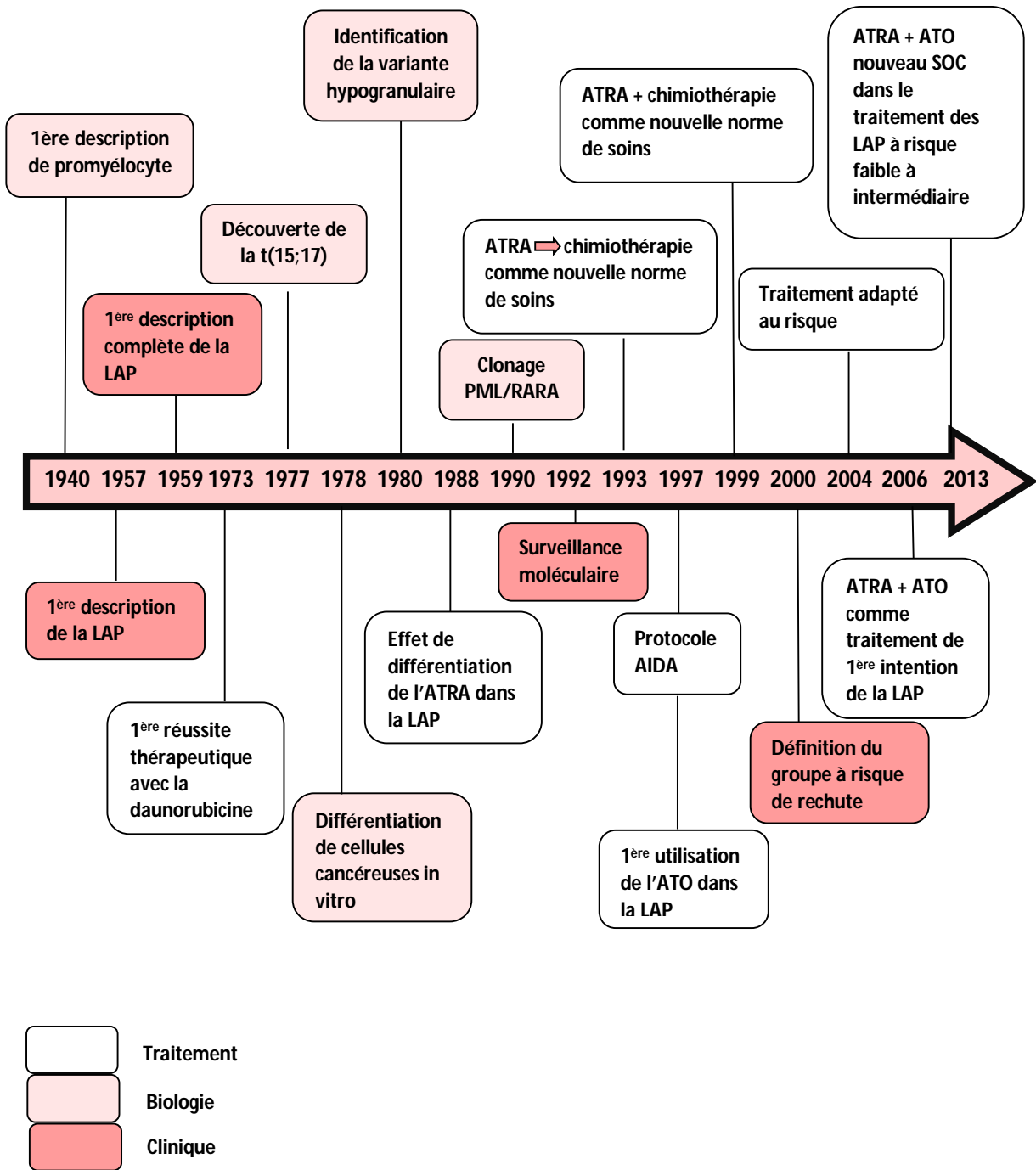


Figure 1: Principales stations dans l'histoire de la LAP



Objectifs



Notre travail vise comme objectif principal une étude méticuleuse de la LAP dans sa globalité en mettant sous la loupe son aspect hématologique ; ainsi, les objectifs spécifiques sont comme suit :

- Clarifier les différents éléments intriqués dans la formation de la LAP.
- Etudier l'évolution et l'actualisation de la définition du tableau clinique et biologique de la LAP, et de la nécessité de le reconnaître en urgence.
- Rapporter l'apport des différentes classifications de la LAP.
- Décrire la nécessité de l'instauration d'un traitement adéquat en urgence, et la place de la surveillance étroite en pré per et post thérapeutique.



Physiopathologie



I. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Physiologie de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est un phénomène physiologique qui assure la production continue et contrôlée des cellules sanguines.

Si pendant la vie fœtale, l'hématopoïèse démarre au niveau du sac vitellin, et est suivie d'une phase dans le foie et la rate ; après la naissance puis tout au long de l'âge adulte, l'hématopoïèse a lieu au niveau de la MO.

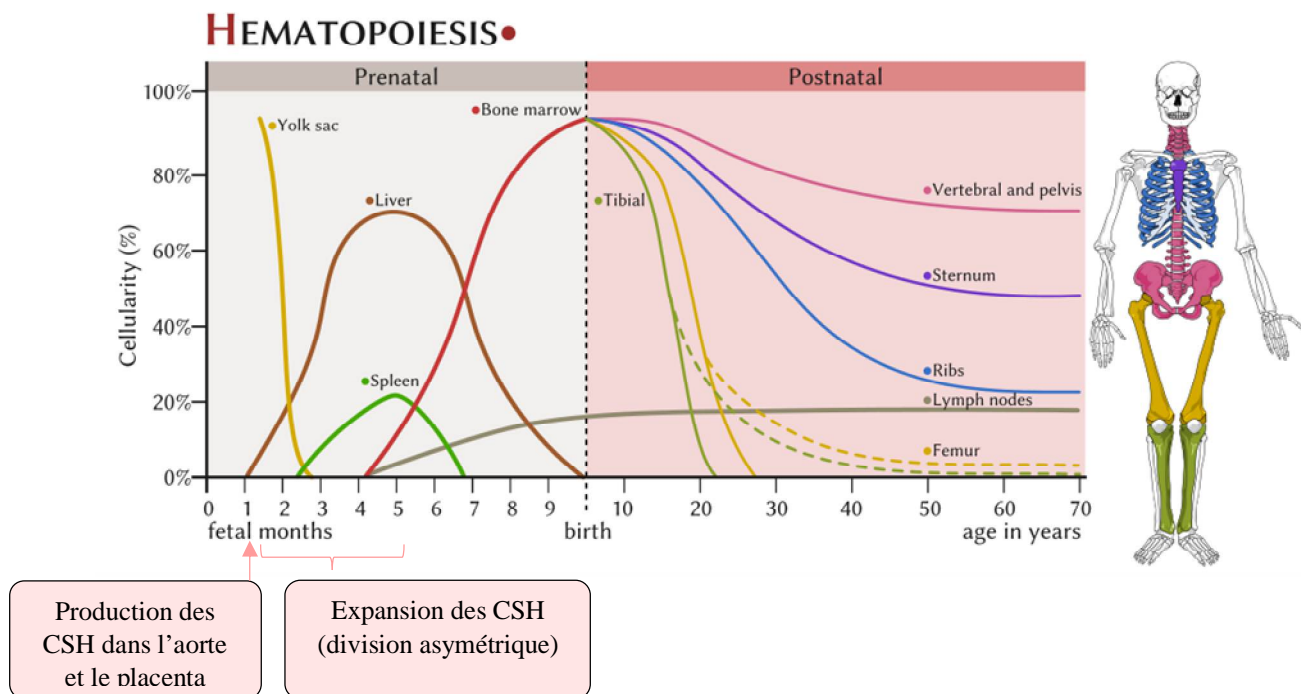


Figure 2: Localisation de l'hématopoïèse au cours de la vie

Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os possèdent une activité hématopoïétique. Au fur et à mesure des années, la moelle des os longs est progressivement substituée par du tissu graisseux. Chez l'adulte, seuls les os du crâne, du bassin, des vertèbres, des côtes, du sternum et du fémur proximal ont la capacité de produire des cellules sanguines.⁸

Les cellules sanguines matures sont toutes dérivées d'un même type de cellules dites "cellules souches hématopoïétiques".

L'hématopoïèse se divise en deux branches : la lymphopoïèse, portant sur les cellules lymphoïdes ou lymphocytes, et la myélopoïèse, portant sur la production des cellules myéloïdes, dont les GR, les polymorphonucléaires, les monocytes et les plaquettes. Et c'est cette dernière branche qui est atteinte dans la LAM et donc dans la LAP.

La répartition des cellules de l'hématopoïèse se fait en 4 compartiments et leur évolution se déroule en cascade.⁸

➤ **Cellules souches pluripotentes** :⁹ caractérisées par :

- Un pouvoir d'auto-renouvellement qui maintient le pool de CSH tout au cours de la vie.
- La multipotence, qui les rend capables de produire différents types de cellules hématopoïétiques.
- La capacité à se différencier, qui les habilite à s'intégrer dans une lignée hématopoïétique.

➤ **Les progéniteurs :**

Il s'agit de cellules ayant le pouvoir de proliférer sans auto-renouvellement et également de se différencier ; elles sont en général déterminées et sont déjà engagées dans une seule lignée cellulaire.

Elles présentent la particularité de subir de nombreuses divisions depuis la cellule souche qui leur a donné naissance aux cellules différenciées ; et de subir une différenciation progressive, qui permettra à une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en une cellule de lignée lymphoïde ou myéloïde.

➤ **Précurseurs :**

Ce sont des cellules déjà repérables morphologiquement, elles correspondent à des cellules en cours de maturation avant de passer dans la circulation sanguine.

➤ **Les cellules matures :**

Cellules terminales, matures et fonctionnelles.

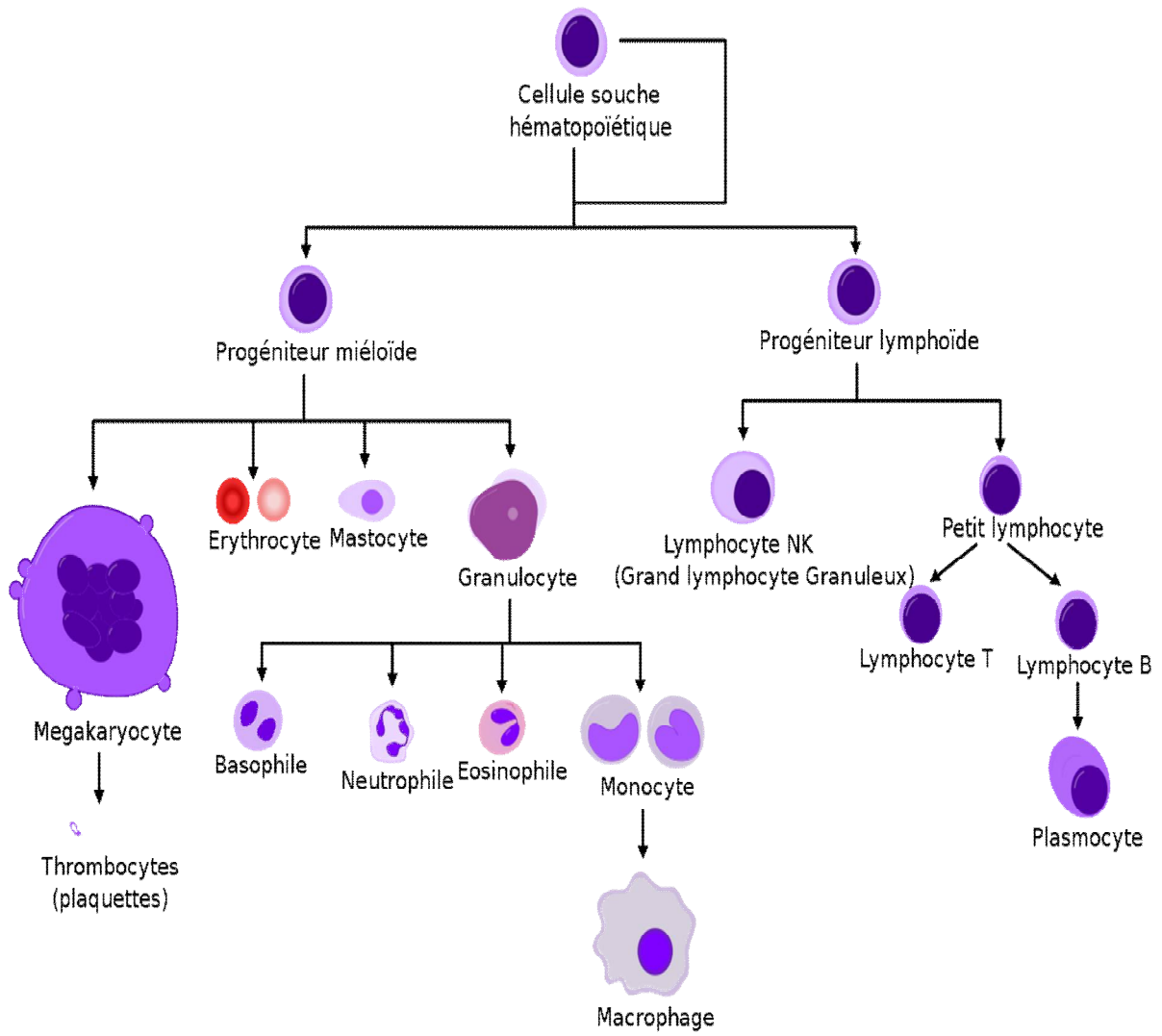


Figure 3: Modèle simplifié de l'hématopoïèse¹⁰

B. La leucémogénèse

Dans les cas de LA, on assiste à une transformation maligne d'une cellule qui a perdu sa capacité à se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, se multipliant de manière indéfinie donnant ainsi naissance à un clone leucémique, accompagnée d'un blocage de la différenciation cellulaire, provoquant une accumulation de cellules blastiques dans la MO et aboutissant à une défaillance de l'hématopoïèse normale ; ce qui explique les manifestations cliniques révélatrices de cette hémopathie.

La leucémisation peut se produire à tout stade de l'hématopoïèse : des CSH aux précurseurs déjà engagés dans une lignée. Indépendamment du stade auquel la leucémisation se produit, une prolifération de cellules monomorphes survient.

La leucémie se développe généralement dans la MO, mais elle peut aussi s'étendre au sang (expliquant ainsi la présence de blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, SNC...), ce qui est à l'origine du syndrome tumoral.

L'accumulation de cellules leucémiques n'est pas seulement due à une prolifération intense, mais également à la perte de la capacité de se différencier complètement en cellules matures, ce qui confère aux cellules leucémiques un avantage de survie lié au contournement des règles de la mort cellulaire programmée dite "apoptose".^{11,12}

La leucémogénèse se déroule en deux stades, les anomalies de classe I et de classe II selon le " two-hit model " de Gilliland.¹¹

Les mutations de la classe I : elles procurent un avantage prolifératif et/ou une résistance à l'apoptose du clone malin.

Les gènes mutés de cette classe sont des acteurs clés des voies de signalisation intracellulaire (récepteur tyrosine kinase FLT3, RAS, c-KIT).

Ces altérations ont permis d'identifier des anomalies de la transduction du signal intracellulaire au niveau des cellules leucémiques.

Les mutations de la classe II : elles induisent un blocage de la différenciation. La plupart des translocations chromosomiques récurrentes observées dans les LAM sont de cette nature. Notamment la translocation (15 ;17) (q22 ; q21). Citons par exemple les translocations t (8 ;21) (q22 ; q22), les inversions du chromosome 16, inv16(p13 ; q22) ou t (16 ; 16) (p13 ; q22), la translocation (15 ; 17) (q22 ; q21), et les multiples translocations impliquant le gène MLL en 11q23. Des mutations dans les gènes des facteurs de transcription impliqués dans la différenciation myéloïde, MLL et GATA1 pourraient aussi venir justifier ce blocage.

Néanmoins, ce modèle ne tient pas compte de certaines caractéristiques des processus néoplasiques, notamment l'instabilité génétique, l'échappement à la réponse immunitaire, la néo-angiogenèse ou les interactions avec le micro-environnement de la moelle, qui ont également une importance dans la leucémogénèse et la réponse aux agressions génotoxiques.

Les mécanismes moléculaires qui régissent cette transformation restent encore largement mal connus.

C. Physiopathologie de la LAP

La LAP se distingue par une accumulation anormale de granulocytes immatures appelés promyélocytes.

Elle est caractérisée par un défaut de translocation réciproque équilibrée, t(15 ; 17) (q22 ; q12) ; PML-RARA, qui aboutit à la fusion du gène du RARA sur le chromosome 17 avec le gène PML sur le chromosome 15.

La fusion de PML et de RARA aboutit à l'expression d'une protéine hybride aux fonctions altérées.

Cette protéine de fusion se lie à des sites de l'ADN de la cellule avec une affinité accrue, ce qui bloque la transcription et la différenciation des granulocytes.

