

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

Faculté de médecine

Département de Médecine

## Thèse

Pour l'obtention du **Doctorat en Sciences Médicales**

## Thème

**Influence des facteurs pronostiques sur la réponse après une chimiothérapie d'induction dans les leucémies aiguës myéloïdes de *novo* chez les sujets jeunes en dehors des leucémies aiguës promyélocyaires.**

*Présenté par :*

**Dr BENZINEB Brahim**  
Maitre-assistant en hématologie

**Devant les membres de jury**

<b>Président :</b>	<b>Pr Hadj TOUHAMI</b>	Faculté de médecine d'Oran
<b>Directrice :</b>	<b>Pr Naima MESLI</b>	Faculté de médecine de Tlemcen
<b>Membres :</b>	<b>Pr Selma HAMDI</b>	Faculté de médecine de Sétif
	<b>Pr Mohamed RAMAOUNE</b>	Faculté de médecine d'Alger
	<b>Pr Abdessamed ARABI</b>	Faculté de médecine d'Oran
	<b>Pr Nadia BENMANSOUR</b>	Faculté de médecine de Tlemcen

N° D'ordre ..... Année : 2017

Soutenue le ...../...../.....



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

Faculté de Médecine

Département de Médecine

## Thèse

Pour l'obtention du **Doctorat en Sciences Médicales**

## Thème

**Influence des facteurs pronostiques sur la réponse après une chimiothérapie d'induction dans les leucémies aiguës myéloïdes de *novo* chez les sujets jeunes en dehors des leucémies aiguës promyélocytaires.**

*Présenté par :*

**Dr BENZINEB Brahim**

**Maitre-assistant en hématologie**

### Devant les membres de jury

<b>Président :</b>	<b>Pr Hadj TOUHAMI</b>	Faculté de médecine d'Oran
<b>Directrice :</b>	<b>Pr Naima MESLI</b>	Faculté de médecine de Tlemcen
<b>Membres :</b>	<b>Pr Selma HAMD</b>	Faculté de médecine de Sétif
	<b>Pr Mohamed RAMAOUNE</b>	Faculté de médecine d'Alger
	<b>Pr Abdessamed ARABI</b>	Faculté de médecine d'Oran
	<b>Pr Nadia BENMANSOUR</b>	Faculté de médecine de Tlemcen

N° D'ordre ..... Année : 2017

Soutenue le ...../...../.....

## Remerciements

Je rends grâce, avant tout, à **Dieu** Tout-puissant pour l'aboutissement de ce travail ; c'est lui qui m'a donné la volonté, la santé et la patience durant ces longues années d'études.

Je tiens à remercier en premier lieu mon Professeur et directrice de thèse **Naima MESLI**, qui a très volontier accepté d'être le promoteur de ce travail. Votre expérience, a joué un rôle important dans sa conception.

Mes remerciements s'adressent à mon maitre le Professeur **Hadj TOUHAMI** de la faculté de médecine d'Oran qui a accepté de présider ce jury. Vos qualités humaines resteront à jamais pour moi un modèle à suivre.

Au professeur **Selma HAMDI** de la faculté de médecine de Sétif : je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

Au professeur **Mohamed RAMAOUN** de la faculté de médecine d'Alger. Veuillez agréer Monsieur mes remerciements les plus respectueux.

Au professeur **Abdessamed ARABI** de la faculté de médecine d'Oran. Vous m'honorez en évaluant ce travail et je vous remercie pour vos précieux conseils.

Au professeur **Nadia BENMANSOUR** de la faculté de médecine de Tlemcen, je suis heureux que vous ayez accepté de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à mon maitre le Professeur **Mohamed Amine BEKADJA** de la faculté de médecine d'Oran. L'aboutissement de ce travail me donne l'occasion de vous exprimer ma très sincère reconnaissance.

Je remercie également le **Dr Amina KRIM** maitre assistante en hématologie EHU d'Oran. Votre collaboration durant ce travail, m'a profondément touché.

J'associe volontiers, les Drs. **DERBALI Regagba** et **MANAA Rachid** dans l'expression de ma reconnaissance, pour leurs supports dans l'étude et l'analyse statistique des données récoltées.

J'exprime également mes gratitudee à l'égard de toutes les équipes médicales et paramédicales du CHU de Tlemcen, de l'EHU Oran et du CHU d'Oran pour leur patience et leur sérénité. Que dieu vous aide à accomplir cette tâche ardue mais noble

## *Dédicace*

*C'est avec une gratitude et une sincérité immense que je dédie ce travail à mes chers **parents** qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite, ils m'ont montré le chemin par leurs conseils judicieux. J'espère qu'un jour je pourrais leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.*

*A mes très chers **frères** et **sœurs** : Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité et Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

*A ma chère **épouse** : Que dieu nous unisse toujours et nous accorde sérénité sur notre chemin ; ce travail est le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle*

*A tous, Puisse dieu le Tout-puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur :*

*A toute ma famille*

*A tous mes amis*

*A tous mes collègues*

*A tous mes professeurs qui ont participé à ma formation aussi bien primaire, que secondaire et supérieure.*

*Aux patients cancéreux, pour leur patience et leur combat quotidien contre la maladie. On leur souhaite que le soleil de la guérison se lève un jour.*

# Table des matières

Remerciements.....	ii
Dédicace.....	iv
Table des matières.....	v
Abréviations et Acronymes.....	xi
La liste des tableaux.....	xiv
La liste des figures.....	xvi

## Chapitre 1 :

1. Problématique : .....	1
--------------------------	---

## Chapitre 2 :

2. Synthèse bibliographique : .....	4
2.1 Introduction : .....	4
2.2. Historique : .....	5
2.3. Etiopathogène : .....	7
2.3.1. Pré-leucémie et mutations initiatrices : .....	7
2.3.2. Evolution du clone génomique de la leucémie aiguë : .....	8
2.3.3. Origine clonale de la rechute : .....	8
2.4. Diagnostic et classification : .....	9
2.4.1. Diagnostic : .....	9
2.4.2. Les méthodes de diagnostic et classification : .....	10
2.4.2.1. Les méthodes de diagnostic : .....	10
2.4.2.1.1. Clinique : .....	10
2.4.2.1.2. Biologie : .....	11
2.4.2.1.2.1. Hémogramme : .....	11
2.4.2.1.2.2. Myélogramme : .....	11
2.4.2.1.2.3. Cytochimie : .....	12
2.4.2.1.2.4. Immunophénotypage : .....	13

2.4.2.1.2.5. Cytogénétique et biologie moléculaire : .....	13
2.4.2.2. Classification cytologique (OMS 2008) : .....	14
2.4.2.2.1. LAM avec différenciation minimale (LAM0) : .....	14
2.4.2.2.2. LAM sans maturation (LAM1) : .....	14
2.4.2.2.3. LAM avec une maturation (LAM2) : .....	15
2.4.2.2.4. Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) : .....	15
2.4.2.2.5. Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4) : .....	16
2.4.2.2.6. Leucémie aiguë monoblastique et monocytaire (LAM5a, LAM5b) : .....	16
2.4.2.2.7. Erythroleucémie (LAM6) : .....	17
2.4.2.2.8. La leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7) : .....	18
2.5. Facteurs pronostiques : .....	18
2.5.1. Facteurs cliniques : .....	18
2.5.2. Facteurs hématologiques et cytologiques : .....	19
2.5.3. Immunophénotypage : .....	19
2.5.4. Résistance aux traitements ( <i>multidrug résistance</i> MDR) : .....	20
2.5.5. Cytogénétique : .....	20
2.5.6. Biologie moléculaire : .....	21
2.6. Traitement : .....	22
2.6.1. Des sujets jeunes 18- 60 ans : .....	22
2.6.1.1. Traitement d'induction : .....	22
2.6.1.2. Traitement de post rémission : .....	23
2.6.1.2.1. Aracytine à hautes doses (ACHD) : .....	23
2.6.1.2.2. Greffe de moelle osseuse autologue (GMO) autologue : .....	24
2.6.1.2.3. Greffe de moelle osseuse allogénique (GMO) allogénique : .....	24
2.6.1.2.4. Traitement de consolidation selon le risque cytogénétique et moléculaire : .....	25
2.6.1.2.4.1. LAM de risque favorable : .....	25
2.6.1.2.4.2. LAM de risque intermédiaire : .....	26
2.6.1.2.4.3. LAM de risque défavorable : .....	26
2.6.1.3. LAM réfractaires : .....	26
2.6.2. Des sujets âgés : .....	27