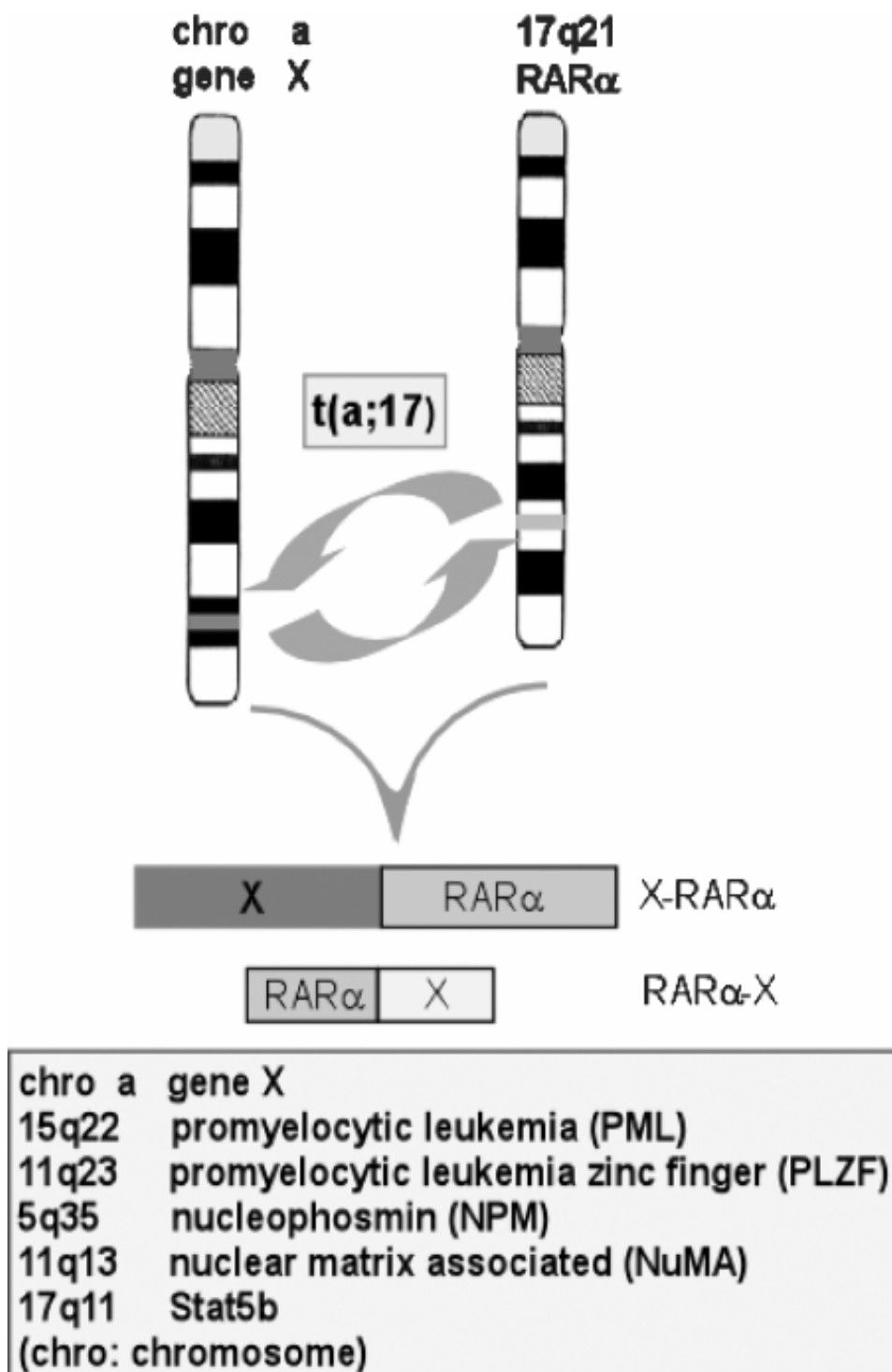


Figure 4: Translocations chromosomiques dans les LAP.13

APL t(15;17) chromosomal translocation – formation of PML/RAR α protein

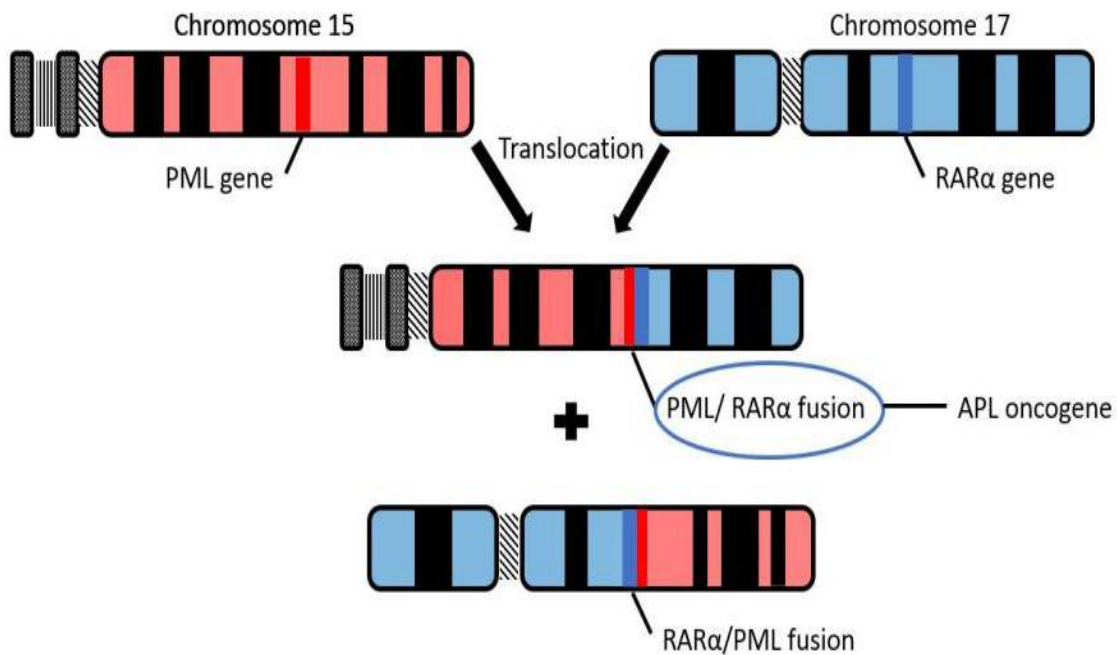


Figure 5: t(15 ;17) ; PML-RARA.14

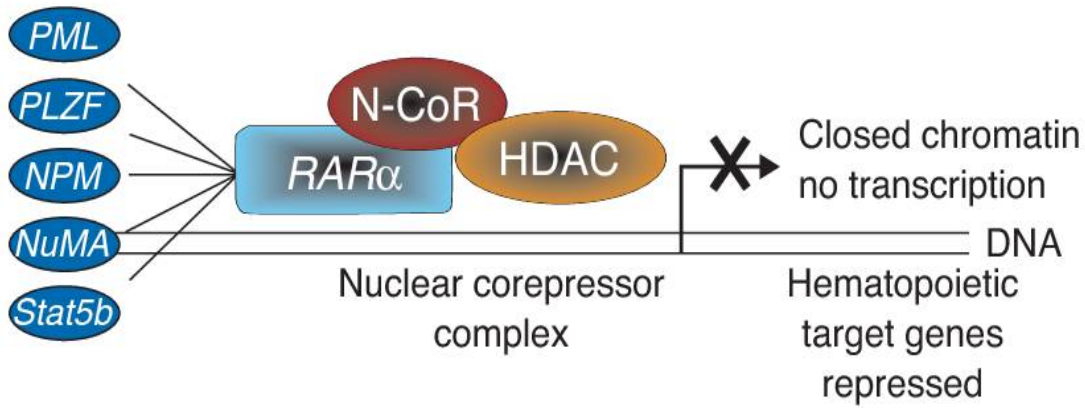
Le produit du gène PML/RARA forme un homodimère.

L'homodimère réprime les gènes cibles nécessaires au processus de différenciation.

Les mécanismes agissent par modification aberrante des histones et méthylation de l'ADN.

La prolifération par FLT3 et KIT est également requise.

A



B

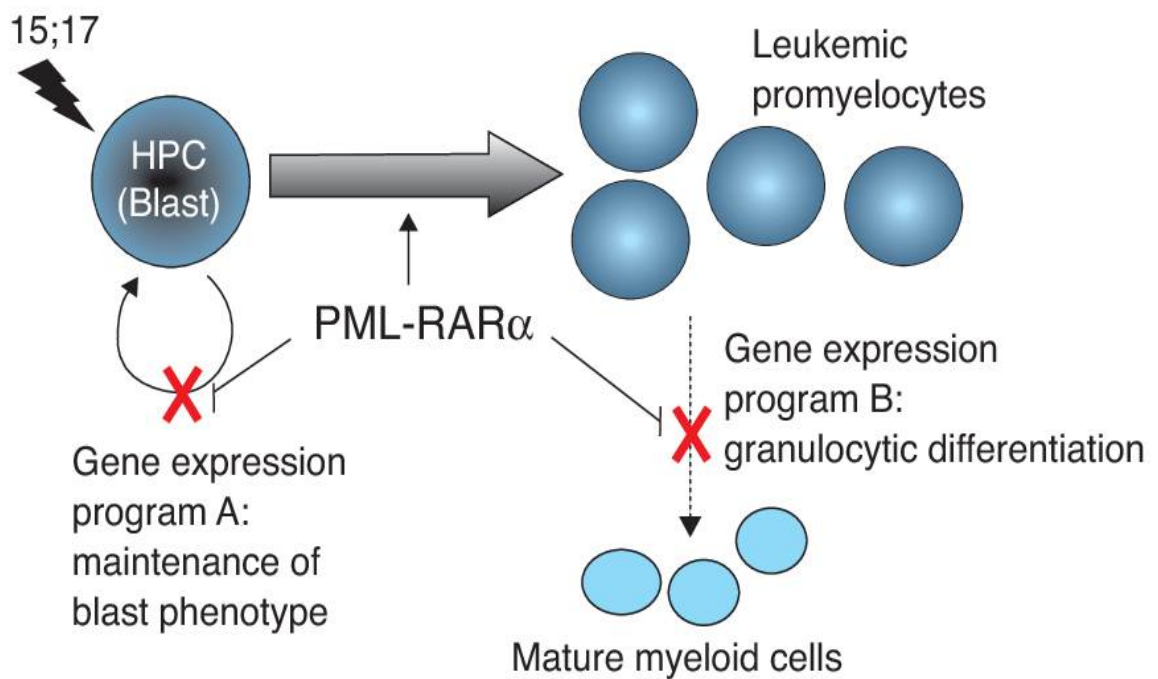


Figure 6: Pathogénèse moléculaire de la LAP.15

Bien que la translocation chromosomique impliquant RARA est considérée comme l'événement initiateur, des mutations complémentaires sont exigées pour le développement de la leucémie.

Cette translocation anormale peut être mise en évidence par des techniques de caryotypage, de FISH ou de PCR, ce qui est utile à la fois pour le diagnostic et l'évaluation de la maladie résiduelle minimale.

Huit autres réarrangements génétiques rares ont été décrits dans la LAP : la fusion de RARA avec d'autres gènes de "translocation chromosomique variante" [par exemple, t (11 ; 17), t (5 ; 17)], peut être détectée chez 5% des patients atteints de LAP.

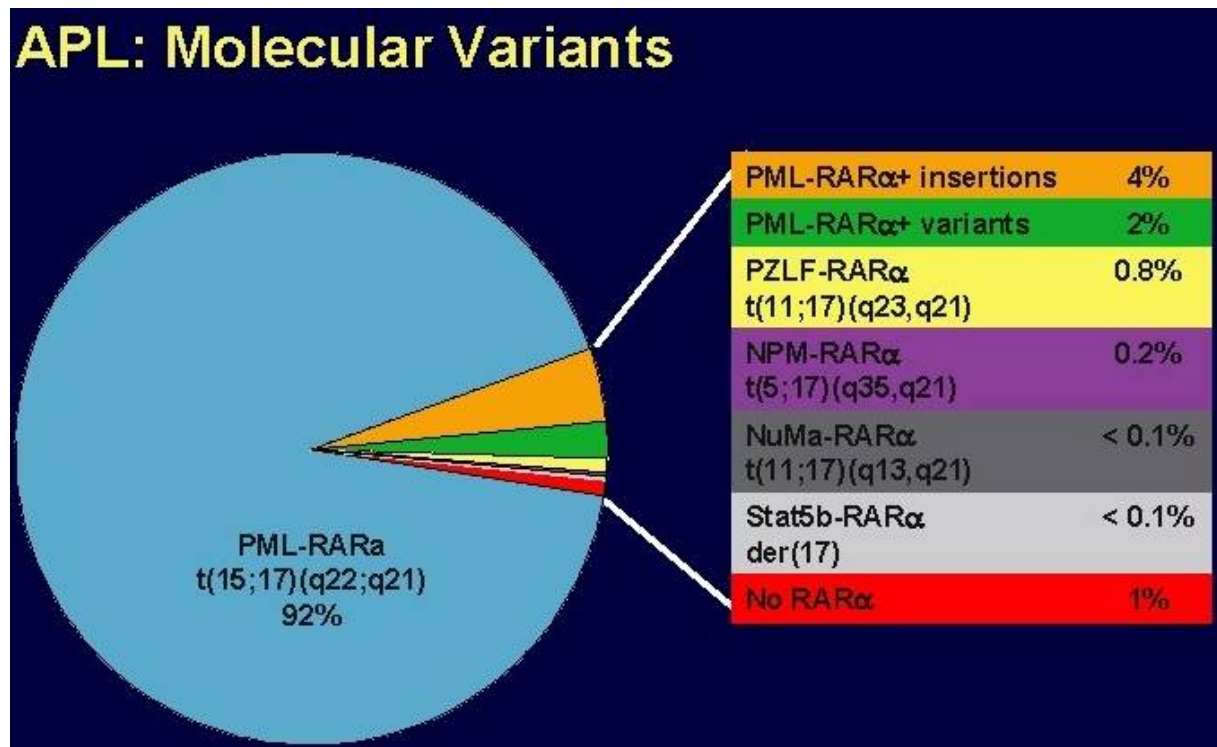


Figure 7: Les variantes moléculaires de la LAP.16

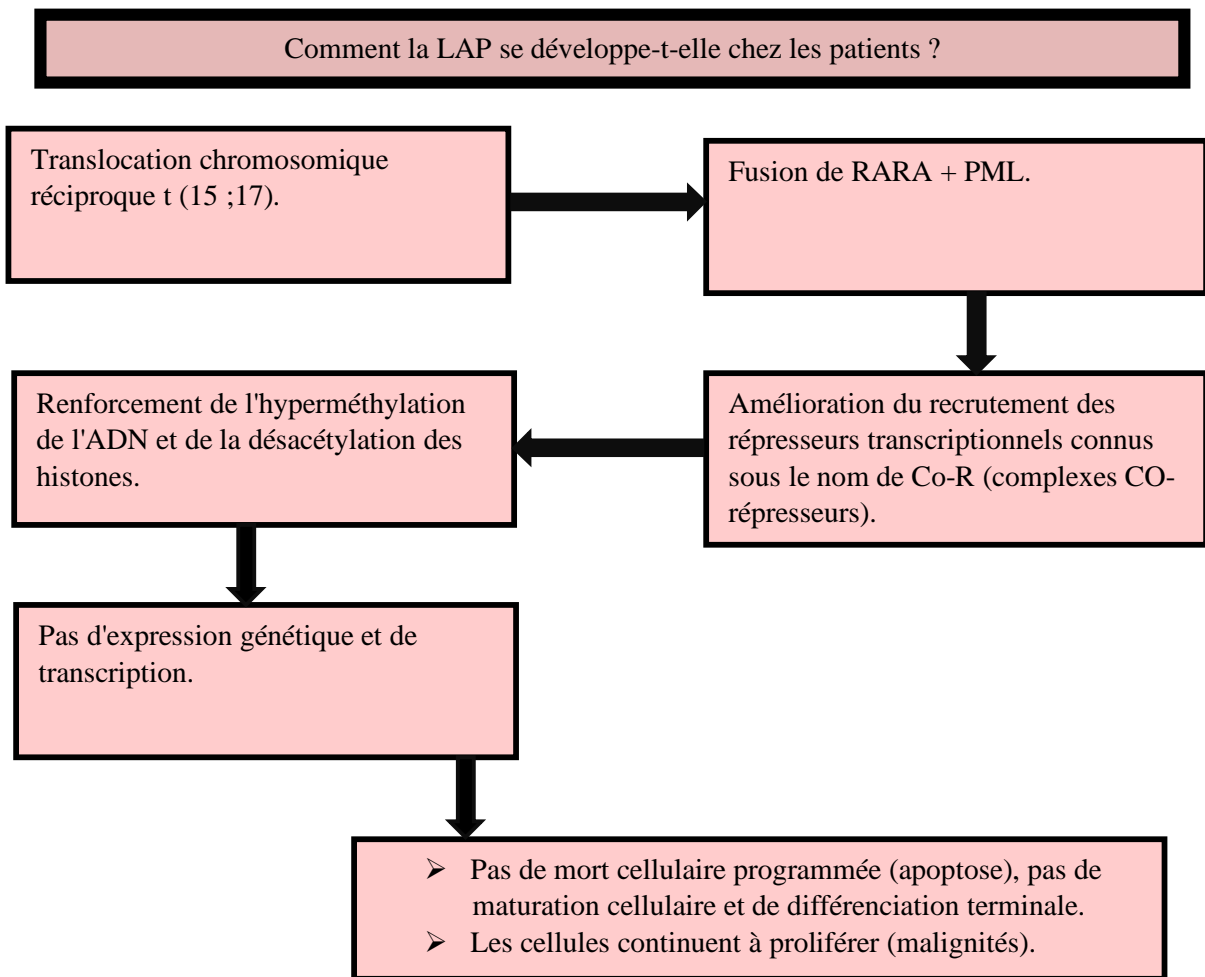


Figure 8: Schéma représentatif de la physiopathologie de la LAP

D. Physiopathologie de la coagulopathie fatale dans la LAP

La LAP se différencie des autres leucémies par la fréquence des hémorragies potentiellement mortelles associées à ce type de leucémie.

Les raisons de ce fait sont donc les suivantes :

➤ Une activité pro-coagulante

Les cellules de la LAP expriment deux procoagulants associés à la tumeur : le facteur tissulaire et le procoagulant du cancer.

❖ Les cytokines

Les promyélocytes leucémiques peuvent sécréter diverses cytokines telles que l'IL-1b et le TNFa qui peuvent être impliquées dans la coagulopathie associée aux LAP par des mécanismes complexes.

❖ La fibrinolyse

Les promyélocytes leucémiques expriment fortement l'annexine-II, qui peut engendrer une fibrinolyse primaire.

L'annexine-II est un récepteur protéique ayant une forte affinité pour le plasminogène et le tPA, ce qui provoque une augmentation spectaculaire de la conversion du plasminogène en plasmine.

❖ La protéolyse

La protéolyse des facteurs de coagulation et du fibrinogène par des protéases granulocytaires notamment l'élastase et la chymotrypsine, que l'on trouve dans les granules des blastes LAP.

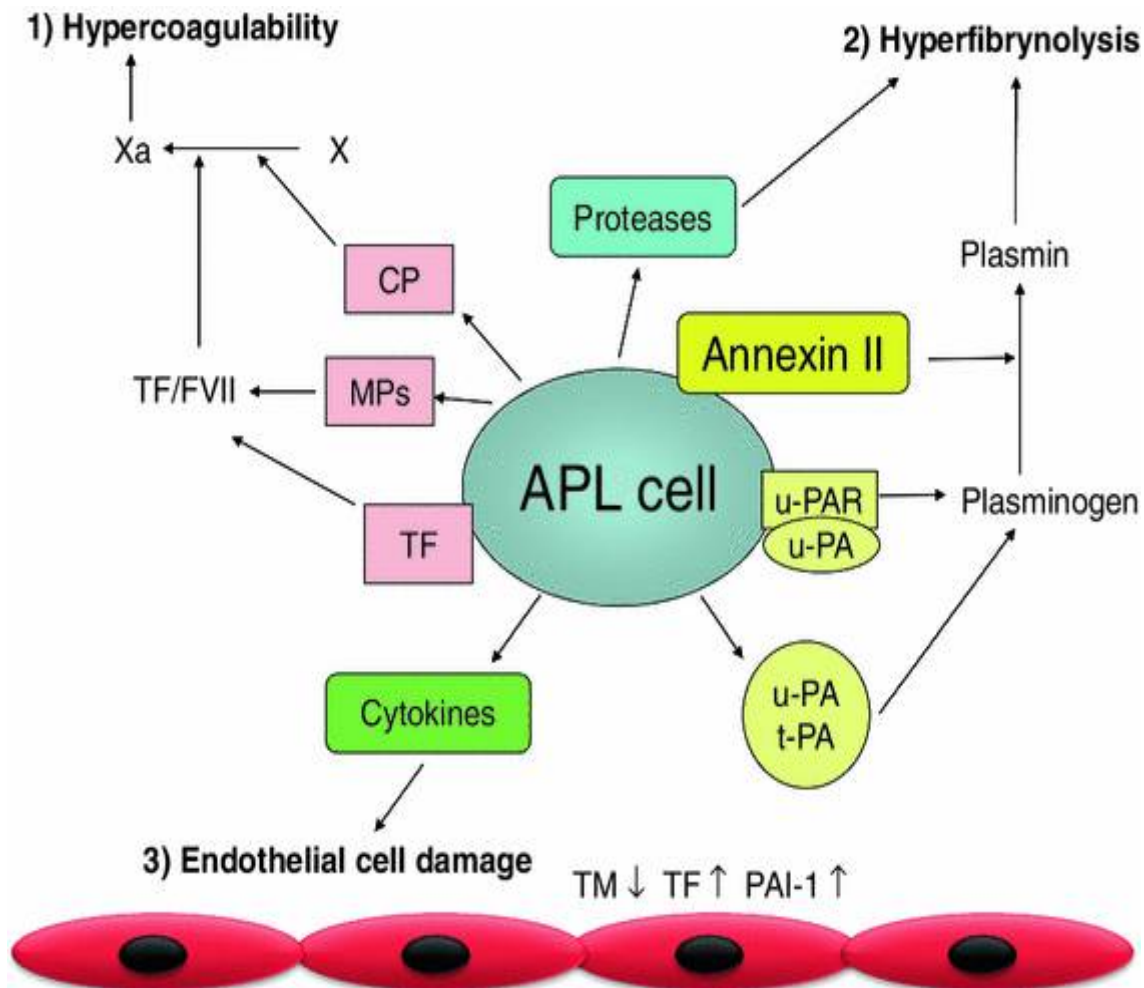


Figure 9 : Pathogénie de la CIVD chez les patients atteints de LAP17



Diagnostic



II. DIAGNOSTIC

A. Présentation clinique

La LAP se manifeste, comme toute autre LA, par une symptomatologie clinique largement polymorphe, tantôt très riche, tantôt très réduite.

Elle est représentée par des signes d'insuffisance médullaire témoignant des effets de la prolifération tumorale sur les lignées myéloïdes normales, ainsi que par des manifestations tumorales reflétant l'infiltration leucémique des organes hématopoïétiques et possiblement d'autres organes.

Lorsque les symptômes se manifestent, la MO des patients malades est très souvent envahie de promyélocytes pathologiques.

Ce phénomène conduit non seulement à des anomalies de la numération des cellules sanguines (comme la leucopénie ou la leucocytose, l'anémie et la thrombocytopénie), mais également à la survenue d'une coagulopathie unique et lourde avec des composantes de CIVD et de fibrinolyse primaire.

De ce fait, la LAP a un fort taux de mortalité précoce et doit être considéré comme une véritable urgence médicale.¹⁸

1. Le syndrome d'insuffisance médullaire

a. Le syndrome anémique

L'anémie peut s'exprimer par une pâleur, une asthénie, une dyspnée à l'effort ou encore au repos, des palpitations, des vertiges, des crises d'angine et un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

Elle est très fréquente et de niveau variable.¹⁹

b. Le syndrome hémorragique

La thrombopénie est parfois responsable, en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (notamment aux points de ponction veineuse), de saignements des muqueuses, d'épistaxis ou de gingivorragies.²⁰

Elle peut engager le pronostic vital quand elle touche le tube digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le SNC.

c. Le syndrome infectieux

La neutropénie explique la fréquence élevée des infections, qui se manifestent habituellement par une fièvre associée ou non à un foyer cliniquement détectable.

Quand la fièvre n'est pas d'origine infectieuse, mais plutôt liée à l'hémopathie, elle régresse avec le début de la chimiothérapie.²¹

Les foyers infectieux les plus fréquemment touchés sont la bouche (mucite), la sphère oto-rhino-laryngologique (angine, parfois ulcéralive), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon.

La non-régression de ces symptômes sous traitement antibiotique est un fait caractéristique.^{22,23}

2. Le syndrome tumoral

Au-delà de la moelle et du sang, tous les organes peuvent être touchés.²⁴

a. Le syndrome tumoral lymphoïde

L'hypertrophie des organes hématopoïétiques se manifeste par une splénomégalie, qui est courante et de taille modérée, parfois accompagnée d'une hépatomégalie ou d'une néphromégalie ; des adénopathies superficielles diffuses, symétriques et indolores ou médiastinales profondes.²⁵

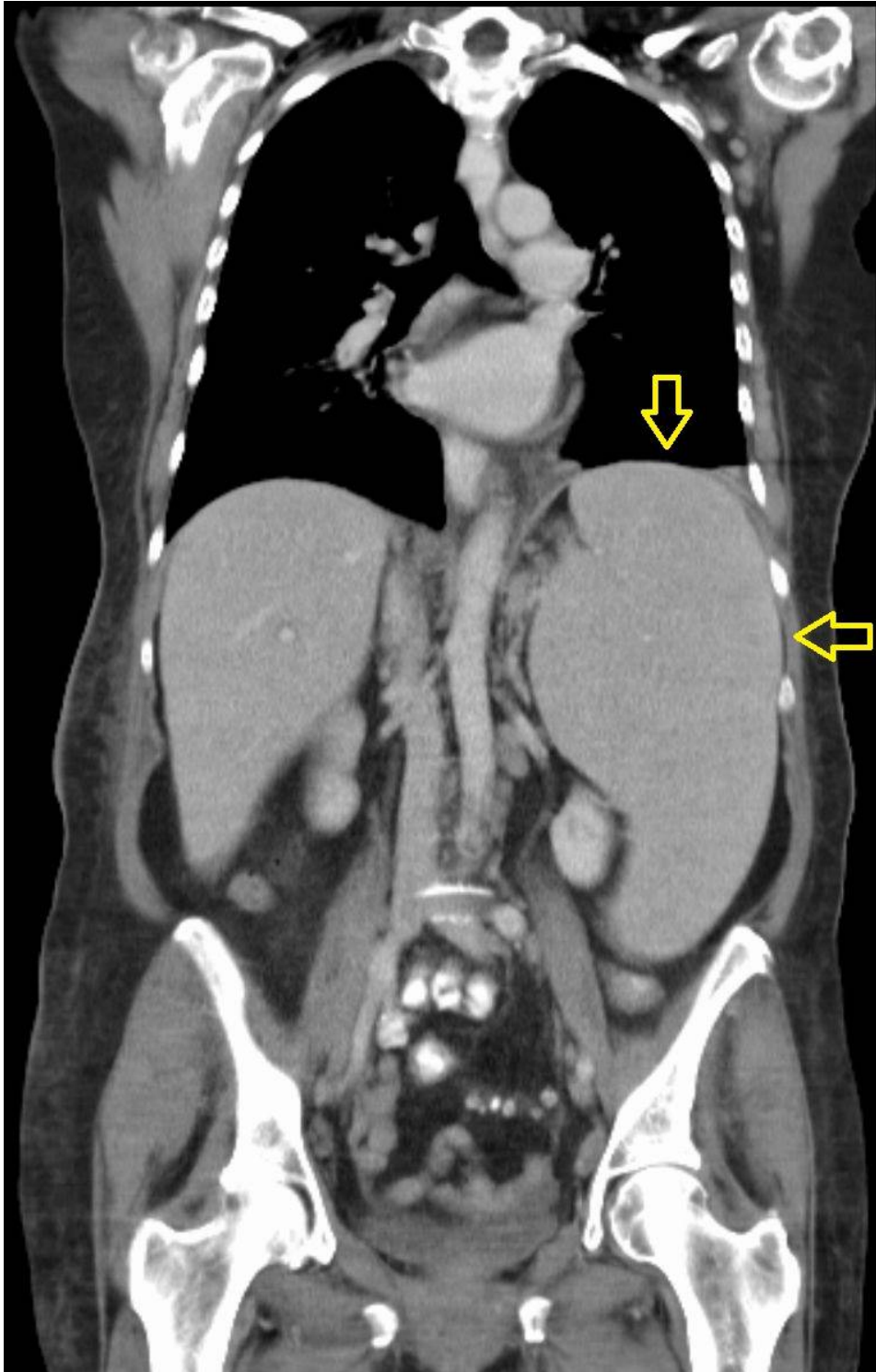


Figure 10 : Splénomégalie (flèches jaunes) visible au scanner chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique 26

Une masse médiastinale pouvant se compliquer d'un syndrome de compression de la veine cave supérieure et/ou d'un épanchement péricardique.²⁷

b. Le syndrome tumoral non lymphoïde

b.1 La localisation neuroméningée

Rare au départ, il est observé à une fréquence extrême dans les LAL3, les LAM à composante monocyttaire (LAM4, LAM éosinophile, LAM5) et plus généralement en cas d'hyperleucocytose.

Son expression clinique est variable :

- Atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgie sciatique),
- Signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements) ;
- Syndrome méningé,
- Troubles des fonctions supérieures,
- Troubles des conduites alimentaires (boulimie).

Toutefois, dans leur majorité, les patients présentant une atteinte du LCR restent asymptomatiques.²⁵

b.2 L'atteinte osseuse

Il s'agit d'une atteinte relativement rare dans la LAM.

Elle se traduit par des douleurs localisées au niveau des os longs ou bien plus diffuses, spontanées ou provoquées.

Quand elles constituent la manifestation initiale, ces douleurs sont parfois mal étiquetées : douleurs de croissance, rhumatismes inflammatoires.

La cause en est l'invasion directe du périoste par les cellules leucémiques ou l'expansion de l'espace intramédullaire.²⁸

b.3 Les manifestations cutanéomuqueuses :

L'atteinte cutanée correspond à une infiltration leucémique de la peau ou des nodules noyés dans le derme, indolores, rouge violacés ; elle est souvent un signe de dissémination étendue de la maladie. Elle fréquente dans la LAM.²⁹



Figure 11 : Leucémie cutanée (disséminée).³⁰

L'hypertrophie gingivale est un signe fréquent lors de LA, elle est présente dans 40% des cas pour les leucémies myéloïdes et seulement dans 25% des cas pour les leucémies lymphoïdes.³¹



Figure 12 : Hypertrophie gingival.³²

Ces signes sont inconstants mais hautement suggestifs d'une LAM.²⁵

b.4 L'atteinte gonadique :

L'atteinte testiculaire est de loin plus fréquente que l'atteinte ovarienne.

Ce tableau clinique s'observe dans les situations de rechute plus qu'au moment du diagnostic initial.³³

b.5 Autres atteintes :

Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes les parties suivantes peuvent être concernées : le nerf optique, la choroïde et/ou la rétine.³⁴

L'existence d'une telle manifestation doit conduire à la réalisation d'une NFS qui confirmera l'existence de cytopénie(s) associée(s) à l'existence ou non d'une blastémie.

b.6 Le syndrome de leucostase ou d'hyperviscosité

Dans les formes hyperleucocytaires de la LAM (en pratique pour des chiffres supérieurs à $100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$);³³ des phénomènes de leucostase peuvent survenir, essentiellement dans :

❖ La circulation cérébrale

Céphalées, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels ;

❖ Le poumon

Hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : opacités, diffuses bilatérales ;³⁵

❖ Le foie

Trouble de l'hémostase secondaire à un déficit en facteurs de coagulation.

contrairement à la LAL où le syndrome de leucostase est rare même à des taux de lymphoblastes circulants très élevés, ceci est principalement dû à la plus petite taille, à la plus grande déformabilité de ces cellules et à l'absence de phénomènes d'adhésion entre elles dans la LAL.

Le syndrome de leucostase est aggravé par les transfusions sanguines, et est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide.

B. Diagnostic positif

1. Diagnostic morphologique (Sang périphérique et MO)

L'étude de la MO et du sang périphérique d'un patient atteint de LAP révèle des promyélocytes atypiques.

Les promyélocytes sont de grands précurseurs myéloïdes (généralement d'un diamètre supérieur à 20 microns), présentant souvent un rapport noyau/cytoplasme élevé, une chromatine fine et des nucléoles proéminents.

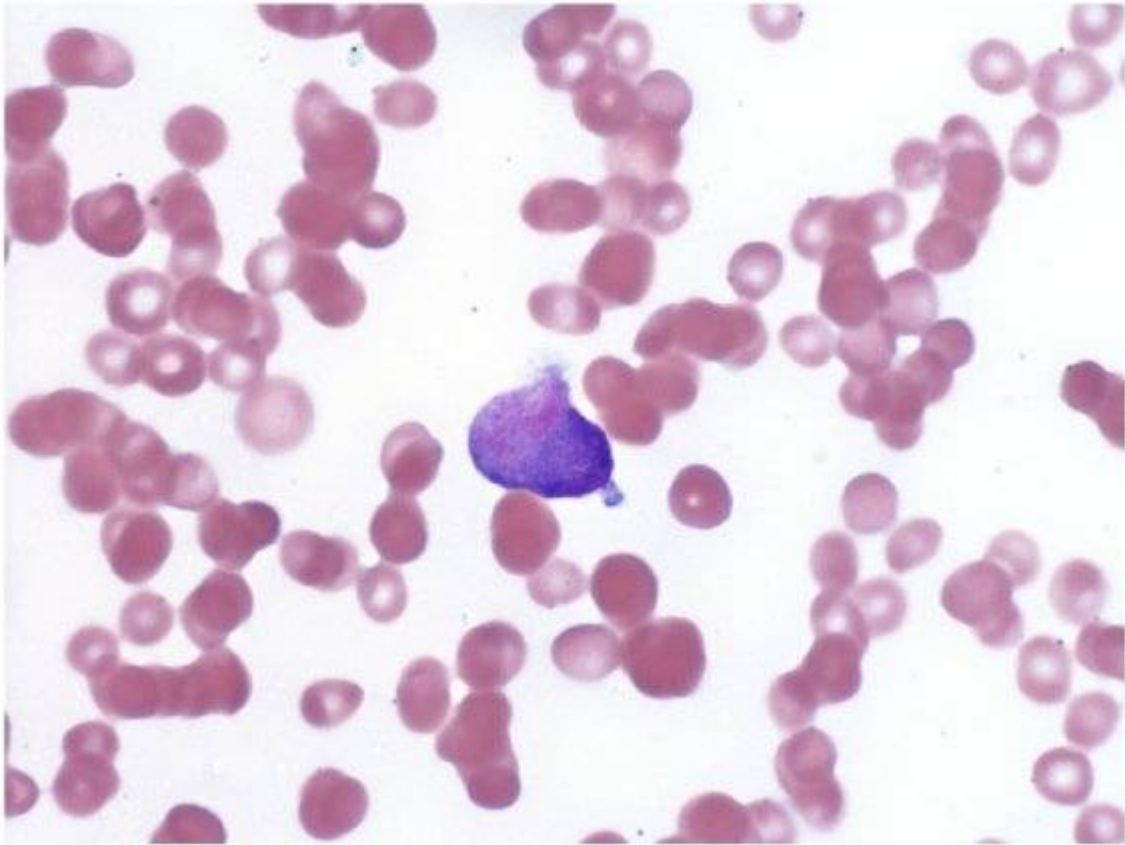


Figure 13 : Promyélocyte dans le frottis de sang périphérique.³⁶

La caractéristique distinctive du promyélocyte est la présence de nombreux granules violets dans le cytoplasme, qui peuvent masquer le noyau.³⁷

Les promyélocytes de la LAP diffèrent des promyélocytes normaux ; ils sont de plus grande taille et ont une forme nucléaire différente.