2.6.3. LAM en rechute : .....	27
2.6.4. Nouvelles voies thérapeutiques : .....	28
2.6.4.1. Les agents hypométhylants : .....	28
2.6.4.2. Les inhibiteurs de FLT3-ITD : .....	29
2.6.4.3. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) : .....	29
2.6.4.4. Immunothérapie : .....	29
2.6.5. Gestion des situations particulières : .....	30
2.6.5.1. Hyperleucocytose : .....	30
2.6.5.2. Atteinte du système nerveux central : .....	30
2.6.5.3. Sarcome granulocyttaire : .....	31
2.6.5.4. Grossesse : .....	31
2.6.5.5. Traitement prophylactique des infections : .....	31
2.6.5.5.1. Prophylaxie anti fongique : .....	31
2.6.5.5.2. Prophylaxie anti bactérienne : .....	32
2.6.5.5.3. Prophylaxie antivirale : .....	32
2.6.5.5.4. Facteurs de croissance : .....	32

### **Chapitre 3 :**

3. Objectifs : .....	34
3.1. Objectif principal : .....	34
3.2. Objectifs secondaires : .....	34

### **Chapitre 4 :**

4. Patients et méthodes : .....	35
4.1. Type d'étude : .....	35
4.2. Population étudiée : .....	35
4.3. Critères d'inclusion : .....	35
4.4. Critères de non inclusion : .....	36
4.5. Critères de diagnostic : .....	36
4.6. Traitement : .....	38

4.6.1. Traitement symptomatique :	38
4.6.1.1. Traitement de l'anémie :	38
4.6.1.2. Prise en charge des infections :	39
4.6.1.2.1. Prévention des infections :	39
4.6.1.2.2. Traitement curatif des infections :	39
4.6.1.3. Prise en charge des syndromes hémorragiques :	41
4.6.1.3.1. Cas de thrombopénie :	41
4.6.1.3.2. Cas de CIVD avec un syndrome hémorragique :	41
4.6.1.4. Prévention et traitement des complications métaboliques :	41
4.6.1.4.1 Syndrome de lyse tumorale (SLT):	41
4.6.1.4.1.1 Traitement préventif du SLT :	42
4.6.1.4.1.2 Traitement curatif du SLT :	43
4.6.1.4.2 Hypokaliémie :	44
4.6.1.4.3 Hyponatrémie :	44
4.6.1.4.4 Hypernatrémie :	44
4.6.2. Chimiothérapie :	45
4.7. Critères de jugement :	45
4.8. Recueil des données :	45
4.9. Saisie et exploitation des données :	47
4.10. Considération éthique :	48

## **Chapitre 5 :**

5. Résultats :	49
5.1. Schéma de l'étude :	49
5.2. Caractéristiques de la population étudiée :	50
5.2.1. Caractéristiques démographiques :	50
5.2.2. Antécédents :	51
5.2.2.1. Antécédents pathologiques :	51
5.2.2.2. Tabac :	51
5.2.2.3. Profession :	51
5.2.3. Age et sexe :	51

5.2.4. Manifestations cliniques :	53
5.2.5. Manifestations biologiques :	54
5.3. Réponse au traitement d'induction :	58
5.3.1. Influence de l'âge, du sexe sur la réponse au traitement :	58
5.3.2. Influence des comorbidités sur la réponse au traitement :	58
5.3.3. Influence du tabac sur la réponse au traitement :	58
5.3.4. Influence des manifestations cliniques sur la réponse au traitement :	59
5.3.5. Influence des manifestations biologiques sur la réponse au traitement :	60
5.4. Impact de la rémission complète sur la survie globale et la survie sans rechute:	65
5.4.1. Survie globale:	65
5.4.2. Survie sans rechute :	66
5.5. Décès au cours du traitement d'induction.	67
5.5.1. Influence de l'âge, du sexe sur le décès en induction :	67
5.5.2. Influence des comorbidités sur le décès en induction :	67
5.5.3. Influence de tabac sur le décès en induction :	68
5.5.4. Influence des manifestations cliniques sur le décès en induction :	68
5.5.5. Influence des manifestations biologiques sur le décès en induction :	69

## **Chapitre 6 :**

6. Discussion :	73
6.1. Caractéristiques de la population :	73
6.1.1. Age et Sexe :	73
6.1.2. Tabac :	74
6.1.3. Clinique et biologie :	74
6.2. Réponse au traitement d'induction :	80
6.2.1 Facteurs influençant la réponse au traitement d'induction :	81
6.3. Impact de la rémission complète sur la survie globale et la survie sans rechute :	85
6.4. Décès au cours de traitement d'induction :	85
6.4.1. Facteurs prédictifs de décès en induction :	86

6.5. Avantages et limites de l'étude :.....	88
6.5.1. Avantages et bénéfices : .....	88
6.5.2. Limites de l'étude : .....	89
6.6. Méthodologie : .....	90

**Chapitre 7 :**

7. Conclusion, perspectives et recommandations :.....	91
7.1. Conclusion : .....	91
7.2. Perspectives et recommandations : .....	92

<b>8. Annexes :.....</b>	<b>97</b>
--------------------------	-----------

<b>9. Références bibliographies: .....</b>	<b>121</b>
--------------------------------------------	------------

## Abréviations et Acronymes

<b>ABCC1 :</b>	ATP binding cassette subfamily C member 1
<b>ABCG2 :</b>	ATP-binding cassette sub-family G member 2
<b>ACHD :</b>	Aracytine à hautes doses
<b>ADN :</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ALAT :</b>	Alanine aminotransférase
<b>AMLCG</b>	Acute myéloïd leukemia comparative Group
<b>AML1-ETO :</b>	Gène de fusion Acute myéloïd leukemia 1- Eight twenty-one
<b>ASAT :</b>	Aspartame aminotransférase
<b>ATRA :</b>	Acide tout trans rétinolique
<b>BCR-Abl :</b>	Gène de fusion Breakpoint cluster region protein- Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1
<b>BD :</b>	Bilirubine directe
<b>BRCP :</b>	Breast cancer resistance protein
<b>BT :</b>	Bilirubine totale
<b>CBF :</b>	Core binding factor
<b>CD :</b>	Cluster of differentiation
<b>CHU :</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CEBPA :</b>	CCAAT/enhancer-binding protein- $\alpha$
<b>CIR :</b>	Conditionnements d'intensité réduite
<b>CIVD :</b>	Coagulation intravasculaire disséminée
<b>C-KIT :</b>	Tyrosine-protein kinase Kit
<b>CMF :</b>	Cytométrie de flux
<b>CMV :</b>	Cytomégalovirus
<b>CPA :</b>	Culot plaquettaire d'aphérèse
<b>CPS :</b>	Culot plaquettaire standard
<b>Cy :</b>	Cytoplasmique
<b>CSH :</b>	Cellule souche hématopoïétique
<b>DNMT3A :</b>	DNA methyltransferase 3 A
<b>DNR :</b>	Daunorubicine
<b>EBMT :</b>	European Group for Blood and Marrow Transplantation
<b>ECOG :</b>	Eastern Cooperative Oncology Group

<b>EHU</b>	Etablissement Hospitalier Universitaire
<b>ENS :</b>	Estérase non spécifique
<b>EORTC :</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>EPH :</b>	Etablissement public hospitalier
<b>EVI 1 :</b>	Ecotropic virus integration site 1
<b>EZH2 :</b>	Enhancer of zeste homolog 2
<b>FAB :</b>	French-American-British coopérative group
<b>FISH :</b>	Fluorescence In situ hybridation
<b>FLT3-ITD :</b>	FMS-like tyrosine kinase 3- internal tandem duplication
<b>FNS :</b>	Formule Numération Sanguine
<b>FSP</b>	Frottis de sang périphérique
<b>G</b>	Giga
<b>GB :</b>	Globules blancs
<b>G-CSF :</b>	Granulocyte- colonie stimulating factor
<b>GGT :</b>	Gamma glutamyl-transférases
<b>GIMEMA :</b>	Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto
<b>GM-CSF :</b>	Granulocyte macrophage- colonie stimulating factor
<b>GMO :</b>	Grefte de moelle osseuse
<b>GO :</b>	Gemtuzumab Ozogamicin
<b>GVL :</b>	Graft <i>versus</i> leukemia
<b>HbS :</b>	Hepatitis b surface antigen
<b>HCT-CI :</b>	hematopoietic cell transplantation comorbidity index
<b>HCV :</b>	Hepatitis C virus
<b>HIV :</b>	Human immunodeficiency virus
<b>HLA-DR :</b>	Humain leucocyte antigène- DR
<b>HSV :</b>	Herpès simplex virus
<b>IDH :</b>	Gène Isocitrate déshydrogénase
<b>IDSA :</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IgM :</b>	Immunoglobuline M
<b>JAK2V617F :</b>	Mutation Janus kinase 2 Valine 617 Phényl alanine
<b>LAM :</b>	Leucémie aiguë myéloblastique
<b>LDH :</b>	Lactate déshydrogénase
<b>DLI :</b>	Donor lymphocyte infusion

<b>LMC :</b>	Leucémie myéloïde chronique
<b>LRP :</b>	lung resistance protein
<b>MDR :</b>	Multidrug résistance
<b>MDS :</b>	Myélodysplasie
<b>MLL :</b>	Gène Mixed-Lineage Leukemia
<b>MRP1 :</b>	multidrug resistance-associated protein 1
<b>MPO :</b>	Myéloperoxydase
<b>NACAE :</b>	Naphtol- ASD-chloroacétate estérase.
<b>Na Cl</b>	Chlorure de sodium
<b>NCCN :</b>	National Compréhensive Cancer Network
<b>NPM1 :</b>	Nucleophosmin 1
<b>NSB :</b>	Noir Soudan B
<b>NUMA1</b>	Nuclear Mitotic Apparatus Protein 1
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de santé
<b>OR :</b>	Odds-Ratio
<b>PA :</b>	Phosphatase alcaline
<b>Pgp :</b>	Glycoprotéine P
<b>POMP :</b>	prednisone, vincristine, methotrexate et purinéthol
<b>PS :</b>	Performans Status
<b>RARA :</b>	Retinoic acid receptor alpha
<b>RC :</b>	Rémission complète
<b>ROC :</b>	Receiver operating characteristic
<b>RP :</b>	Réponse partielle
<b>RUNX :</b>	La famille des gènes Runt-related
<b>SNC :</b>	Système nerveux central
<b>STAT5B :</b>	Signal transducer and activator of transcription 5B
<b>TCR :</b>	T cell receptor
<b>TdT :</b>	Terminal deoxynucleotidyl transferase
<b>TET2 :</b>	Ten-Eleven Translocation 2
<b>TP 53 :</b>	Gène supprimeur de la tumeur p53
<b>VZV :</b>	varicella- zoster virus
<b>WT1 :</b>	Will's tumor gene 1
<b>ZBTB 16 :</b>	Zinc Finger And BTB Domain Containing 16

## La liste des tableaux

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1 :</b>	Critères immunophénotypique pour le diagnostic des LAM	37
<b>Tableau 2 :</b>	Critères de diagnostic des leucémies aiguës bi phénotypique.	37
<b>Tableau 3 :</b>	Les critères de diagnostic du syndrome de lyse tumorale biologique et clinique.	42
<b>Tableau 4 :</b>	Critères de réponse au traitement d'induction.	46
<b>Tableau 5 :</b>	Distribution de la population en fonction de l'âge et du sexe.	52
<b>Tableau 6 :</b>	Caractéristiques cliniques des patients.	53
<b>Tableau 7 :</b>	Répartition du syndrome tumoral des patients en fonction des formes cytologiques de LAM.	54
<b>Tableau 8 :</b>	Caractéristiques hématologiques des patients.	55
<b>Tableau 9 :</b>	Caractéristiques immunophénotypiques des patients.	56
<b>Tableau 10 :</b>	Caractéristiques biochimiques des patients.	57
<b>Tableau 11 :</b>	Influence de l'âge, le sexe, le tabagisme et les comorbidités sur la réponse au traitement.	59
<b>Tableau 12 :</b>	Influence des signes cliniques sur la réponse au traitement.	60
<b>Tableau 13 :</b>	Influence des paramètres hématologiques sur la réponse au traitement.	62
<b>Tableau 14 :</b>	Influence des paramètres immunophénotypiques sur la réponse au traitement.	63
<b>Tableau 15 :</b>	Influence des paramètres biochimiques sur la réponse au traitement.	64
<b>Tableau 16 :</b>	Influence de l'âge, sexe, le tabagisme et les comorbidités sur le décès en induction.	67
<b>Tableau 17 :</b>	Influence des signes cliniques sur la prédiction des décès.	68
<b>Tableau 18 :</b>	Influence des paramètres hématologiques sur la prédiction des décès.	70
<b>Tableau 19 :</b>	Influence des paramètres biochimiques sur la prédiction des décès.	71
<b>Tableau 20 :</b>	Comparaison de l'âge et du sex ratio par rapport aux autres études.	74
<b>Tableau 21 :</b>	Etat général des patients âgés entre 51 et 60.	75
<b>Tableau 22 :</b>	Comparaison des caractéristiques cliniques de nos patients avec les autres études	76

<b>Tableau N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 23 :</b>	Comparaison des résultats de l'hémogramme dans notre étude avec celles de Jmili et Dali.	77
<b>Tableau 24:</b>	Fréquence des formes cytologiques des LAM.	77
<b>Tableau 25 :</b>	Corrélation entre les formes cytologiques des LAM et l'expression des antigènes de surface.	79
<b>Tableau 26 :</b>	Résultats du traitement d'induction à base d'Aracytine et Anthracycline dans les LAM.	80
<b>Tableau 27 :</b>	Taux de RC obtenu en fonction de PS.	82
<b>Tableau 28 :</b>	Corrélation entre l'hyperleucocytose et la réponse au traitement d'induction.	82
<b>Tableau 29 :</b>	Réponse au traitement d'induction en fonction de la classification FAB.	84
<b>Tableau 30 :</b>	Comparaison des taux de SG et de SSR obtenus dans notre étude avec d'autres travaux.	85
<b>Tableau 31 :</b>	Taux de décès en induction.	86
<b>Tableau 32 :</b>	Différents facteurs prédictifs de décès en induction.	88