La population de promyélocytes anormaux dans un échantillon typique de LAP représente au moins 30 % des cellules myéloïdes observées dans la moelle.

On observe très peu de cellules qui ont dépassé le stade de différenciation des promyélocytes.

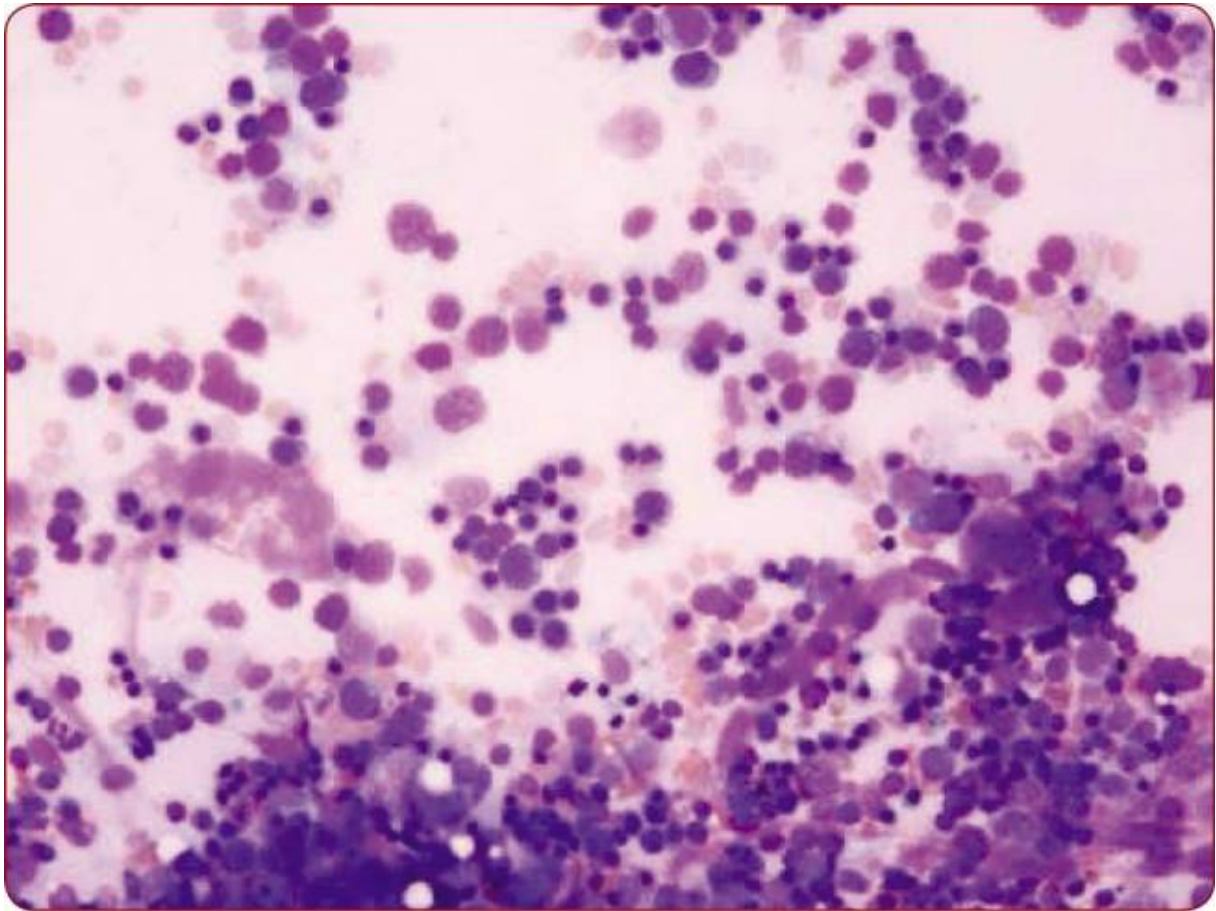


Figure 14 : Promyélocytes dans une aspiration de MO chez un patient atteint de LAP récemment diagnostiquée.³⁸

Les deux variantes morphologiques de la pathologie sont les formes hypergranulaire et microgranulaire.

La forme hypergranulaire représente 75 % des cas.³⁷

Sur les frottis colorés par Wright, le cytoplasme des promyélocytes contient des granules serrés de couleur rose vif, rouge-bleu ou violet foncé.

AML-3

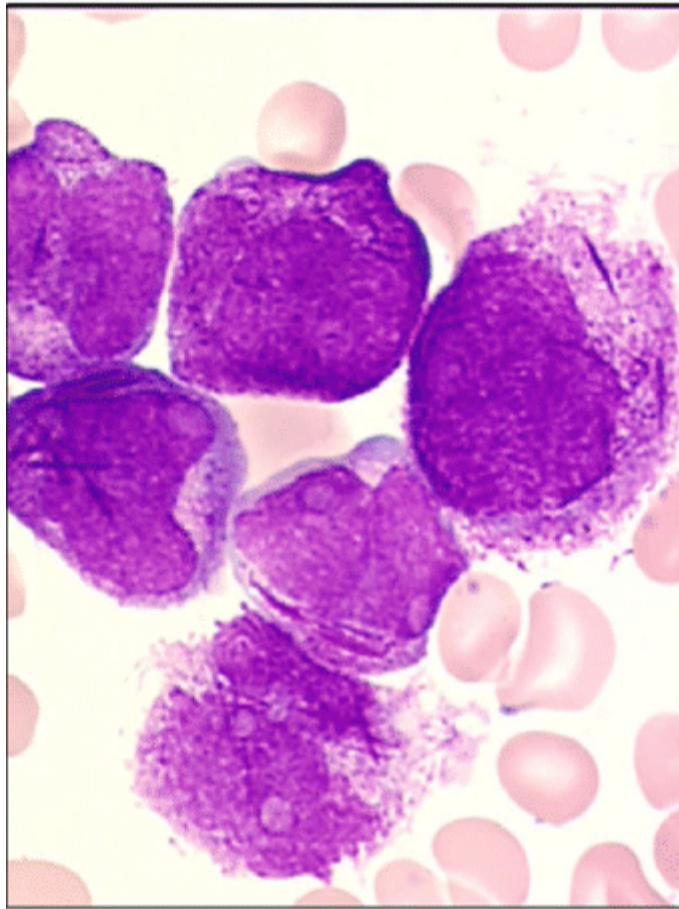


Figure 15 : LAP typique ou hypergranulaire (M3).39

La forme hypogranulaire représente les 25 % restants des cas de LAP et est caractérisée par un noyau bilobé et aucune granularité n'est visible en microscopie optique.⁴⁰

AML-3v

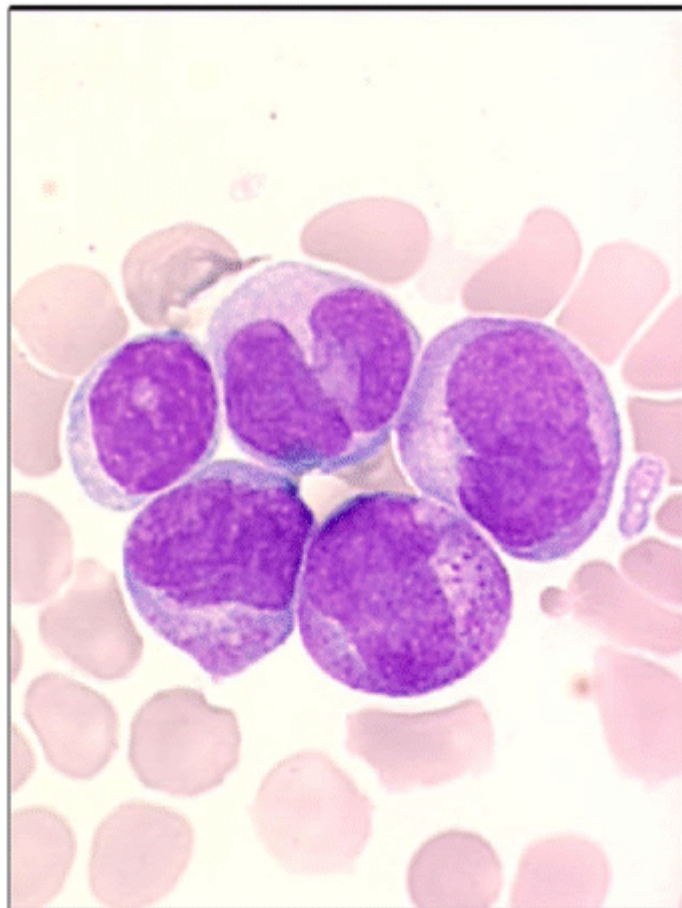


Figure 16 : LAP hypogranulaire ou microgranulaire (M3v).39

Les cliniciens doivent connaître ces deux variantes afin d'améliorer la qualité du diagnostic et de permettre une prise en charge thérapeutique précoce.

2. Immunohistochimie

À part de rares exceptions, le phénotype LAP est :

- CD34-négatif/partiellement ou faiblement positif,
- HLA-DR-négatif,
- CD13-positif,
- CD33-positif,
- CD11b-négatif,
- CD15-faible ou négatif,
- CD117-faible/variable,
- et parfois CD2-positif et CD56-positif.³⁷

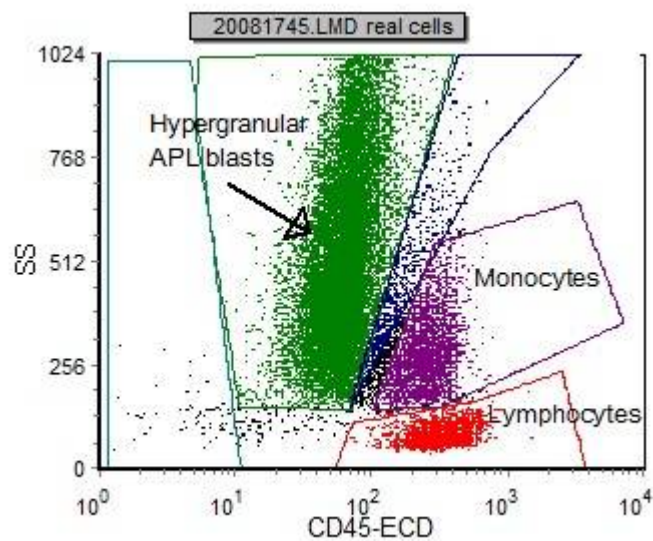


Figure 17 : L'explosion hypergranulaire de la LAP.41

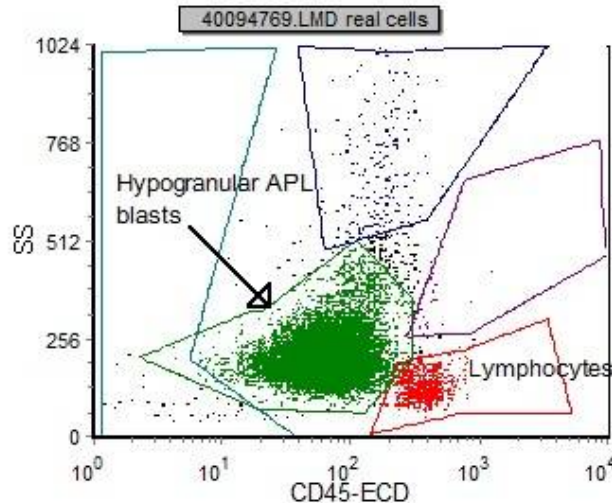


Figure 18 : L'explosion hypogranulaire de la LAP.41

3. Cytogénétique et biologie moléculaire

La LAP est caractérisée sur le plan cytogénétique par la présence d'une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 15 et 17 à q24.1; q21.2, avec la création ultérieure d'un gène de fusion, PML/RARA. Cette anomalie génétique entraîne la liaison du gène RARA sur le chromosome 17 avec le gène PML sur le chromosome 15.⁴²

La protéine PML/RARA agit tel un récepteur aberrant qui bloque la différenciation myéloïde induite par l'acide rétinoïque ; de ce fait, l'accumulation de promyélocytes arrêtés à un certain stade de développement est largement prédominante dans les échantillons de tissus des patients affectés.⁴³

Pour identifier ce résultat cytogénétique, on a recours à diverses stratégies analytiques, notamment le caryotypage, la FISH et l'analyse par RT-PCR.

Le caryotypage et la FISH sont habituellement utilisés pour le diagnostic et au cours de la phase de traitement, tandis que le test RT-PCR se révèle plus pertinent plus tard au cours du traitement pour détecter la maladie résiduelle minimale.

Les échantillons de MO sont privilégiés pour les tests cytogénétiques.

Tout d'abord, le caryotypage traditionnel est couramment effectué sur des échantillons de MO de diagnostic.

Dans le cadre de cette méthode, les techniciens se servent de programmes pour analyser un caryotype complet afin d'identifier la taille, la forme et le nombre de chromosomes.

L'inconvénient de cette méthode est qu'elle peut nécessiter beaucoup de temps, soit plusieurs jours. Pourtant, elle reste très spécifique.

La FISH doit également être utilisée pour les échantillons de MO, et occasionnellement pour les échantillons de sang périphérique si l'obtention de l'échantillon de MO est retardée.

Dans l'analyse FISH, des sondes d'ADN marquées sont hybridées soit aux chromosomes en métaphase, soit aux noyaux en interphase, et les sondes hybridées sont détectées par des fluorochromes.

Cette technique constitue un moyen rapide et sensible pour détecter les anomalies numériques et structurelles récurrentes.⁴⁴

Le résultat du test est en principe disponible dans un délai de 24 heures, ce qui constitue un précieux avantage car le diagnostic précoce de ce sous-type de maladie est capital.

En dernier lieu, la RT-PCR est une autre méthodologie utilisée pour détecter les séquences du gène PML/RARA.

La RT-PCR constitue une technique très sensible employée pour la détection et la quantification de l'ARN messager, qui se compose de deux parties : la synthèse de l'ADN complémentaire à partir de l'ARN par transcription inverse et l'amplification de l'ADN complémentaire spécifique par réaction de polymérisation en chaîne.

Cette technique sert aussi à détecter l'emplacement du point de cassure de la PML et peut être utilisée pour surveiller le statut de la MRD. Les méthodes PCR disponibles actuellement permettent de détecter environ une cellule leucémique diluée 10^5 à 10^6 fois, soit un blast ou moins pour 100 000 cellules nucléées.

La surveillance du statut MRD en série à des intervalles réguliers après le traitement d'induction initial peut guider les choix de traitement et permettre de repérer les malades présentant un risque plus élevé de rechute.