## La liste des figures

<b>Figure N°</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1:</b>	Effet des différentes doses de Cytarabine sur la survie sans maladie.	23
<b>Figure 2:</b>	Impact de différents traitements de consolidation sur la survie	25
<b>Figure 3:</b>	Nombre des patients inclus par année.	50
<b>Figure 4:</b>	Répartition des patients en fonction de la wilaya de résidence.	50
<b>Figure 5 :</b>	Antécédents pathologiques.	51
<b>Figure 6 :</b>	Distribution de la population en fonction des groupes d'âge	52
<b>Figure 7 :</b>	Distribution de la population en fonction de sexe.	52
<b>Figure 8 :</b>	Courbe ROC de la corrélation entre le taux des protides sérique et la réponse au traitement d'induction	64
<b>Figure 9 :</b>	Survie globale à 4 ans	65
<b>Figure 10 :</b>	Impact de la rémission complète sur la survie globale.	66
<b>Figure 11 :</b>	Survie sans rechute à 4 ans.	66
<b>Figure 12 :</b>	Courbe ROC de la corrélation entre le taux de créatinine et le risque de décès	71
<b>Figure 13 :</b>	Courbe ROC de la corrélation entre le taux d'albumine et le décès en induction	72
<b>Figure 14 :</b>	Proposition d'une hiérarchisation des examens cytogénétiques et moléculaires.	93



# **Chapitre1 : Problématique**

## 1. Problématique :

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes hétérogènes. Cette hétérogénéité se manifeste sur le plan clinique, biologique, cytogénétique, moléculaire et sur la réponse au traitement.

### • Une présentation hétérogène au diagnostic :

Les LAM touchent toutes les tranches d'âge, avec une incidence qui augmente proportionnellement avec l'âge<sup>1, 2</sup>. L'âge avancé est de mauvais pronostic et cela est dû à la fréquence des formes secondaires et des anomalies cytogénétiques défavorables<sup>2</sup>. Les LAM de *novo* sont moins fréquentes chez les sujets âgés<sup>2</sup> et leur pronostic est favorable par rapport aux LAM secondaires.

La classification *French-American-British cooperative group* (FAB) **Annexe 1** décrit plusieurs types cytologiques. Parmi eux, la LAM2 est considérée comme une forme favorable (en réalité, cette valeur pronostique est cytogénétique dépendante). Les localisations extramédullaires sont fréquentes dans les LAM à différenciation monocyttaire (LAM4, LAM5)<sup>3</sup>. La LAM0, la LAM7 et la leucémie aiguë bi phénotypique sont des formes cytologiques rares, leur diagnostic est confirmé par la cytométrie de flux (CMF).

L'hyperleucocytose est observée dans la moitié des cas<sup>4</sup>. Cette dernière est associée à une mauvaise réponse au traitement et une incidence élevée de décès en induction<sup>5-8</sup>. Le CD34 est associé à des anomalies cytogénétiques défavorables<sup>9</sup>. Le gène *Multidrug resistance* (MDR) diminue la possibilité de rémission complète (RC). Il peut être détecté à la surface des cellules blastiques, est fréquent chez les sujets âgés et en cas d'anomalies cytogénétiques défavorables<sup>10</sup>.

Plusieurs anomalies cytogénétiques et moléculaires ont été décrites dans les LAM. Elles ont une signification pronostique péjorative **Annexe 2**. La t (8 ; 21), l'inv (16) et la t (16 ; 16) sont de bon pronostic mais leur Co expression avec la mutation c-KIT l'aggrave. Un caryotype normal est de pronostic intermédiaire. Dans ce cas, l'évaluation moléculaire est primordiale. En effet en présence des mutations NPM1 et CEBPA, le pronostic est favorable.

En présence de la mutation NPM1 et de la mutation FLT3-ITD, il est intermédiaire. En présence de la mutation FLT3-ITD sans NPM1, il devient mauvais.

• **Une réponse au traitement hétérogène :**

Chez les sujets de moins de 60 ans, le traitement standard est le protocole (3+ 7) (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine). La réponse à la première cure de chimiothérapie d'induction influe le risque de rechute et la survie à long terme. La RC est obtenue dans 60% à 80% des cas sous ce traitement d'induction<sup>11- 12</sup>. Cette hétérogénéité dans la réponse au traitement d'induction est secondaire à deux éléments.

**-Premièrement :** la résistance à la chimiothérapie. Cette dernière est la conséquence de l'interaction des facteurs cliniques (âge et PS), biologiques (hyperleucocytose), cytogénétiques [t (8 ; 21), inv(16), t (16 ; 16)] et moléculaires (FLT3-ITD, NPM1, CEBPA, c-KIT). Ainsi la présence de l'hyperleucocytose<sup>13</sup> ou de la mutation c-KIT<sup>14</sup> dans les LAM à t (8 ; 21) aggrave le pronostic de cette dernière et réduit la réponse au traitement. L'expression du marqueur CD19 dans une LAM à t (8 ; 21) améliore le pronostic<sup>3</sup>.

**-Deuxièmement :** En induction, le taux de décès des patients traités par des chimiothérapies intensives varie de 10% à 20% des cas<sup>6, 15, 16</sup>. Il est plus bas chez les sujets jeunes par rapport aux sujets âgés<sup>15</sup>. La majorité des travaux, qui se sont intéressés au risque de décès en induction ont inclus les sujets de tout âge<sup>7, 8</sup>. Plusieurs facteurs ont été décrits comme prédictifs de décès en induction (âge, PS, hyperleucocytose, taux de créatinine, taux d'albumine)<sup>6-8</sup>.

Nous rencontrons de nombreuses difficultés dans la prise en charge des LAM : Des mesures d'hygiène insuffisantes, l'absence d'examens cytogénétiques et moléculaires et des insuffisances dans la documentation microbiologique des infections. De ce fait, l'identification de nos facteurs de réponse au traitement et de nos facteurs prédictifs de décès en induction, ont une place importante.

Dans cette étude multicentrique prospective et afin que les résultats retrouvés soient pratiques et applicables, nous rechercherons et évaluerons l'impact des paramètres étudiés dans notre pratique courante (à défaut de la cytogénétique, la biologie moléculaire et la recherche

du gène MDR) sur la réponse au traitement d'induction, ainsi que leur influence sur le décès en induction. Ce qui va nous permettre d'adapter ultérieurement le protocole d'induction, le traitement symptomatique et cibler nos déficits en matière de prise en charge des LAM.

# **Chapitre 2 : Synthèse bibliographique**

## 2. Synthèse bibliographique :

### 2.1. Introduction :

Les LAM sont des tumeurs malignes des précurseurs hématopoïétiques immatures des lignées non lymphoïdes, infiltrant la moelle osseuse, le sang périphérique et éventuellement d'autres tissus.

Pris dans son ensemble, ce groupe de néoplasies hétérogènes a une incidence estimée entre 1,6 et 3,8 pour 100 000 habitants par an aux États-Unis et en Europe<sup>17-19</sup>. Ce taux d'incidence annuel semble augmenter avec l'âge du patient et l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans<sup>19</sup>.

La LAM est la forme prédominante de leucémie aiguë chez les adultes, mais ne représente que 15 à 20 % des leucémies aiguës pédiatriques<sup>20</sup>. Elle est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, avec un sex ratio 1,44<sup>19</sup>.

En Algérie selon l'office national des statistiques, l'incidence globale est de 0,53/ 100 000 habitants/an. Cette incidence croit également avec l'âge (0,09/100 000/an avant 20 ans, 0,9/100 000/an entre 20 et 60 ans et 1,9/100 000/an à partir de 60 ans)<sup>1</sup>.

La survie globale à 5 ans est de 25 %. Cette survie est variable en fonction du sexe (homme 24,7 %, femme 27,1 %) et de l'âge où elle est bonne chez les sujets jeunes [42,5 % pour les sujets de moins de 65 ans et plus courte (5,6%) pour les sujets âgés plus 65 ans]<sup>19</sup>.

L'exposition aux facteurs de risque environnementaux, à des traitements qui endommagent l'ADN, ainsi qu'un certain nombre de syndromes cliniques affectant les voies de réparation d'ADN ou des gènes suppresseurs de tumeurs conduisent à un risque accru de LAM.

Des études ont révélé de nombreuses lésions génétiques somatiques qui semblent contribuer au développement des LAM. Environ 20% des cas ont des anomalies cytogénétiques récurrentes. Tandis que moins de 10 % des cas ont un caryotype normal et ne parviennent pas à exprimer des mutations dans des gènes tels que FLT3, NPM1, CEBPA, MLL, qui sont couramment exprimés dans les LAM<sup>21, 22</sup>. Les études ont montré qu'il pourrait y avoir plus

d'anomalies génétiques récurrentes dans cette tumeur maligne, ainsi que de nombreuses autres mutations qui peuvent être très rares et pathogènes en présence de nombreuses autres mutations ou totalement sans rapport avec la pathogenèse<sup>23-25</sup>.

## 2.2. Historique :

Au début du 19<sup>ème</sup> siècle, Alfred Velpeau (en 1825) et Alfred Donne (en 1844), John Hughes Bennett et David Craigie (en 1845), Rudolf Virchow (en 1845) et Henry Fulle (en 1846) ont décrit des cas d'hyperleucocytose en absence d'infection<sup>26, 27</sup>. Puis Virchow a utilisé le terme *Leukemia* en 1847 pour décrire cette situation. Dans la deuxième moitié du 19<sup>ème</sup> siècle, Ernst Neumann et Giulio Bizzozero<sup>27</sup> ont établi que l'origine de l'hyperleucocytose était la moelle osseuse. Par ailleurs Neumann et Nikolaus Friedreich<sup>28</sup> ont distingué les formes chroniques, des formes aiguës et les formes spléniques (plus tard myéloïdes) des formes lymphatiques. En 1870, le pathologiste Paul Ehrlich<sup>27</sup> a développé l'analyse morphologique des cellules médullaires. Il décrivait pour la première fois les progéniteurs hématopoïétiques, les polynucléaires neutrophiles et basophiles. En 1900, le médecin suisse Otto Naegeli a distingué les myéloblastes des lymphoblastes<sup>27</sup>.

Malgré toutes ces observations, il a fallu un demi-siècle pour développer un traitement efficace<sup>29</sup>. Ultérieurement, un certain nombre de traitements ont permis de réduire transitoirement le taux des blastes circulants. En 1860, les composés d'Arsenic ont permis d'obtenir des réponses courtes<sup>27, 30</sup>. En 1890, la radiothérapie a permis d'obtenir des résultats sur les localisations extra médullaires, spléniques et ganglionnaires. Mais, elle n'avait aucun effet sur la maladie<sup>31</sup>. La phlébotomie, la transfusion, les sels de fer, la splénectomie et le phosphore radioactif ont été parfois utilisés, mais avec des résultats décevants<sup>27</sup>. En 1948, Sydney Farber et ses collègues ont rapporté des rémissions transitoires des LAL de l'enfant traitées par le Méthotrexate<sup>32</sup>. À la fin des années 1950, James Holland, Emil Freireich et Emil Frei ont inventé l'idée de poly chimiothérapie à base de produits synergiques pour éviter les mutations et les rechutes<sup>33</sup>. Ils ont développé la combinaison POMP (prednisone, vincristine, methotrexate et purinéthol). Ce régime a permis d'obtenir certaines rémissions à long terme et même des guérisons dans les LAL pédiatriques donnant ainsi naissance à une nouvelle ère de poly chimiothérapie<sup>34</sup>.

La LAM est la première pathologie où le génome a été entièrement séquencé en 2009<sup>24</sup>. L'analyse de ses mutations a mis en évidence plus de 40 mutations associées à la LAM, dont certaines comme les mutations FLT 3 et IDH1/IDH2 peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée<sup>35</sup>. En 1973, la translocation chromosomique t (8 ; 21) a été décrite dans les LAM<sup>36</sup>. Des constatations ultérieures ont montré que plus de la moitié des patients ont des anomalies cytogénétiques et celles-ci ont une importance pronostique. Ces données cytogénétiques ont conduit à une révision de la classification FAB et à la mise en place de la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS)<sup>37- 38</sup>. En 2016, une nouvelle classification de l'OMS a été publiée<sup>39</sup>.

En 1973, Yates et al ont démontré la supériorité du protocole (3 +7) [perfusion continue de L'Aracytine pendant 7 jours avec 3 jours de Daunorubicine(DNR)]<sup>40</sup>. Jusqu'à ce jour, ce protocole d'induction est le traitement standard des patients LAM jeunes et non précédemment traités, en dehors des leucémies aiguës promyélocytaires (LAM 3), puis des efforts ont été entrepris pour l'améliorer, en ajoutant une troisième drogue (Ex : inhibiteur du P-glycoprotéine (PgP), antimétabolite), en ajustant les doses et en remplaçant la DNR par l'Idarubicine<sup>41-43</sup>. Un autre médicament Gemtuzumab Ozogamicin (GO) a été approuvé aux Etats Unis, en 2000. Les agents hypométhylants ont été approuvés chez les sujets âgés en 2013.

En 1994, Mayer RJ et ses collaborateurs ont prouvé l'efficacité de l'Aracytine à hautes doses (ACHD) par rapport à l'Aracytine à doses intermédiaires ou faibles dans le traitement de consolidation des LAM chez les sujets jeunes<sup>44</sup>. L'intérêt de la greffe de moelle osseuse (GMO) allogénique comme un traitement de consolidation des LAM en première RC a été soulevé par Thomas et al en 1979<sup>45</sup>, après avoir obtenu une probabilité de survie à 3 ans de 63% chez 19 patients avec un âge médian de 22 ans. Depuis cette étude, il y eu de nombreux travaux de comparaison de cette procédure avec les autres traitements de consolidation et les résultats étaient parfois contradictoires. Une méta analyse a exploité 6007 patients de 24 essais cliniques et dans lesquels, ce moyen thérapeutique a été comparé aux autres approches de consolidation, a conclu que la greffe de moelle osseuse allogénique améliore significativement la survie sans rechute et la survie globale des patients LAM de risque intermédiaire ou mauvais<sup>46</sup>.

## **2.3. Etiopathogénie :**

Une LAM est secondaire à deux types de mutations. L'une bloque la différenciation et l'autre stimule la prolifération et / ou inhibe l'apoptose<sup>47</sup>.

Parmi les mutations qui interrompent les séquences de protéines, une minorité s'avère récurrentes et représentent probablement des mutations conductrices impliquées dans la leucémogénèse. Le reste des mutations peuvent être spécifiques pour chaque patient ou passagères, acquises dans le clone leucémique sans avoir un rôle dans la pathogénèse. Il a été prouvé dans des études récentes que les mutations IDH1 et DNMT3A étaient récurrentes<sup>23,24,48</sup>.

Dans les LAM5, cinq mutations récurrentes ont été identifiées y compris DNMT3A<sup>49</sup>. D'autres mutations ont été récemment identifiées TET2<sup>50</sup> et EZH2<sup>51</sup>. Un certain nombre d'entre elles impliquent les gènes régulateurs de l'épigénome. Souvent, les patients ne présentent qu'une seule de ces mutations<sup>52</sup>. Ces résultats suggèrent qu'un troisième groupe de mutations des gènes régulateurs de l'épigénome a un rôle dans le développement de la maladie.