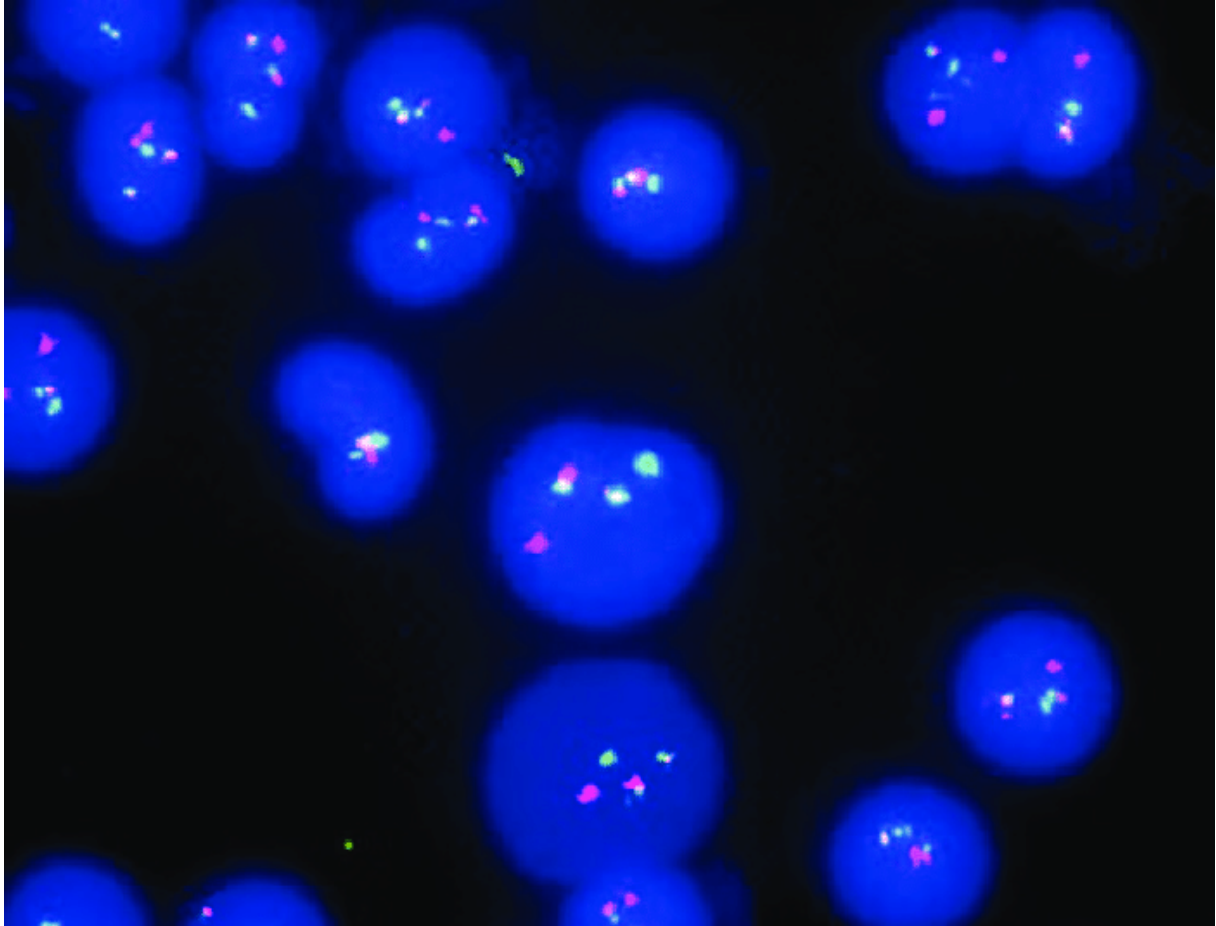


Figure 19 : Détection par FISH de PML-RARα chez le patient au diagnostic de la LAP.45

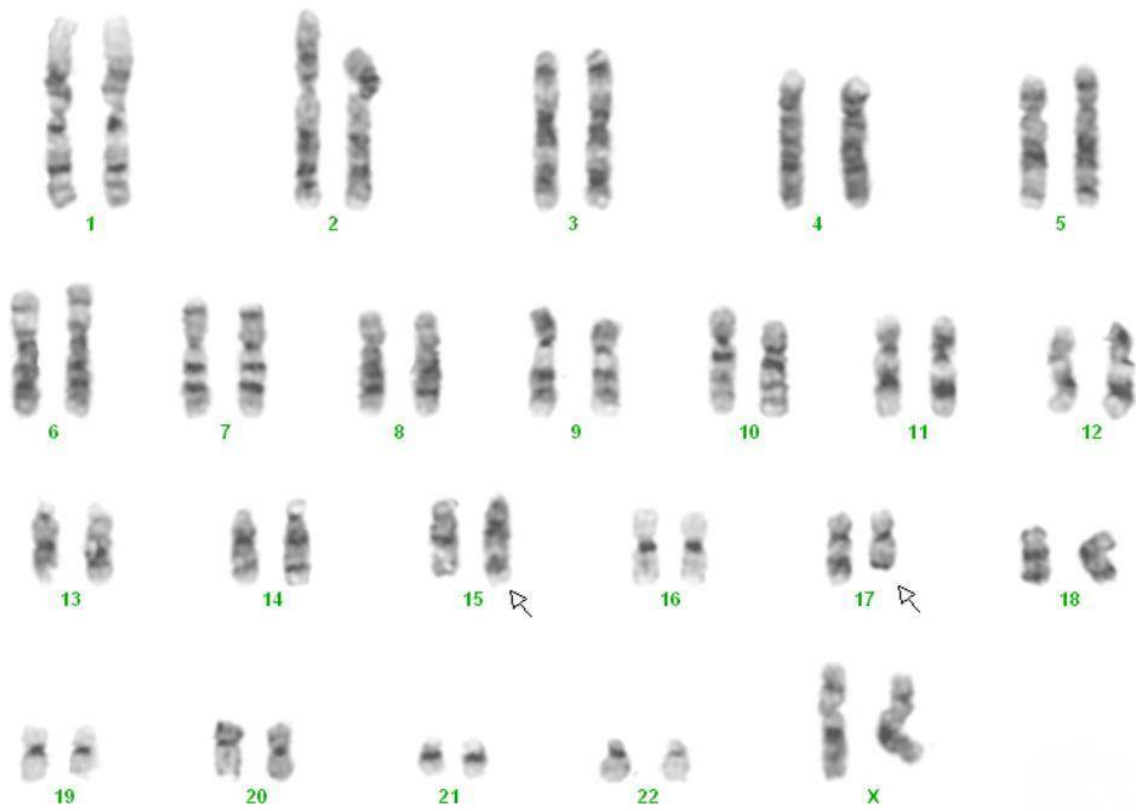


Figure 20 : Caryotype d'un patient atteint de la LAP.46

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des deux variantes de LAP

	Variante hypergranulaire	Variante microgranulaire
Incidence	Majorité des cas (75% des cas)	25% des cas
Présentation clinique	Leucopénie	Hyperleucocytose
Pathologie	Emballé avec des granules, de nombreux bâtonnets d'Auer dans une seule cellule	Noyaux réniformes, bilobés, avec des granules peu nombreux ou peu visibles.
Cytométrie de flux	CD13+, CD33+, MPO+, CD34-, HLA-DR-	CD34, est souvent +

C. Diagnostic différentiel

1. Les autres types de LA, notamment la LA monocytaire/monoblastique.

Le sous-type de LAM désigné par la classification FAB comme M5 ou leucémie monocytaire aiguë, est un sous-type distinct qui présente des caractéristiques cliniques particulières.⁴⁷⁻⁴⁹

La pathologie est susceptible de se développer suite à une chimiothérapie, notamment après un traitement par épipodophyllotoxines et anthracyclines.⁴⁹

La LAM-M5 est généralement associée à des translocations chromosomiques spécifiques, notamment t(8;16)(p11;p13) et diverses translocations impliquant le locus MLL en 11q23, comme t(9;11)(p22;q23), t(10;11)(p13;q23), t(11;19)(q23;p13)...⁵⁰⁻⁶⁶

Sur le plan clinique, la maladie est associée à une hyperleucocytose,⁶⁷⁻⁷⁰ une atteinte extramédullaire^{56,71-78} et des anomalies de la coagulation, notamment une CIVD.^{48,79-81}

On a rapporté que la maladie était de mauvais pronostic par rapport aux autres sous-types de LAM, bien que ceci n'ait pas été clairement démontré.^{48,49,82,83}

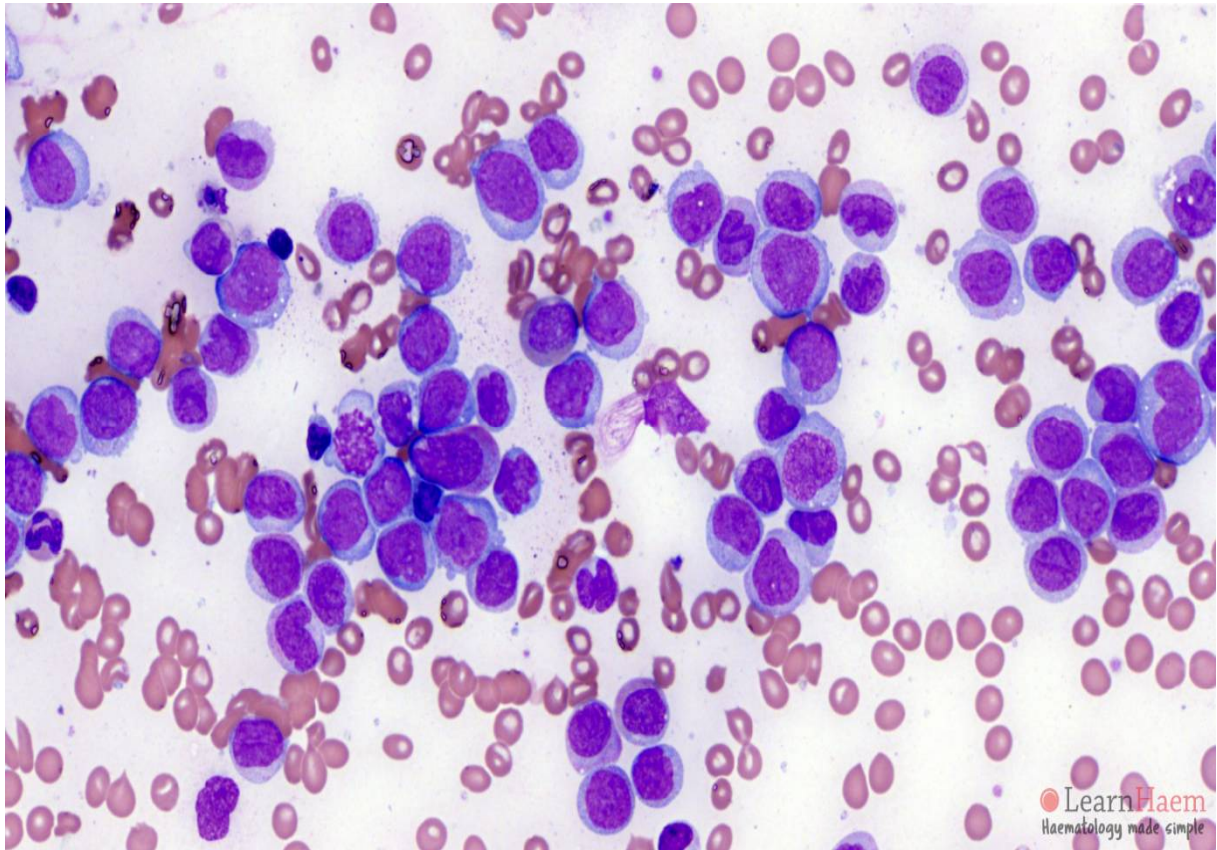


Figure 21 : LAM M5 - Leucémie aiguë monoblastique.⁸⁴

2.L'anémie aplasique

L'anémie aplasique renvoie au syndrome d'insuffisance hématopoïétique primaire chronique dû à une altération entraînant une insuffisance ou une absence de précurseurs hématopoïétiques dans la MO ainsi qu'une pancytopénie.^{85,86}

3. Le syndrome myélodysplasique

Le syndrome myélodysplasique constitue une classe hétérogène de néoplasmes hématologiques, décrits classiquement comme un trouble clonal des CSH conduisant à une dysplasie et à une hématopoïèse inefficace dans la MO.

Certains patients atteints de syndrome myélodysplasique sont susceptibles de développer une LAM.

Les syndromes myélodysplasiques sont habituellement diagnostiqués chez des patients dépassant l'âge de 65 ans.

Il se manifeste par une chute du nombre des GR, des plaquettes et des GB.⁸⁷

4. Maladie de Still à l'âge adulte

La maladie de Still de l'adulte est une pathologie inflammatoire systémique rare se présentant sous la forme d'une fièvre quotidienne, d'une polyarthrite inflammatoire et d'une éruption maculopapulaire transitoire de couleur rosé-saumon.

La maladie de Still est également connue sous le nom d'arthrite juvénile idiopathique systémique.

Malgré l'absence de tout examen diagnostique spécifique, un taux de ferritine sérique supérieur à 1 000 ng/ml est courant dans cette pathologie.⁸⁸

5. Certaines infections virales telle la mononucléose.

La mononucléose infectieuse est une entité clinique qui se manifeste par un mal de gorge, des adénopathies cervicales, une asthénie et de la fièvre, et ce le plus souvent chez les adolescents et les jeunes adultes ; durant plusieurs semaines.

Elle peut être causée par divers organismes pathogènes, dont le virus d'Epstein-Barr (EBV).⁸⁹

6. Carence en acide folique

7. Les coagulopathies d'autres causes

D. Le bilan d'extension

La prise en charge des LAP comme toute autre LA dépend du bilan d'extension et des facteurs de risque qui sont à déterminer avant tout traitement :

1. Radiographie du thorax

A la recherche d'une masse ou d'adénopathies médiastinales. Elle recherchera également une atteinte pulmonaire de nature infectieuse pouvant compliquer la maladie.

2. Echographie abdominale

A la recherche d'adénopathies profondes ou d'autres atteintes d'organes notamment hépatique et splénique.

3. Etude du LCR

A la recherche d'éventuel envahissement blastique du LCR.

5. Immunophénotypage des blastes

6. Caryotype des blastes

Etude cytogénétique à la recherche d'anomalies de nombre et/ou de structure.

7. Biologie moléculaire

Etude moléculaire des blastes.

E. Le bilan de retentissement

1. Bilan d'hémostase

On y recherche systématiquement la présence d'une coagulopathie de consommation, qui correspond généralement à une CIVD.

Le bilan biologique retrouvera :

- Un TP diminué, un TCA allongé.
- Une consommation de fibrinogène.
- Des D-dimères et des complexes solubles positifs.

Le FO permettra de vérifier la présence d'hémorragie rétinienne.

2. Bilan métabolique :

La prolifération tumorale peut être accompagnée d'une lyse des cellules, qui est responsable de nombreuses complications métaboliques, telles l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hypocalcémie et l'hyperphosphatémie, aboutissant à l'insuffisance rénale.

L'élévation de la LDH est proportionnelle au syndrome de lyse tumorale.

3. Bilan microbiologique :

Il s'agit du bilan infectieux en fonction des signes d'appel

- Hémocultures.
- ECBU.
- Coprocultures.
- Prélèvements de gorge...

F. Classifications

La remarquable diversité des formes de LAM a conduit à leur regroupement en plusieurs sous-ensembles identifiables par leur caractéristique cytologique notamment données morphologiques, histochimiques et phénotypiques.

1. La classification FAB des LAP

L'étude cytogénétique des cellules leucémiques a permis d'identifier des anomalies spécifiques parmi ces sous-groupes de LA.

La première classification a été établie en 1976 par un collège d'hématologues français, américains et britanniques (d'où le sigle FAB pour cette classification) ; elle établit les différentes classes de la façon suivante :

*Tableau 2 Les 9 catégories de LAM selon la classification
FAB avec leur fréquence relative⁹⁰*

LAM0	Indifférenciée	5%
LAM1	Myéloblastique sans différenciation	15%
LAM2	Myéloblastique avec différenciation	25%
LAM3	Promyélocytaire	10%
LAM4	Myélomonocytaire	20%
LAM4 Eo	Myélomonocytaire avec éosinophilie	5%
LAM5	Monoblastique (sans différenciation : M5a, avec différenciation : M5b)	10%
LAM6	Erythroblastique ou érythroleucémique	5%
LAM7	Mégacaryoblastique	5%

2. La classification OMS des LAP

L'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, l'importance des données morphologiques complémentaires - notamment les signes de dysmyélopoïèse - et l'identification de nouvelles entités anatomiques ont conduit les hématologues, sous l'égide de l'OMS, à établir une nouvelle classification en

2002, qui a bénéficié de précisions supplémentaires en 2022 ; elle classe les LAM comme suivant :

➤ Néoplasme myéloïde après une thérapie cytotoxique

(Par exemple, LAM avec fusion KMT2A-MLLT3 à la suite d'un traitement cytotoxique)

➤ LAM avec des anomalies génétiques déterminantes :

- **LAP avec fusion RARA-PML**
- LAM avec fusion RUNX1-RUNX1T1
- LAM avec fusion CBFβ-MYH11
- LAM avec fusion DEK-NUP214
- LMA avec fusion RBM15-MRTFA
- LAM avec fusion BCR-ABL1
- LAM avec réarrangement KMT2A
- LAM avec réarrangement MECOM
- LAM avec réarrangement NUP98
- LAM avec mutation de NPM1
- LAM avec mutation CEBPA
- LMA, liée à la mélodysplasie
- LAM avec d'autres altérations génétiques définies

- LMA avec fusion RUNX1T3-GLIS2
- LAM avec fusion KAT6A-CREBBP
- LAM avec fusion FUS-ERG
- LAM avec fusion MNX1-ETV6
- LAM avec fusion NPM1-MLF1

➤ LAM définie par différenciation

- LAM avec différenciation minimale
- LMA sans maturation
- LAM avec maturation
- Leucémie aiguë basophile
- Leucémie aiguë myélomonocytaire
- Leucémie aiguë monocytaire
- Leucémie aiguë érythroïde
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique

Acute myeloid Leukemia

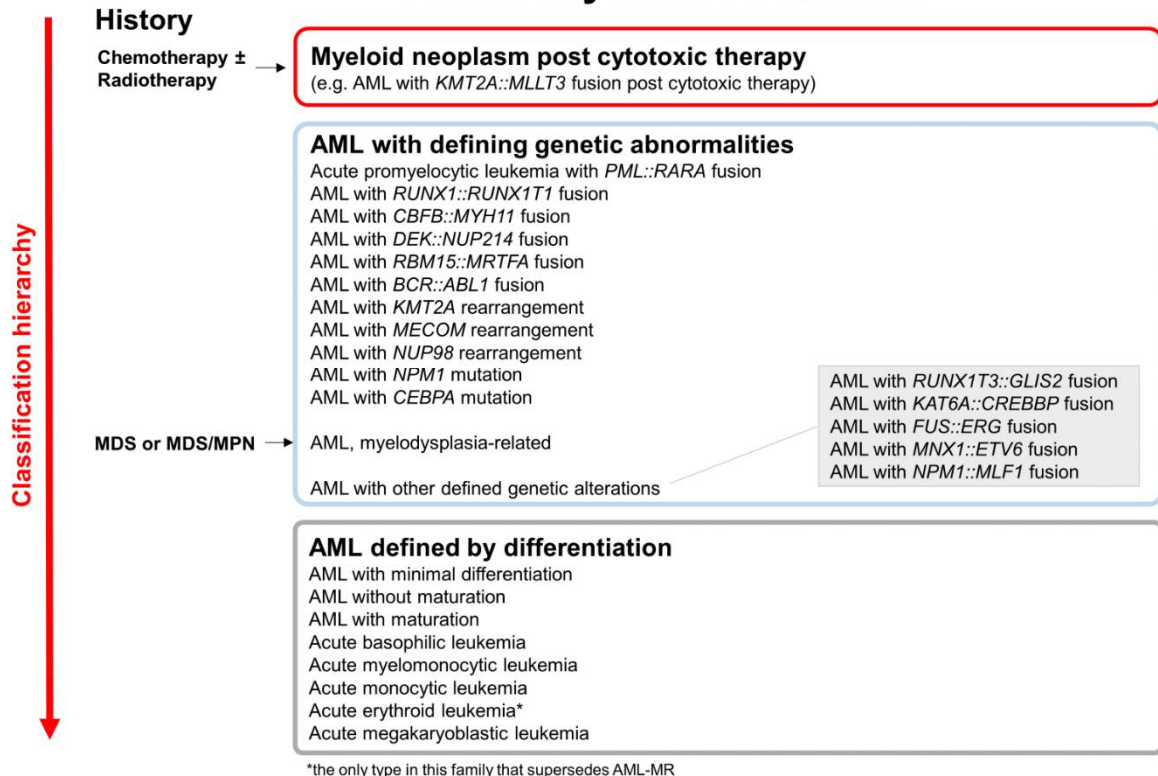


Figure 22 La classification OMS des LAM (actualisée en 2022).91

Ces classifications, universellement appliquées, permettent une meilleure identification des leucémies aigües myéloblastiques, un choix plus adapté de la thérapeutique et une identité de langage.⁹⁰



Attitude thérapeutique

III. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

A. Evaluation initiale et stratification du risque

Comme la LAP constitue une urgence hématologique ; Chez tout nouveau patient suspect de LA dont la lecture initiale des lames objective des signes de LAP, le traitement à base de l'ATRA doit être initié immédiatement et en urgence ;⁹² il ne doit en aucun cas être retardé jusqu'à l'obtention de résultats cytogénétiques ou FISH définitifs.

L'ajout d'ATRA peut améliorer rapidement la coagulopathie.

Si la LAP est exclue par les tests cytogénétiques, l'ATRA peut être interrompu à ce moment-là, et un traitement approprié pour un autre type de LAM peut être initié.⁹²

L'ATRA est un composant fondamental du traitement, dans la mesure où il induit la différenciation des promyélocytes malins en neutrophiles, susceptible d'atténuer la coagulopathie rencontrée chez les patients atteints de LAP et donc de prévenir les complications hémorragiques, y compris le décès.

Les patients atteints de LAP peuvent être répartis en deux groupes :

- Le groupe à risque faible/intermédiaire est défini par une numération initiale de GB de $10 \times 10^9/L$ ou moins,
- Tandis que le groupe à risque élevé est défini par une numération initiale de WBC supérieure à $10 \times 10^9/L$.

Tableau 3 : Stratification du risque de la LAP.93

Catégorie de risque	GB ($10^9/L$)	Taux des plaquettes ($10^9/L$)
Bas	≤ 10	>40
Intermédiaire	≤ 10	≤ 40
Haut	>10	

Le but du traitement d'induction est de réduire la population totale de cellules leucémiques dans l'organisme de 10^9 à un niveau inférieur à environ 10^9 cellules, soit le niveau de détection cytogénétique.

B. Les schémas thérapeutiques

1. LAP à risque faible/intermédiaire :

Un traitement d'induction à base de l'ATRA plus ATO est beaucoup plus recommandé comparé à l'ATRA plus une chimiothérapie à base d'anthracycline.

Des essais randomisés ont démontré au moins l'équivalence et, dans certains cas, la supériorité d'ATRA/ATO par rapport aux protocoles combinant ATRA et chimiothérapie.

Le fait de préconiser le schéma ATRA/ATO tient compte du moindre risque de myélosuppression, de toxicité cardiaque, d'effets secondaires communs aux schémas à base d'anthracycline et de risque de leucémies secondaires.⁹⁴

L'essai randomisé de phase III Intergroup APL0406 a démontré des taux similaires de RC, moins de décès pendant l'induction, et une survie sans événement supérieure à 2ans et une survie globale supérieure 4 ans avec ATRA/ATO par rapport à ATRA plus idarubicine.⁹⁵

Le traitement d'induction consiste en un ATO à 0,15 mg/kg/jour et un ATRA à 45 mg/m²/jour jusqu'à ce qu'une RC soit confirmée.

À ce moment-là, les patients dans le groupe ATRA/ATO continuent à recevoir un régime de consolidation composé d'ATO à 0,15 mg/kg/jour 5 jours/semaine des semaines 1-4, 9-12, 17-20, 25-28, et d'ATRA à 45 mg/m²/jour pendant 15 jours à la fois des semaines 1-2, 5-6, 9-10, 13-14, 17-18, 21-22 et 25-26.⁹⁵

Comparés aux patients ayant reçu l'ATRA associé à l'anthracycline, les taux de survie étaient de 97 % dans le groupe ATRA/ATO contre 85 % dans le groupe ATRA/chimiothérapie.⁹⁵

Tableau 4 Schéma de consolidation des patients à risque faible/intermédiaire.

Semaines	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ATRA														
ATO														
Semaines	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
ATRA														
ATO														
ATRA	45mg/m ² /jour par voie orale en deux prises. 2 semaines de traitement, 2 semaines de repos pendant 28 semaines.													
ATO	0.15mg/Kg/jour en IV sur 2 heures, 5 jours par semaine ; en alternance de la manière suivante : 4 semaines de traitement, 4 semaines d'arrêt. Pour un total de 28 semaines.													

2. LAP à haut risque

Étant donné que la plupart des études portant sur l'efficacité des schémas thérapeutiques à base d'ATRA/ATO n'ont étudié que des patients à risque faible ou intermédiaire, le schéma thérapeutique idéal pour traiter les patients à haut risque demeure moins évident.

La référence actuelle en matière de soins pour ces patients reste le recours à l'ATRA en association avec des régimes à base d'anthracycline, mais des études sont actuellement menées pour étudier la possibilité d'utiliser l'ATRA/ATO comme schéma thérapeutique pour ce groupe.

Cette association est appuyée par des études ayant démontré que les patients recevant l'ATRA en association avec une chimiothérapie avaient des taux supérieurs de RC et de survie par rapport aux patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie seule.^{96,97}

Les choix de schémas chimiothérapeutiques comprennent les schémas à base d'anthracyclines, en raison de la sensibilité des cellules LAP à cette classe de médicaments, du fait de la faible expression de la pompe d'efflux des médicaments P-glycoprotéine sur leurs membranes cellulaires.⁹⁸

Puisqu'aucune comparaison directe n'a été faite entre les agents anthracyclines, les choix de régimes peuvent varier.

Des essais randomisés ont utilisé la daunorubicine, la cytarabine et l'ATRA pour le traitement d'induction et ont rapporté des taux de RC de 80 à 95 %.^{99,100}

Tableau 5 : Protocole d'induction de la LAP.38

Table 2. Acute Promyelocytic Leukemia Induction Regimens	
Regimen	Dosing Schedule
ATRA plus idarubicin (often used in high-risk disease)	ATRA: 45 mg/m ² per day in 2 divided doses until complete response Idarubicin: 12 mg/m ² IV push days 2, 4, 6, and 8
ATRA plus daunorubicin plus cytarabine (often used in high-risk disease)	ATRA: 45 mg/m ² per day in 2 divided doses until complete response Daunorubicin: 50 mg/m ² IV push on each of days 3-6 (4 doses) Cytarabine: 200 mg/m ² daily as a continuous infusion for days 3-9 (7 days)
ATRA plus arsenic trioxide (often used in low-risk disease)	ATRA: 45 mg/m ² per day in 2 divided doses until complete response Arsenic trioxide: 0.15 mg/kg per day until complete response

Note. ATRA = all-*trans* retinoic acid. Information from Avvisati et al. (2011); Lo-Coco et al. (2013); Powell et al. (2010).

Une autre étude rétrospective a évalué des patients qui avaient reçu une induction par ATRA plus idarubicine et a rapporté un taux de RC de 91 %.¹⁰¹

Par ailleurs, dans le cadre de l'essai australien APML4, des patients ont été traités par l'idarubicine, l'ATRA et l'ATO ; 95 % d'entre eux ont obtenu une RC hématologique et, après deux cycles de consolidation par l'ATRA et l'ATO, ils ont tous obtenu une RC moléculaire et ont bénéficié d'un traitement d'entretien de 2 ans par l'ATRA, le MTX par voie orale et la 6-MP.

La survie à 2 ans était de 98 %.¹⁰²

Les cliniciens qui traitent ce sous-type de leucémie doivent tenir compte de la manière dont les patients peuvent réagir quand ils sont traités avec les différents régimes thérapeutiques :

- Avec les schémas ATO/ATRA, une hausse de la numération leucocytaire peut survenir, et cette augmentation peut également coïncider avec le risque de syndrome de différenciation, qui fera l'objet d'une discussion plus détaillée dans une section ultérieure. Cette élévation de la numération peut nécessiter un contrôle par l'hydroxyurée.
- En revanche, les régimes associant l'ATRA et la chimiothérapie peuvent entraîner une pancytopénie précoce après le début du traitement.

3. Le traitement d'entretien

- Pour les patients à risque faible/intermédiaire qui parviennent à une RC moléculaire avec des régimes comprenant l'ATRA et l'ATO, le traitement d'entretien ne sera pas systématiquement recommandé du fait que le bénéfice n'est pas encore prouvé et que le risque de toxicité est plus élevé.^{95,103}
- Pour les populations à haut risque, le traitement d'entretien est recommandé en raison du bénéfice potentiel en termes de survie.

Cette recommandation est basée sur les premières études randomisées portant sur l'association ATRA et chimiothérapie, dans lesquelles, par rapport à l'observation, les patients assignés au traitement d'entretien par ATRA présentaient des taux de survie supérieurs à 5 ans et une incidence cumulative de rechute inférieure à 10 ans.^{104,105}

En raison de ces résultats, le traitement d'entretien est fréquemment utilisé chez tous les patients présentant une LAP, bien que cela ne soit pas forcément nécessaire. D'autres essais sont indispensables pour répondre à cette problématique clinique.

Quand ils sont utilisés, les schémas d'entretien standard comprennent l'ATRA en monothérapie à 45 mg/m² po pendant 7 jours répétés toutes les 2 semaines pendant 1 an ou des schémas d'association tels que l'ATRA 45 mg/m² po par jour selon un schéma intermittent (15 jours tous les 3 mois ou 7 jours toutes les 2 semaines) plus 6-MP 60 mg/m² po la nuit plus MTX 20 mg/m²/semaine selon la tolérance.

Pour le schéma d'association, les médicaments sont pris pendant 1 an et sont ajustés si besoin en cas de myélosuppression ou d'anomalies de la fonction hépatique.¹⁰⁶

C. Evaluation de la réponse au schéma thérapeutique

1. Phase d'induction

L'objectif du traitement d'induction est de parvenir à une RC sur le plan morphologique avec restauration d'une hématopoïèse normale.

La rémission moléculaire peut être acquise après le traitement d'induction, mais l'on peut également l'obtenir après un traitement de consolidation.

La réponse au traitement d'induction peut être définie par biopsie de la MO lorsque les patients récupèrent un nombre absolu de neutrophiles supérieur à 1 000/ μ L et un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/ μ L, et ne nécessitent plus de transfusions de GR ; ce qui se produit généralement 30 et 35 jours après le début du traitement d'induction.

Une biopsie de MO plus précoce, par exemple un échantillon du 14^e jour, n'est pas recommandée car les promyélocytes risqueraient de se trouver encore dans la moelle à ce stade et seraient trompeurs.¹⁰⁷

Pour les patients chez qui une rémission morphologique est assurée, il convient de poursuivre directement par un traitement de consolidation.

2. Phase de consolidation

Les patients doivent être évalués après la fin de la consolidation par biopsie et aspiration de la MO.

L'échantillon doit être envoyé pour la transcription de la fusion PML/RARA par RT-PCR.

L'objectif de la consolidation est d'obtenir une RC moléculaire, définie par un test RT-PCR négatif.¹⁰⁸

Si un test RT-PCR positif est noté après la consolidation, le test doit être répété dans les 4 semaines. S'il est négatif à ce moment-là, le patient peut passer au traitement d'entretien. Si le test reste positif, le patient devrait être traité pour maladie réfractaire.

D. Suivi

1. Les complications à craindre au cours du traitement

a. La CIVD

Une complication particulière et potentiellement dramatique de la LAP est la coagulopathie résultant de la CIVD et de la fibrinolyse primaire.

Elle peut être observée à la première présentation du patient ou durant la phase du traitement.

Les patients ont tendance à présenter une hypofibrinogénémie, un TP/TCA élevé et une thrombocytopénie.

Les paramètres de coagulation doivent être surveillés de près, surtout au début du traitement, et reconstitués de manière rigoureuse.

Les objectifs transfusionnels courants comprennent un seuil de plaquettes de 20 000 à 30 000/ μ L, des taux de fibrinogène supérieurs à 150 mg/dL et des taux de rapport international normalisé inférieurs à 2 avec perfusion de plaquettes, de cryoprécipité et de plasma frais congelé, respectivement.^{92,109}

Les procédures invasives doivent être évitées dans la mesure du possible jusqu'à la stabilisation de la coagulopathie.

b. Le syndrome de différenciation

Le syndrome de différenciation est une autre complication unique que l'on observe lors d'un traitement de la LAP. Il a également été dénommé syndrome des acides rétinoïdes ou tempête de cytokines.

Ce syndrome touche environ 25 % des patients dans les deux à 21 jours du début du traitement et est plus fréquent chez les patients dont le nombre de GB est plus élevé au moment du diagnostic.¹¹⁰

Il peut se présenter sous des formes très variées : fièvre, œdème périphérique, infiltrats pulmonaires, insuffisance respiratoire, hypotension, accumulation de liquides, y compris des épanchements pleuraux ou péricardiques, ou dysfonctionnement rénal et hépatique.

Il peut être accompagné d'une hyperleucocytose.

Bien que la pathogenèse du syndrome de différenciation soit peu claire, on a émis l'hypothèse que l'ATRA ou l'ATO provoque une série d'événements aboutissant à un syndrome de réponse inflammatoire systémique, qui comprend des lésions endothéliales avec syndrome de fuite capillaire, une occlusion de la microcirculation et une infiltration tissulaire.

On suppose que cette réponse inflammatoire est médiée par les cellules myéloïdes différenciées, comme IL-1, IL-bêta, IL-6 et IL-8.¹¹¹

Une seconde hypothèse est que l'ATRA induirait des changements dans les propriétés adhésives des cellules LAP qui favorisent l'agrégation des promyélocytes, la leucostase et l'occlusion des vaisseaux, de même que la migration des leucocytes du sang vers les tissus.¹¹²

Le traitement de première intention comprend une corticothérapie agressive (généralement de la dexaméthasone 10 mg IV toutes les 12 heures pendant 3 jours ou plus¹⁰⁷).

Sans traitement à base de glucocorticoïde, les patients qui développent un syndrome de différenciation ont un taux de mortalité de 30 %, généralement dû à une insuffisance respiratoire invalidante ou à des événements neurologiques.

Avec le traitement, les patients répondent en principe dans les douze heures avec une atténuation des symptômes, et le taux de mortalité retombe à environ 5 %.¹¹³

Un haut niveau de suspicion pour le syndrome de différenciation est nécessaire lorsque des changements cliniques apparaissent, car il est impératif de démarrer rapidement un traitement.

Le rôle des glucocorticoïdes prophylactiques a été remis en question mais n'a pas été étudié formellement dans le cadre d'un essai randomisé de grande envergure.

L'analyse d'autres essais qui ont utilisé des stéroïdes prophylactiques a montré des taux similaires de syndrome de différenciation, il n'est donc pas commun de les intégrer dans les schémas thérapeutiques.

Malgré les données montrant que la prophylaxie est efficace pour prévenir le syndrome, certains experts ajouteront des stéroïdes prophylactiques dans certains cas particuliers, notamment chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal ou un nombre élevé de GB.^{114,115}

L'arrêt de l'ATRA ou de l'ATO n'est souvent pas indiqué et n'améliore pas les résultats chez les patients dont la situation est plus stable.¹¹³

Chez les patients qui développent une défaillance multiviscérale ou qui nécessitent une prise en charge en unité de soins intensifs pour insuffisance respiratoire, l'ATRA et/ou l'ATO sont souvent interrompus jusqu'à la régression complète des symptômes, bien qu'il n'y ait pas d'études claires démontrant qu'il s'agit d'une véritable indication pour conserver ces agents.