### **2.3.1. Pré-leucémie et mutations initiatrices :**

Il a été prouvé que les leucémies sont secondaires à des multiples mutations séquentielles produites dans une seule lignée cellulaire pour générer un clone leucémique dominant. Les mutations initiatrices sont généralement indétectables et masquées par leurs descendants malins. Par conséquent, les études rétrospectives des états pré-leucémiques sont à la fois rares et importantes<sup>53</sup>. Dans le cas des LAM, le ré-séquençage du génome suggère jusqu'à 10 mutations acquises en série dans une seule lignée cellulaire, conduisant finalement à un clone leucémique dominant. Cette constatation soulève une question critique, la façon par laquelle tant de mutations peuvent s'accumuler dans un seul clone, étant donné le taux faible de mutations spontanées et le fait que la grande majorité des cellules de la moelle osseuse ont une faible capacité d'auto renouvellement. Sur la base de ces considérations, un modèle a été proposé et dans lequel les mutations en série sont acquises au stade des cellules souches hématopoïétiques (CSH)<sup>54</sup>. Ce modèle est dérivé à partir une étude des cellules médullaires des patients LAM AML1-ETO en rémission complète à long terme. Chez ces patients, le transcrit de fusion était détectable dans les monocytes et les cellules souches jusqu'à 150

mois de traitement, ce qui suggère que la translocation AML1-ETO soit produite dans les cellules souches multipotentes, générant une cellule souche pré-leucémique ayant subi une progression clonale conduisant à une LAM<sup>55</sup>. Un support additionnel pour ce modèle dérive de l'étude de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ou la translocation BCR-ABL est suffisante pour la phase chronique de la maladie. La progression vers la crise blastique implique l'évolution des cellules souches leucémiques et l'activation de la voie Wnt-bêta-catenin dans la CSH et les progéniteurs granulocytaires et macrophagiques.<sup>56,57</sup>

### **2.3.2. Evolution du clone génomique de la leucémie aiguë :**

Les études ont pour but de déterminer l'ordre dans lequel les mutations s'accumulent et l'impact potentiel sur la leucémogénèse. Les mutations précoces ou tardives sont définies par leurs stabilités, c'est-à-dire leur présence continue du diagnostic à la rechute. Par exemple, la mutation FLT3-ITD est relativement instable et souvent sa présence est discordante entre le diagnostic et la rechute<sup>58</sup>. Chez les patients avec une néoplasie myéloproliférative qui peut évoluer vers une LAM, l'analyse clonale des progéniteurs hématopoïétiques lymphoïdes et myéloïdes a montré que la mutation TET2 précède la mutation JAK2V617F chez 5 patients<sup>50</sup>. En général, lorsque plusieurs mutations se produisent dans une seule cellule leucémique, les mutations précoces sont présentes dans toutes les cellules alors que les mutations tardives peuvent être présentes dans les sous clones. *Annexe 3*

### **2.3.3. Origine clonale de la rechute :**

La première étude faite est basée sur l'analyse du génome complet du nombre des copies altérées chez 61 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques en diagnostic et en rechute, pour décrire la relation évolutive entre le clone leucémique au diagnostic et à la rechute<sup>59</sup>. Les auteurs ont trouvé que 6% des clones de rechute étaient génétiquement distincts, 8% des cas étaient identiques et dans 34% des cas, en plus du clone au diagnostic, ils avaient acquis d'autres anomalies génétiques. Cependant, dans 52 % des cas, le clone de rechute ne partage que certaines anomalies génétiques identifiées au diagnostic, ce qui suggère que la rechute évolue le plus souvent à partir d'un clone ancestral<sup>59</sup>. Ainsi, la leucémie au moment du diagnostic contient divers sous-clones et le traitement est à l'origine d'une sélection du clone dominant lors de la rechute<sup>59</sup>. D'autres travaux ont également

constaté qu'il y a des multiples clones qui évoluent vers la rechute et la majorité des clones de rechute partagent un certain nombre de copies altérées avec le clone ancestral dominant <sup>60-62</sup>. *Annexe 4*

## **2.4. Diagnostic et classification :**

### **2.4.1. Diagnostic :**

L'évolution rapide des systèmes de classification des LAM est le résultat de plusieurs vagues successives de nouvelles techniques utilisées dans les laboratoires d'hématologie clinique. La première classification (Classification FAB) date de 1976, elle reposait essentiellement sur des critères morphologiques. Elle a ensuite été complétée par les tests cytochimiques et immunophénotypiques <sup>63</sup> *Annexe 1*.

Dans les années suivantes, des données supplémentaires ont enrichi cette classification, notamment la reconnaissance des anomalies cytogénétiques récurrentes. La constatation d'une corrélation entre ces anomalies cytogénétiques et les résultats cliniques ont conduit l'OMS à mettre en place en 2001 une nouvelle classification et à créer des groupes distincts de LAM définis par les anomalies cytogénétiques récurrentes, la présence des signes de myélodysplasie (MDS), l'histoire d'un agent de méthylation ou d'un inhibiteur de topoisomérase et la catégorie «sans particularité» rejoint la classification FAB <sup>64</sup> *Annexe 5*. Le pourcentage de blastes médullaires définissant la LAM est diminué de 30% à 20% <sup>64</sup>.

La transition de la classification FAB à la classification OMS (2001) a permis de manière pragmatique de générer un système de classification pronostique pertinent, cliniquement utile et de guider le choix des options thérapeutiques disponibles, tout en intégrant la cytogénétique liée à la pathogenèse de la maladie.

Puis une nouvelle classification OMS a été publiée en 2008 <sup>65</sup> *Annexe 6*. Elle s'appuie sur les données de la classification de (2001), mais avec un nombre accru d'anomalies cytogénétiques récurrentes. Elle crée également des catégories provisoires pour les cas de LAM avec des mutations génétiques NPM1 ou CEBPA <sup>22</sup>. Les données cytogénétiques peuvent même avoir un rôle clé dans la mesure où elles permettent de considérer comme une LAM,

les cas où le taux de blastes est inférieur à 20 % , mais en présence d'une t(8; 21) (q22; q22) ou une inv(16) (p13.1q22), une t(16; 16) (p13.1; q22) ou une t(15; 17) (q22; q12). Un poids supplémentaire est donné à l'étude cytogénétique dans les LAM avec les signes de myélodysplasie où les anomalies cytogénétiques spécifiques au MDS peuvent prendre une place de preuve morphologique de MDS. Les patients atteints du syndrome de Down sont classés en deux entités. La catégorie des LAM liées au traitement a été simplifiée en une entité pour les patients ayant des antécédents d'exposition à l'un des médicaments cytotoxiques ou à une radiothérapie. Des adaptations des critères pour les LAM avec des signes de myélodysplasie et l'ajout de la tumeur blastique plasmacytoïde des cellules dendritiques sont les autres changements importants de la classification OMS 2001<sup>22</sup>.

L'apport majeur de la classification de l'OMS 2016 *Annexe 7* est la création de l'entité des néoplasies myéloïdes avec des prédispositions génétiques *Annexe 8*. Un rôle a été attribué à la biologie moléculaire dans le diagnostic des LAM avec des signes de myélodysplasie. Les LAM avec des signes de dysplasie exprimant la mutation NPM1 et la mutation bi-allélique de gène CEBPA sont considérées plutôt comme des LAM de *novo* que des LAM avec des signes de myélodysplasie<sup>39</sup>.

## **2.4.2. Les méthodes de diagnostic et classification :**

### **2.4.2.1. Les méthodes de diagnostic :**

#### **2.4.2.1.1. Clinique :**

Le tableau clinique des patients atteints d'une LAM peut comprendre une variété de syndromes cliniques tels que le syndrome anémique, infectieux et hémorragique qui résultent de l'envahissement de la moelle osseuse par des blastes. La coagulation intravasculaire disséminée est une présentation à craindre dans la LAM 3, mais peut également être observée dans les autres sous-catégories des LAM. Un nombre très élevé de blastes circulants peuvent être à l'origine d'un syndrome de leucostase avec une altération de l'oxygénation du sang dans les poumons et comme conséquence l'hypoxie ou l'embolie leucoblastique, d'autres signes peuvent être retrouvés tel que l'hépto-splénomégalie, les adénopathies, les douleurs

osseuses, les tumeurs cutanées et gingivales et rarement une atteinte du système nerveux central (SNC).