Les soins de soutien représentent un volet essentiel dans la prise en charge des patients atteints de cette affection.

L'insuffisance respiratoire peut rendre nécessaire une ventilation en pression positive, voire une intubation.

L'atteinte hémodynamique peut exiger un soutien vasopresseur ou une réanimation volumique avec des produits sanguins et des liquides intraveineux.

Étant donné que ces patients sont immunodéprimés, un bilan infectieux poussé est indiqué en cas de détérioration clinique, accompagné d'une antibiothérapie à large spectre.

c. L'hypertension intracrânienne idiopathique

Dans de rares situations, une hypertension intracrânienne idiopathique peut survenir chez les patients sous traitement par ATRA.

Cette affection touche les enfants et les adolescents à un taux plus élevé que les adultes.¹⁰⁷

On suspecte une hypertension intracrânienne idiopathique chez les patients qui se plaignent de maux de tête, de troubles visuels, de dorsalgies ou de perte de vision.¹¹⁶

Le bilan inclut un examen ophtalmologique avec évaluation du nerf optique, une ponction lombaire et des examens d'imagerie.

Le diagnostic peut être établi par la constatation d'une augmentation de la pression intracrânienne avec un LCR normal et des études d'imagerie (TDM ou IRM) négatives. L'œdème papillaire est un signe fréquent mais non nécessaire au diagnostic.

Le traitement peut consister en l'arrêt provisoire ou la réduction de la dose d'ARTA, l'administration de stéroïdes ou d'acétazolamide, ou une intervention chirurgicale.^{117,118}

Tableau 6 : Complications du traitement de la LAP.38

Table 3. Complications of Acute Promyelocytic Leukemia Therapy	
Complication	Presentation and management
Disseminated intravascular coagulation	Transfusion of FFP, cryoprecipitate, platelets as needed Frequent lab monitoring of blood count, coagulation studies, fibrinogen levels
Differentiation syndrome	Can present as fever, peripheral edema, pulmonary infiltrates, hypotension, effusions, or respiratory failure Treated with steroids (dexamethasone at 10 mg IV every 12 hours for 3 or more days)
Idiopathic intracranial hypertension	Can present as headaches, visual obscurations, back pain, or vision loss Work-up includes an ophthalmologic examination with evaluation of the optic nerve, lumbar puncture, and imaging studies Diagnosis made with increased ICP with normal CSF studies and negative imaging studies Treatment can include steroids or acetazolamide, discontinuation of ATRA or ATO, or surgical intervention

Note. FFP = fresh frozen plasma; ICP = intracranial pressure; CSF = cerebrospinal fluid; ATRA = all-*trans* retinoic acid; ATO = arsenic trioxide.

2. La rechute

La rechute hématologique repose sur les mêmes critères de diagnostic.

La rechute moléculaire est définie par deux résultats RT-PCR positifs et consécutifs obtenus à deux semaines d'intervalle au minimum.

Dans un premier temps, un traitement de sauvetage est utilisé avec une anthracycline ou une mitoxantrone associée à des doses modérées ou élevées de cytarabine, associées ou non à de l'étoposide, le tout suivi d'une transplantation.

Ces schémas thérapeutiques permettaient d'obtenir des taux élevés de seconde RC (80 à 90 %).¹¹⁹

Depuis la mise à disposition de l'ATO, d'excellents résultats ont été obtenus avec ce médicament en monothérapie chez les patients atteints de LAP en rechute ou réfractaires.

Le médicament agit selon trois mécanismes principaux :

- La production d'espèces réactives de l'oxygène qui induisent la phosphorylation et l'activation de la voie de la JNK, déclenchant ainsi l'apoptose ;
- La phosphorylation de PML/RARA, entraînant sa dégradation ;
- Inhibition de la transcription de la hTERT et réduction subséquente de l'activité de la télomérase, aboutissant à la fusion des chromosomes et à l'apoptose.¹²⁰

Les effets secondaires les plus importants sont les suivants : syndrome de différenciation, inconfort gastro-intestinal, élévation des enzymes hépatiques, neuropathie, hyperglycémie et arythmies cardiaques (allongement de l'intervalle QT - une surveillance attentive est recommandée pour maintenir le potassium sérique au-dessus de 4,0 mEq/L et le magnésium sérique au-dessus de 1,8 mg/dL).

L'ATO est administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/j jusqu'à la rémission hématologique ou pour une période maximale de 60 jours.

On rapporte des taux de seconde RC de 80 à 90 % et une survie globale à 1 à 3 ans de 50 à 70 %.

Les résultats de la réponse moléculaire au traitement après deux cycles d'ATO (un cycle d'induction et un cycle de consolidation) doivent ensuite être pris en compte pour des décisions supplémentaires sur la poursuite du traitement et, plus particulièrement, pour repérer les patients à plus haut risque de rechute supplémentaire (c'est-à-dire ceux qui présentent une positivité persistante à la PCR) qui doivent être, lorsque cela est possible, affectés à une greffe de SCH allogénique.

Ainsi, les options disponibles impliquent la poursuite du traitement par ATO et/ou par chimiothérapie plus ATRA, suivie d'une transplantation.

À ce jour, il n'existe pas encore d'études comparant l'autogreffe et l'allogreffe de MO. Quatre cures hebdomadaires de méthotrexate intrathécale ou une alternance de méthotrexate et d'Ara-C doivent être prescrites en raison de l'augmentation possible de l'incidence des rechutes au niveau du SNC, surtout chez les patients présentant une leucocytose au moment du diagnostic initial.^{107,121}

3. Facteurs pronostiques

Malgré les progrès considérables qu'a connu la prise en charge de la LAP, celle-ci est encore associée à une incidence élevée de décès précoce en raison de l'apparition fréquente de diathèse hémorragique subite.

Le syndrome hémorragique se développe davantage chez les patients atteints de LAP à haut risque, qui sont actuellement définis comme ceux dont le nombre de GB est supérieur à $10 \cdot 10^9/L$ au moment de la présentation.

Outre que la numération leucocytaire élevée, d'autres caractéristiques moléculaires et immunophénotypiques ont été associées à la LAP à haut risque. Parmi celles-ci, l'expression dans les blastes de LAP de l'antigène CD34 des cellules souches/progénitrices, de la molécule d'adhésion neuronale (CD56) et de l'antigène CD2 des cellules T identifie un sous-ensemble de patients à haut risque de rechute, et l'expression de ces marqueurs est souvent associée à une numération leucocytaire élevée.

Sur le plan moléculaire, l'isoforme courte PML/RARA et les mutations de la duplication en tandem interne (ITD) de FLT3 ont été associées à un risque accru de rechute.

Ces observations indiquent qu'une caractérisation immunophénotypique et moléculaire approfondie des LAP au moment du diagnostic, y compris l'évaluation des antigènes CD2, CD56 et CD34 et des mutations FLT3, peut aider à mieux concevoir un traitement adapté au risque dans cette maladie.¹²²



Conclusion



A la fin de ce travail, on peut conclure que la LAP représente un processus pathologique particulier et bien distinct qui nécessite un haut niveau de vigilance clinique et l'instauration urgente d'un traitement adapté.

Une bonne compréhension de ses manifestations et de sa pathophysiologie peut aider le professionnel de la santé à identifier les patients atteints et à optimiser les soins prodigués.

L'incorporation d'ATRA et d'ATO dans les protocoles thérapeutiques a permis de parvenir à d'excellents taux de rémission et de survie à long terme.

Néanmoins, les patients restent exposés à un risque de décès précoce du fait de complications telles que l'hémorragie et le syndrome de différenciation.

Les régimes d'induction sont variés et sont adaptés à la catégorie de risque au moment du diagnostic.

Des essais supplémentaires sont requis pour élucider le rôle des régimes d'induction sans chimiothérapie pour les patients à haut risque.

Par ailleurs, des complications spécifiques liées au traitement peuvent survenir, et le praticien expérimenté, ainsi que le personnel hospitalier, jouent un rôle crucial pour identifier ces événements potentiels et pour agir rapidement.



Résumés



RESUME

Titre : Leucémie aigüe promyélocytaire : Aspects hématologiques. -Revue de littérature-

Auteur : KADHI Ikram.

Directeur de thèse : MASRAR Azlarab.

Mots clés : Leucémie aigüe promyélocytaire, physiopathologie, diagnostic, traitement.

- La LAP représente un sous-type particulier de LAM, identifié dans la classification FAB (LAM-3) et dans la classification OMS. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.
- La LAP est caractérisée par une association significative à des troubles de la coagulation et de fibrinolyse, source de syndromes hémorragiques parfois mortels.
- Le diagnostic de la LAP est suspecté par la morphologie caractéristique des cellules leucémiques, l'immunophénotype ou la présence d'une coagulopathie sévère.
- Le diagnostic est ensuite confirmé par l'identification du gène de fusion PML-RARA ou de la translocation chromosomique associée.
- Depuis l'avènement de l'ATRA, le pronostic de la LAP s'est nettement amélioré.
- Les hématologues se tournent vers l'ATO, qui en association avec l'ATRA agit de façon synergique sur les cellules blastiques avec une toxicité sur les tissus sains très faible et des taux de rémission similaire voire supérieures à la chimiothérapie.
- Le suivie de la maladie résiduelle par biologie moléculaire est essentiel à moyen et à long terme, permettant le diagnostic de rechute infraclinique dont le traitement précoce pourra améliorer la survie des patients.

SUMMARY

Title: Acute promyelocytic leukemia: hematological aspects. -Literature review-

Author: KADHI Ikram.

Supervisor: MASRAR Azlarab.

Key words: Acute promyelocytic leukemia, physiopathology, diagnostic, treatment.

- APL represents a particular subtype of AML, identified in the FAB classification (AML-3) and in the WHO classification. It is a real diagnostic and therapeutic emergency.
- APL is characterized by a significant association with coagulation and fibrinolysis disorders, a source of hemorrhagic syndromes that are sometimes fatal.
- The diagnosis of APL is suspected by the characteristic morphology of the leukemic cells, the immunophenotype or the presence of severe coagulopathy.
- The diagnosis is then confirmed by the identification of the PML-RARA fusion gene or associated chromosomal translocation.
- Since the advent of ATRA, the prognosis of APL has been significantly improved.
- Hematologists are turning to ATO, which in combination with ATRA acts synergistically on blast cells with very low toxicity on healthy tissues and remission rates similar or even superior to chemotherapy.
- Monitoring of residual disease by molecular biology is essential in the intermediate and long term, allowing the diagnosis of subclinical relapse, which early treatment may improve patient survival.

الملخص

العنوان: اللوكيميا الحادة بخلايا النخاع الخديج او ابيضاض سلائف النقويات الحاد: الجوانب الهمياتولوجية. مراجعة أدبية.

الكاتب: قدحي إكرام.

المؤطر: عز العرب مسرار.

الكلمات الرئيسية: ابيضاض سلائف النقويات الحاد، علم وظائف الأعضاء، التشخيص، العلاج.

- ابيضاض سلائف النقويات الحاد هو نوع مميز من ابيضاضات الدم النقوية الحادة، وهو محدد في التصنيف الفرنسي الأمريكي البريطاني (ابيضاض الدم النقوي الحاد-3) وفي تصنيف منظمة الصحة العالمية. ويجب اعتباره كحالة استعجالية تشخيصية وعلاجية.

- يتميز ابيضاض سلائف النقويات الحاد بكثرة اضطرابات التخثر وإنحلال الفبرين والتي تشكل مصدرا للمتلازمات النزيفية التي قد تؤدي بحياة صاحبها.

- يجب الإشتباه في ابيضاض سلائف النقويات الحاد من خلال الشكل المميز لخلاياه السرطانية، النمط المناعي أو عند وجود اعتلال تخثر شديد.

- بينما يتطلب التشخيص النهائي العثور على جين الإندماج أو إفناء الكروموسومات المصاحب لهذا المرض.

- منذ ظهور حمض الريتينويك المفروق (المعروف أيضا باسم تريتينوين)، عرف تشخيص ابيضاض سلائف النقويات الحاد تقدما باهرا.

- يميل أخصائيو علم الدم حاليا إلى اعتماد أكسيد الزرنيخ الثلاثي للعلاج، والذي يعمل جنبا إلى جنب وبشكل تآزري مع حمض الريتينويك المفروق ضد الخلايا الورمية مع سمية منخفضة للغاية على الأنسجة السليمة ومعدلات علاج مماثلة أو حتى متفوقة على العلاج الكيميائي.

- رصد الأمراض المتبقية بواسطة البيولوجيا الجزيئية أمر ضروري على المديين المتوسط والطويل، فتشخيص انتكاس دون سريري وعلاجه بشكل مبكر قد يساهمان في تحسين فرصة نجاة المريض.



Références bibliographiques



- [1] Hillestad LK. Acute Promyelocytic Leukemia. *Acta Med Scand.* 1957;159(3):189-194. doi:10.1111/j.0954-6820.1957.tb00124.x
- [2] Degos L. The history of acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;122(4):539-553. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04460.x
- [3] Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med.* 1998;339(19):1341-1348. doi:10.1056/NEJM199811053391901
- [4] Testi AM, Pession A, Diverio D, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood.* 2018;132(4):405-412. doi:10.1182/blood-2018-03-836528
- [5] RESERVED IUAR. Orphanet: Acute promyelocytic leukemia. Accessed January 16, 2023. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=520
- [6] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed Revised Criteria for the Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Ann Intern Med.* 1985;103(4):620-625. doi:10.7326/0003-4819-103-4-620
- [7] EPO et dopage. Planet-Vie. Accessed January 4, 2023. <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-cardiovasculaire/epo-et-dopage>
- [8] Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Dev Camb Engl.* 2013;140(12):2463-2467. doi:10.1242/dev.083147
- [9] Origins and implications of pluripotent stem cell variability and heterogeneity - PubMed. Accessed January 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23673969/>

- [10] Hématopoïèse. In: *Wikipédia.* ; 2022. Accessed January 4, 2023. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=H%C3%A9matopo%C3%AF%C3%A8se&oldid=195044640>
- [11] Bain BJ. Classification of acute leukaemia: the need to incorporate cytogenetic and molecular genetic information. *J Clin Pathol.* 1998;51(6):420-423.
- [12] De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. “Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update.” *Blood Cancer J.* 2016;6(7):e441. doi:10.1038/bcj.2016.50
- [13] Figure 1. Chromosomal translocations in APL. ResearchGate. Accessed January 4, 2023. https://www.researchgate.net/figure/Chromosomal-translocations-in-APL_fig1_7575219
- [14] chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://static.horiba.com/fileadmin/Horiba/Products/Medical/PERIANALYTIC/QSP_Newsletter_May_2020_HORIBA_Medical_EN.pdf.
- [15] Slack JL, Waxman S, Tricot G, Tallman MS, Bloomfield CD. Advances in the Management of Acute Promyelocytic Leukemia and Other Hematologic Malignancies with Arsenic Trioxide. *The Oncologist.* 2002;7(S1):1-13. doi:10.1634/theoncologist.7-suppl_1-1
- [16] Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2002;16(10):1959-1973. doi:10.1038/sj.leu.2402721

- [17] Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol.* 2014;100(1):27-37. doi:10.1007/s12185-013-1463-0
- [18] Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood.* 2011;118(5):1248-1254. doi:10.1182/blood-2011-04-346437
- [19] Müller MR, Rao A. Linking calcineurin activity to leukemogenesis. *Nat Med.* 2007;13(6):669-671. doi:10.1038/nm0607-669
- [20] Jordan CT, Guzman ML. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene.* 2004;23(43):7178-7187. doi:10.1038/sj.onc.1207935
- [21] Müller MR, Rao A. Linking calcineurin activity to leukemogenesis. *Nat Med.* 2007;13(6):669-671. doi:10.1038/nm0607-669
- [22] Passegué E, Jamieson CHM, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100 Suppl 1(Suppl 1):11842-11849. doi:10.1073/pnas.2034201100
- [23] Jordan CT, Guzman ML. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene.* 2004;23(43):7178-7187. doi:10.1038/sj.onc.1207935
- [24] Jordan CT, Guzman ML. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene.* 2004;23(43):7178-7187. doi:10.1038/sj.onc.1207935

- [25] Sébahoun G. Leucémies aiguës. *Hématologie Clin Biol 2ième Édition*. Published online 2006.
- [26] Leucémie aigüe myéloïde. In: *Wikipédia*. ; 2022. Accessed January 4, 2023.
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Leuc%C3%A9mie_aig%C3%BCe_my%C3%A9lo%C3%AFde&oldid=198438614
- [27] Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte - EM consulte. Accessed January 4, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/67354/leucemies-aigues-lymphoblastiques-de-l-adulte>
- [28] Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, Varotto S, Zanesco L, Turra S. Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Orthop*. 2008;28(1):20-28. doi:10.1097/BPO.0b13e31815ff350
- [29] Masson E. Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique. EM-Consulte. Accessed January 4, 2023. <https://www.em-consulte.com/article/12984/manifestations-cutanees-revelatrices-d-une-leucemi>
- [30] Image: Leucémie cutanée (disséminée). Édition professionnelle du Manuel MSD. Accessed January 4, 2023.
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/image/leuc%C3%A9mie-cutan%C3%A9e-diss%C3%A9min%C3%A9e>
- [31] Monteil J, Brette D. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. *EMC - Oto-rhino-laryngologie*. 2005;1(1):56–72.49.