#### **2.4.2.1.2. Biologie :**

##### **2.4.2.1.2.1. Hémogramme :**

L'hémogramme et l'examen morphologique du frottis de sang périphérique révèlent généralement plusieurs anomalies chez les patients atteints d'une LAM. L'anémie, la thrombopénie et un taux de globules blancs (GB) normal sont fréquemment observées, mais le taux de GB est le plus souvent élevé en raison des blastes circulants. Les patients présentent habituellement une numération leucocytaire supérieure à 50 G/L, l'hyperleucocytose peut excéder 100 G/L chez une minorité de patients. Plus rarement, le taux de GB est inférieur à 1 G/L avec peu ou pas de blastes circulants.

##### **2.4.2.1.2.2. Myélogramme :**

L'examen de la moelle osseuse doit être effectué à partir d'un frottis d'aspiration médullaire de bonne qualité. A l'exception de quelques sous-catégories cytogénétiquement définies, le taux de blastes dans la moelle osseuse doit être supérieur ou égal à 20% des cellules nucléées totales pour le diagnostic d'une LAM. La présence des bâtonnets d'Auer (filaments linéaires de granules primaires) est le seul aspect morphologique qui permet de distinguer les blastes myéloïdes de ceux lymphoïdes, sinon les autres caractéristiques typiques des blastes myéloïdes sont une grande taille des cellules, une chromatine fine, plusieurs nucléoles généralement bien visibles et des granulations cytoplasmiques. Les blastes dans certains cas de LAM (LAM0 ou LAM1) peuvent être morphologiquement similaires aux lymphoblastes, taille petite à moyenne, quelques nucléoles et un cytoplasme réduit sans granulations. Dans les formes à différenciation monocyttaire (LAM4, LAM5), les blastes sont de grande taille avec un noyau arrondi délicatement plié ou alambiqué comportant une chromatine de dentelle fine et des nucléoles visibles, un cytoplasme basophile et des granulations minimales voire absentes. La présence des signes de dysplasie dans les autres lignées myéloïdes est un argument en faveur d'une nature myéloïde des blastes.

Dans certaines catégories de LAM, les modifications dans le compte des blastes font partie de la classification de l'OMS 2008 :

- Dans les cas de LAM avec une différenciation myélomonocytaire, monocytaire et monoblastique, les promonocytes sont considérés comme des blastes
- Dans les LAM3, les promyélocytes anormaux sont considérés comme des blastes
- Dans les érythroleucémies, le pourcentage de blastes est calculé sur les cellules nucléées médullaires non érythrocytaires<sup>22</sup>.

Un sarcome myéloïde est considéré comme étant une LAM en cas de présence de blastes dans le sang ou dans la moelle osseuse, quel que soit leur taux<sup>66</sup>.

#### **2.4.2.1.2.3. Cytochimie :**

La cytochimie est un élément clé de la détermination de la nature des blastes dans le système de classification FAB. Elle peut être réalisée sur le frottis de sang périphérique ou médullaire séché à l'air, mais un certain type de leucémies ne peut pas être évalué par cette technique<sup>37</sup>. Les colorations cytochimiques par le MPO ou le Noir Soudan B (NSB) sont utilisées pour identifier la lignée myéloïde, bien qu'elles soient négatives dans les tous premiers stades de myéloblastes et monoblastes, ainsi que dans la lignée érythrocytaire et mégacaryocytaire. NSB a l'avantage d'être utilisable même lorsque les frottis séchés à l'air n'ont pas été récemment préparés. L'activité de l'estérase non spécifique (ENS) qui caractérise les monocytes et les monoblastes peut être détectée par la réactivité avec l'alpha naphthyle butyrate estérase ou le fluorure de sodium non inhibé par l'alpha naphthyle acétate estérase.

La Naphtol-ASD-chloroacétate estérase (NACAE) est l'activité spécifique pour les neutrophiles et les lignées mastocytaires. Les LAM avec une différenciation minime sont définis comme ayant moins de 3% de blastes positifs pour le MPO, le NSB ou NACAE et dépourvus d'activité pour le ENS. La nature myéloïde de ces blastes repose sur l'étude immunophénotypique qui montre l'expression des antigènes myéloïdes CD13, CD33 et CD117. Les LAM sans maturation sont distinguées des LAM avec une différenciation minime comme ayant plus de 3% de blastes MPO ou NSB positives ou la présence des bâtonnets d'Auer (qui devraient également être colorés à la fois par le MPO et le NSB). Les monoblastes et les promonocytes des LAM monoblastiques et myélo-monocytaires ont

une réactivité avec ENS, mais ils sont généralement MPO et NSB négatifs. Les leucémies aiguës mégacaryocytaires peuvent montrer une activité ENS par l'alpha acétate naphthyle, mais elles sont MPO et NSB négatives.

#### **2.4.2.1.2.4. Immunophénotypage :**

La CMF est la méthode de référence pour étudier les antigènes de surface et intra cytoplasmiques exprimés par les cellules leucémiques. Étant donné le grand nombre d'antigènes exprimés par les cellules blastiques, les panels d'anticorps utilisés pour le diagnostic peuvent être vastes. Les antigènes de surface de la lignée myéloïde comprennent CD13, CD33, CD117 (pour les précurseurs immatures) et CD15 (pour les cellules plus matures), tandis que les marqueurs monocytiques comprennent CD14 et CD64. La Lignée mégacaryocytaire est identifiée par les antigènes plaquettaires CD41a et CD61, alors que les marqueurs érythroïdes incluent le CD71 (recepteur de la transferrine), glycophorine et l'hémoglobine A. Le CD34 est un marqueur d'immaturité aussi bien pour les myéloblastes que pour les lymphoblastes.

Les antigènes intra cytoplasmiques sont utiles pour caractériser les blastes myéloïdes tel que myeloperoxydase (MPO). De nombreux cas de LAM peuvent exprimer des antigènes des autres lignées hématopoïétiques. Par exemple, la LAM avec la t (8 ; 21) peut exprimer les antigènes des cellules lymphoïdes B (CD19, Pax5 ou CD79a intra cytoplasmique) et les marqueurs de cellules lymphoïdes T (CD2 ou CD7) peuvent s'exprimer dans plusieurs sous types de LAM<sup>67</sup>. L'expression de ces marqueurs aberrants augmente la sensibilité et la spécificité du suivi de la maladie résiduelle.

#### **2.4.2.1.2.5. Cytogénétique et biologie moléculaire :**

La cytogénétique conventionnelle ou la *Fluorescent In Situ Hybridization* (FISH) pour la détection des translocations chromosomiques et la biologie moléculaire pour les mutations ponctuelles ou les autres petites lésions génétiques sont devenues une partie intégrante dans l'évaluation et la sous-classification des LAM. Elles peuvent guider la thérapie. Ainsi, pour les patients qui ont des anomalies cytogénétiques et moléculaires favorables tels que la t (8 ; 21), la t (16 ; 16), l'inv (16) ou la mutation NPM1 sans autres anomalies cytogé-

nétiques et sans FLT3-ITD, la greffe de moelle osseuse allogénique ne prolonge pas la survie globale<sup>68, 69</sup>.