- [32] Leucémie aigüe myéloïde. In: *Wikipédia.* ; 2022. Accessed January 4, 2023.
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Leuc%C3%A9mie_aig%C3%BCe_my%C3%A9lo%C3%AFde&oldid=198438614
- [33] ELARQAM L, Benouchane T, KHORASSANI M, KHATTAB M, M' SEFFER ALAOUI F. LA très hyper-leucocytaire de l'enfant, expérience de l'unité d'hématologie-oncologie pédiatrique, service de pédiatrie II - Rabat. *Médecine du Maghreb.* 2004;November 2(N° 121):23–7.
- [34] Nafil H, Tazi I, Mahmal L. Leucémie aiguë myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale. *J Pédiatrie Puériculture.* 2011;24(5):241-243. doi:10.1016/j.jpp.2011.05.003
- [35] Trof RJ, Schaafsma R, Beishuizen B. Pulmonary leucostasis syndrome presented by unilateral pulmonary infiltrates. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014204934. doi:10.1136/bcr-2014-204934
- [36] Promyelocyte in the peripheral blood smear. ResearchGate. Accessed January 4, 2023. https://www.researchgate.net/figure/Promyelocyte-in-the-peripheral-blood-smear_fig1_280870614
- [37] A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements | Blood | American Society of Hematology. Accessed January 4, 2023.
<https://ashpublications.org/blood/article/96/4/1287/258434/A-new-morphologic-classification-system-for-acute>

- [38] Ryan MM. Acute Promyelocytic Leukemia: A Summary. *J Adv Pract Oncol.* 2018;9(2):178.
- [39] Fig. 3 Morphologic variants of APL. ResearchGate. Accessed January 4, 2023. https://www.researchgate.net/figure/Morphologic-variants-of-APL_fig1_330895512
- [40] McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, Dorothy Sundberg R, Brunning RD. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol.* 1982;50(2):201-214. doi:10.1111/j.1365-2141.1982.tb01910.x
- [41] Acute Promyelocytic Leukemia - AML with t(15;17)(q22;q12) | Flow Cytometry. Accessed January 4, 2023. <https://wiki.clinicalflow.com/acute-promyelocytic-leukemia-aml-t1517q22q12>
- [42] Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARalpha, its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1999;93(10):3167-3215.
- [43] Côté S, Zhou D, Bianchini A, Nervi C, Gallagher RE, Miller WH. Altered ligand binding and transcriptional regulation by mutations in the PML/RARalpha ligand-binding domain arising in retinoic acid-resistant patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 2000;96(9):3200-3208.

- [44] General aspects of cytogenetic analysis in hematologic malignancies - UpToDate. Accessed January 4, 2023.
<https://www.uptodate.com/contents/general-aspects-of-cytogenetic-analysis-in-hematologic-malignancies>
- [45] Figure 2. FISH detection of PML-RARa in the patient at diagnosis of... ResearchGate. Accessed January 4, 2023.
https://www.researchgate.net/figure/FISH-detection-of-PML-RARa-in-the-patient-at-diagnosis-of-acute-promyelocytic-leukemia_fig2_349409752
- [46] Acute promyelocytic leukemia, karyotype. Accessed January 4, 2023.
<https://imagebank.hematology.org/image/60348/acute-promyelocytic-leukemia-karyotype>
- [47] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol.* 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
- [48] Fenaux P, Vanhaesbroucke C, Estienne MH, et al. Acute monocytic leukaemia in adults: treatment and prognosis in 99 cases. *Br J Haematol.* 1990;75(1):41-48. doi:10.1111/j.1365-2141.1990.tb02614.x
- [49] Fung H, Shepherd JD, Naiman SC, et al. Acute monocytic leukemia: a single institution experience. *Leuk Lymphoma.* 1995;19(3-4):259-265. doi:10.3109/10428199509107896

- [50] Dewald GW, Morrison-DeLap SJ, Schuchard KA, Spurbeck JL, Pierre RV. A possible specific chromosome marker for monocytic leukemia: three more patients with t(9;11)(p22;q24) and another with t(11;17)(q24;q21), each with acute monoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 1983;8(3):203-212. doi:10.1016/0165-4608(83)90136-x
- [51] Weh HJ, Kabisch H, Landbeck G, Hossfeld DK. Translocation (9;11)(p21;q23) in a child with acute monoblastic leukemia following 2 1/2 years after successful chemotherapy for neuroblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1986;4(10):1518-1520. doi:10.1200/JCO.1986.4.10.1518
- [52] Heim S, Avanzi GC, Billström R, et al. A new specific chromosomal rearrangement, t(8;16) (p11;p13), in acute monocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1987;66(3):323-326. doi:10.1111/j.1365-2141.1987.tb06917.x
- [53] A unique 8;16 translocation in two infants with poorly differentiated monoblastic leukemia - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3466674/>
- [54] Translocation t(8;16) in acute monocytic leukemia - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3165700/>
- [55] Translocation (8;16)(p11;p13) in patients with acute monocytic leukemias. An evolving syndrome? - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3060248/>

- [56] Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, et al. Acute myeloid leukemia with 11q23 translocations: myelomonocytic immunophenotype by multiparameter flow cytometry. *Leukemia*. 1998;12(3):317-325. doi:10.1038/sj.leu.2400933
- [57] Therapy-related acute nonlymphocytic leukemia with monocytic features and rearrangement of chromosome 11q - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2648930/>
- [58] Slovak ML, Nemana L, Traweek ST, Stroh JA. Acute monoblastic leukemia (FAB-M5b) with t(8;14)(p11;q11.1). *Cancer Genet Cytogenet*. 1991;56(2):237-242. doi:10.1016/0165-4608(91)90176-u
- [59] Lai JL, Zandecki M, Fenaux P, Preudhomme C, Facon T, Deminatti M. Acute monocytic leukemia with (8;22)(p11;q13) translocation. Involvement of 8p11 as in classical t(8;16)(p11;p13). *Cancer Genet Cytogenet*. 1992;60(2):180-182. doi:10.1016/0165-4608(92)90013-x
- [60] Sandoval C, Head DR, Mirro J, Behm FG, Ayers GD, Raimondi SC. Translocation t(9;11)(p21;q23) in pediatric de novo and secondary acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*. 1992;6(6):513-519.
- [61] Thirman MJ, Gill HJ, Burnett RC, et al. Rearrangement of the MLL gene in acute lymphoblastic and acute myeloid leukemias with 11q23 chromosomal translocations. *N Engl J Med*. 1993;329(13):909-914. doi:10.1056/NEJM199309233291302
- [62] Bower M, Parry P, Carter M, et al. Prevalence and clinical correlations of MLL gene rearrangements in AML- M4/5. *Blood*. 1994;84(11):3776-3780. doi:10.1182/blood.V84.11.3776.bloodjournal84113776

- [63] 11q23 rearrangements in acute leukemia - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8558942/>
- [64] Archimbaud E, Charrin C, Magaud JP, et al. Clinical and biological characteristics of adult de novo and secondary acute myeloid leukemia with balanced 11q23 chromosomal anomaly or MLL gene rearrangement compared to cases with unbalanced 11q23 anomaly: confirmation of the existence of different entities with 11q23 breakpoint. *Leukemia*. 1998;12(1):25-33. doi:10.1038/sj.leu.2400853
- [65] Seiter K, Feldman EJ, Sreekantaiah C, et al. Secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplasia without abnormalities of chromosome 11q23 following treatment of acute leukemia with topoisomerase II-based chemotherapy. *Leukemia*. 2001;15(6):963-970. doi:10.1038/sj.leu.2402122
- [66] Acute monoblastic leukemia with t(8;16): A distinct clinicopathologic entity; Report of a case and review of the literature - Sun - 2001 - American Journal of Hematology - Wiley Online Library. Accessed January 15, 2023. [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1096-8652\(200103\)66:3%3C207::AID-AJH1046%3E3.0.CO;2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/1096-8652(200103)66:3%3C207::AID-AJH1046%3E3.0.CO;2-Q)
- [67] Creutzig U, Ritter J, Budde M, Sutor A, Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer*. 1987;60(12):3071-3079. doi:10.1002/1097-0142(19871215)60:12<3071::aid-cnrcr2820601235>3.0.co;2-y

- [68] Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10975379/>
- [69] Schwonzen M, Kuehn N, Vetten B, Diehl V, Pfreundschuh M. Phenotyping of acute myelomonocytic (AMMOL) and monocytic leukemia (AMOL): association of T-cell-related antigens and skin-infiltration in AMOL. *Leuk Res.* 1989;13(10):893-898. doi:10.1016/0145-2126(89)90042-8
- [70] Cuttner J, Conjalka MS, Reilly M, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am J Med.* 1980;69(4):555-558. doi:10.1016/0002-9343(80)90467-2
- [71] Peterson L, Dehner LP, Brunning RD. Extramedullary masses as presenting features of acute monoblastic leukemia. *Am J Clin Pathol.* 1981;75(2):140-148. doi:10.1093/ajcp/75.2.140
- [72] Font RL, Mackay B, Tang R. Acute monocytic leukemia recurring as bilateral perilimbal infiltrates. Immunohistochemical and ultrastructural confirmation. *Ophthalmology.* 1985;92(12):1681-1685. doi:10.1016/s0161-6420(85)34091-5
- [73] Hertler AA, Rosenwasser GO, Gluck WL. Isolated anterior chamber relapse in acute monoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 1986;23(4):401-403. doi:10.1002/ajh.2830230412
- [74] Infiltrative polyneuropathy due to acute monoblastic leukemia in hematologic remission - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3469539/>

- [75] Peterson BA, Brunning RD, Bloomfield CD, et al. Central nervous system involvement in acute nonlymphocytic leukemia. A prospective study of adults in remission. *Am J Med.* 1987;83(3):464-470. doi:10.1016/0002-9343(87)90756-x
- [76] Gottesfeld E, Silverman RA, Coccia PF, Jacobs G, Zaim MT. Transient blueberry muffin appearance of a newborn with congenital monoblastic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2 Pt 2):347-351. doi:10.1016/s0190-9622(89)80032-5
- [77] Roberts JP, Atwell JD. Testicular enlargement as a presenting feature of monocytic leukemia in an infant. *J Pediatr Surg.* 1989;24(12):1306-1307. doi:10.1016/S0022-3468(89)80573-1
- [78] Leukemic vasculitis: a feature of leukemia cutis in some patients - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9169659/>
- [79] Bussel JB, Steinherz PG, Miller DR, Hilgartner MW. A heparin-like anticoagulant in an 8-month-old boy with acute monoblastic leukemia. *Am J Hematol.* 1984;16(1):83-90. doi:10.1002/ajh.2830160111
- [80] Auger MJ, Mackie MJ. A quantitative study of monocyte procoagulant activity in acute monoblastic and chronic myelomonocytic leukaemias. *Acta Haematol.* 1987;78(1):37-40. doi:10.1159/000205833
- [81] Mangal AK, Grossman L, Vickars L. Disseminated intravascular coagulation in acute monoblastic leukemia: response to heparin therapy. *Can Med Assoc J.* 1984;130(6):731-733.

- [82] Long-term survival in acute myeloid leukemia - Bennett - 1997 - Cancer - Wiley Online Library. Accessed January 15, 2023. [https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19971201\)80:11+%3C2205::AID-CNCR7%3E3.0.CO;2-G](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0142(19971201)80:11+%3C2205::AID-CNCR7%3E3.0.CO;2-G)
- [83] Eastern Cooperative Oncology Group study of the cytochemistry of adult acute myeloid leukemia by correlation of subtypes with response and survival - PubMed. Accessed January 15, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6945906/>
- [84] LearnHaem. AML M5 - Acute Monoblastic Leukaemia. LearnHaem | Haematology Made Simple. Accessed January 15, 2023. <https://www.learnhaem.com/courses/frcpath-morph/lessons/acute-myeloid-leukaemia/topic/aml-m5/>
- [85] Ding SX, Chen T, Wang T, Liu CY, Lu WL, Fu R. The Risk of Clonal Evolution of Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Acquired Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Haematol.* 2018;140(3):141-145. doi:10.1159/000491816
- [86] Georges GE, Doney K, Storb R. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. *Blood Adv.* 2018;2(15):2020-2028. doi:10.1182/bloodadvances.2018021162
- [87] Dotson JL, Lebowicz Y. Myelodysplastic Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed January 15, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534126/>

- [88] Bhargava J, Panginikkod S. Still Disease. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Accessed January 15, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538345/>
- [89] Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211-240. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_9
- [90] Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. Accessed January 4, 2023. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=leuc%C3%A9mie%20aig%C3%BCe%20my%C3%A9loide%20%28classification%20OMS%20des%29>
- [91] The New WHO Classification 2022. Accessed January 4, 2023. <https://www.mll.com/en/the-new-who-classification-2022>
- [92] Tallman MS, Altman JK. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(25):5126-5135. doi:10.1182/blood-2009-07-216457
- [93] Table 1 Risk stratification in APL. ResearchGate. Accessed January 17, 2023. https://www.researchgate.net/figure/Risk-stratification-in-APL_tbl1_315067529
- [94] Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. Retinoic acid plus arsenic trioxide, the ultimate panacea for acute promyelocytic leukemia? *Blood*. 2013;122(12):2008-2010. doi:10.1182/blood-2013-06-505115
- [95] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1300874

- [96] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337(15):1021-1028. doi:10.1056/NEJM199710093371501
- [97] Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood.* 1993;82(11):3241-3249.
- [98] Candoni A, Damiani D, Michelutti A, et al. Clinical characteristics, prognostic factors and multidrug-resistance related protein expression in 36 adult patients with acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2003;71(1):1-8. doi:10.1034/j.1600-0609.2003.00084.x
- [99] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood.* 1999;94(4):1192-1200.
- [100] Burnett AK, Grimwade D, Solomon E, Wheatley K, Goldstone AH. Presenting white blood cell count and kinetics of molecular remission predict prognosis in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid: result of the Randomized MRC Trial. *Blood.* 1999;93(12):4131-4143.

- [101] de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 2008;111(7):3395-3402. doi:10.1182/blood-2007-07-100669
- [102] Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide as initial therapy in acute promyelocytic leukemia (APML4). *Blood*. 2012;120(8):1570-1580; quiz 1752. doi:10.1182/blood-2012-02-410746
- [103] Coutre SE, Othus M, Powell B, et al. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol*. 2014;165(4):497-503. doi:10.1111/bjh.12775
- [104] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100(13):4298-4302. doi:10.1182/blood-2002-02-0632
- [105] Adès L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115(9):1690-1696. doi:10.1182/blood-2009-07-233387

- [106] Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;116(19):3751-3757. doi:10.1182/blood-2010-02-269621
- [107] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-1891. doi:10.1182/blood-2008-04-150250
- [108] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-4649. doi:10.1200/JCO.2003.04.036
- [109] Sanz MA, Tallman MS, Lo-Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2005;105(8):3019-3025. doi:10.1182/blood-2004-09-3475
- [110] Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. *Blood*. 2009;113(4):775-783. doi:10.1182/blood-2008-07-168617

- [111] Luesink M, Pennings JLA, Wissink WM, et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. *Blood*. 2009;114(27):5512-5521. doi:10.1182/blood-2009-02-204834
- [112] Retinoic acid syndrome induced by arsenic trioxide in treating recurrent all-trans retinoic acid resistant acute promyelocytic leukemia - PubMed. Accessed January 4, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10811463/>
- [113] Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood*. 2000;95(1):90-95.
- [114] Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-2782. doi:10.1182/blood-2013-10-512640
- [115] Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(16):2668-2676. doi:10.1200/JCO.2008.18.4119
- [116] Wall M, Kupersmith MJ, Kiebertz KD, et al. The idiopathic intracranial hypertension treatment trial: clinical profile at baseline. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):693-701. doi:10.1001/jamaneurol.2014.133
- [117] Matthews YY. Drugs used in childhood idiopathic or benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2008;93(1):19-25. doi:10.1136/adc.2006.107326

- [118] Corbett JJ, Thompson HS. The rational management of idiopathic intracranial hypertension. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1049-1051. doi:10.1001/archneur.1989.00520460025008
- [119] De Salvo L, Weir Medina J, Gómez Sánchez O, et al. [Acute promyelocytic leukemia in the west of Venezuela]. *Sangre (Barc).* 1989;34(5):329-331.
- [120] Bassi SC, Rego EM. Molecular basis for the diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia. *Rev Bras Hematol E Hemoter.* 2012;34:134-139. doi:10.5581/1516-8484.20120033
- [121] Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(5):495-503. doi:10.1200/JCO.2010.32.1067
- [122] Testa U, Lo-Coco F. Prognostic factors in acute promyelocytic leukemia: strategies to define high-risk patients. *Ann Hematol.* 2016;95(5):673-680. doi:10.1007/s00277-016-2622-1

Serment d'Hippocrate

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشرية في جاعلا صحة مريضى هدى فى الأول.
- ❖ وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 56

سنة : 2023

الوكيميا الحادة بخلايا النخاع الخديج او ابيضاض سلائف النقويات الحاد: الجوانب الهيماتولوجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة إكرام قدحي

المزودة في 01 ماي 1998 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : إبيضاض سلائف النقويات الحاد؛ علم وظائف الأعضاء؛ التشخيص؛
العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة سعاد بنكيران

مشرف

أستاذة في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد أنس جعايدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد حفيظ الزاهد

أستاذ في علم الدم البيولوجي