#### **2.4.2.2. Classification cytologique (OMS 2008<sup>65</sup>) :**

##### **2.4.2.2.1. LAM avec différenciation minime (LAM0) :**

Elle est relativement rare et plus fréquente chez les nourrissons et les personnes âgées. Les blastes sont de taille moyenne, à chromatine condensée partiellement dispersée, les nucléoles sont discrets, le cytoplasme peu abondant faiblement basophile agranulaire et sans bâtonnet d'Auer. Parfois les blastes sont de petite taille avec une chromatine condensée morphologiquement indiscernables des lymphoblastes. La CMF confirme la nature myéloïde, avec l'expression des marqueurs CD 13, CD 117 et CD 33 et l'absence des marqueurs de différenciation myéloïde (CD 11b, CD 15, CD 65, CD 14, CD 64) et lymphoïde en dehors de TdT, CD 34, CD 38 et HLA-DR qui sont souvent positifs. Il existe parfois une faible expression du MPO. Par définition dans cette entité, il y a moins de 3% de blastes qui prennent la coloration cytochimique (MPO, NSB).

##### **2.4.2.2.2. LAM sans maturation (LAM1) :**

Cette classe des LAM est définie par un taux de blastes médullaire supérieur à 90 % des cellules non érythroïdes avec une différenciation minime vers les granulocytes matures.

Les blastes peuvent être similaires à ceux des LAM avec une différenciation minime. Il peut exister des granulations basophiles voire même des bâtonnets d'Auer. Par définition, au moins 3 % des blastes prennent la coloration cytochimique (MPO, NSB).

La CMF montre l'expression intra cytoplasmique du MPO, ainsi que l'expression d'un ou de plusieurs antigènes myéloïdes, CD 13, CD 33, CD 117 plus rarement le CD 11b. Le CD 34 et HLA-DR sont souvent positifs. Habituellement, il n'y a pas d'expression des marqueurs de maturité granulocytaire (CD 15, CD 65) ou monocyttaire (CD 14, CD 64).

#### **2.4.2.2.3. LAM avec maturation (LAM2) :**

Elles sont caractérisées par la présence au niveau de la moelle osseuse d'une maturation granulocytaire qui constitue plus de 10 % des cellules non érythroïdes et moins de 20 % des cellules monocytaires avec un taux de blastes compris entre 20 et 89 % des cellules non érythroïdes. Les myéloblastes contiennent couramment des granules cytoplasmiques et des bâtonnets d'Auer. La cytochimie (MPO, NSB) et l'immunophénotypage montrent une réactivité myéloïde typique avec l'expression des antigènes, y compris les marqueurs myéloïdes les plus matures tels que CD 11b, CD 15 ou CD 65. Habituellement, il n'y a pas de marqueurs monocytaires CD 14 et CD 64.

#### **2.4.2.2.4. Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3) :**

La maladie peut toucher toutes les tranches d'âge, mais elle est fréquente chez les sujets d'âge moyen. Dans ce type de leucémie, la coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) est une complication redoutable. Le pronostic est en général bon, sous traitement par l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) une fois que les évènements hémorragiques aigus et thrombotiques sont traités. D'où l'intérêt de reconnaître les caractéristiques morphologiques de ces leucémies et initier le traitement par l'ATRA avant même la confirmation du diagnostic par la cytogénétique et la biologie moléculaire. Dans deux tiers des cas, elle se présente avec une leucopénie et un aspect classique de LAM 3 hyper granulaire avec des promyélocytes anormaux contenant des noyaux bilobés, des granules denses, de larges granules de couleur allant du rose au violet et plusieurs bâtonnets d'Auer. Certaines cellules peuvent contenir des bâtonnets d'Auer en fagots. Dans la variante micro granulaire (LAM3 variant), le taux de GB est souvent élevé, les blastes contiennent de rares granulations et quelques bâtonnets d'Auer. La présence des promyélocytes à noyaux bilobés est un critère cytologique de diagnostic<sup>70-72</sup>. La CMF dans la forme hyper granulaire montre la présence de blastes et de promyélocytes avec un large éventail de dispersion latérale de la lumière, une expression de CD 33, une forte intensité de MPO, une expression variable de CD 13 et l'absence de CD 34 et HLA DR. La LAM 3 variant est le plus souvent CD 34 positif. Elle peut exprimer un marqueur aberrant (CD 2 et parfois le CD 64 monocytaire), nécessitant un examen cytologique attentif et une corrélation cytogénétique pour la distinguer des LAM monocytaires à noyau plié. Les LAM 3 n'expriment généralement pas les molécules

d'adhésion CD 11b et CD 11c qui sont fortement positives dans les LAM à différenciation monocyttaire. Les colorations cytochimiques par le MPO ou le NSB sont fortement positives dans les deux formes ; classique et variante. La mutation PML-RARA (récepteur de l'acide rétinoïque alpha) générée par la translocation t (15 ; 17) (q22 ; q12), une translocation qui semble inhiber la maturation myéloïde normale. Elle est visée par l'ATRA-thérapie, conduisant à une différenciation granulocytaire progressive et la mort cellulaire.

#### **2.4.2.2.5. Leucémie aiguë myélomonocytaire (LAM4) :**

Elles sont caractérisées par la présence de plus de 20 % de cellules monocytaires et plus de 20 % de cellules avec une maturation granulocytaire parmi les cellules médullaires non érythroïdes.

Le taux de myéloblastes, monoblastes et promonocytes doit être supérieur à 20 % de l'ensemble des cellules nucléées sanguines ou médullaires. La CMF confirme la nature myéloïde et la différenciation monocyttaire des blastes. L'évaluation des malades après un traitement d'induction est parfois difficile en cas de LAM avec différenciation monocyttaire ou myélomonocytaire en raison de la présence de cellules monocytaires immatures. Dans ce cas, une réévaluation après un temps de récupération supplémentaire peut résoudre l'énigme.

#### **2.4.2.2.6. Leucémie aiguë monoblastique et monocyttaire (LAM5a, LAM5b) :**

Le taux des monoblastes, promonocytes et monocytes doit être supérieur à 80 % des cellules nucléées non érythroïdes médullaires, tandis que la maturation de la lignée granulocytaire doit être inférieure à 20 %.

Dans les LAM monoblastiques, les monoblastes représentent au moins 80 % des cellules monocytaires, tandis que les promonocytes sont majoritaires dans les LAM monocytaires. Sur le plan clinique, l'atteinte extra médullaire est fréquente, impliquant l'atteinte cutanée, gingivale et du système nerveux central. Les monoblastes sont des cellules de grande taille, à noyau arrondi, à chromatine fine avec des nucléoles visibles et un cytoplasme large basophile qui peut être agranulaire ou contenir des granulations MPO négatives. Les bâtonnets d'Auer

ne sont pas visibles dans les monoblastes. Les promonocytes sont considérés comme des blastes. Ils sont moins basophiles, le cytoplasme est finement granulé et il y a des invaginations nucléaires caractéristiques ; absentes dans les monoblastes. Les vacuoles cytoplasmiques peuvent s'observer dans les monoblastes et les promonocytes.

La CMF montre l'expression d'antigènes myéloïdes tels que CD 13, CD 15, CD 65 ou CD 33, des marqueurs de différenciation monocyttaire comme CD 11b, CD 11c, CD 14, CD 36, CD 64 ou CD 163 et HLA-DR avec absence d'expression du CD 34.

#### **2.4.2.2.7. Erythroleucémie (LAM6) :**

Les précurseurs érythroïdes et/ ou les blastes sont les cellules prédominantes dans ce type de leucémie. Elle est relativement rare (inférieure à 5 % des LAM) et fréquente chez l'adulte. Dans la forme la plus commune, la variante érythroïde/myéloïde, les précurseurs érythroïdes représentent au moins 50 % de l'ensemble des cellules nucléées médullaires et il y a au moins 20 % de myéloblastes.

L'érythroleucémie pure est moins fréquente, elle est caractérisée par la présence au niveau de la moelle osseuse d'au moins 80 % de cellules proérythroblastiques et par l'absence de myéloblastes différenciés parmi les cellules nucléées non érythroïdes<sup>73</sup>.

La forme variante est caractérisée par une pancytopénie, des érythroblastes circulants, une dysérythropoïèse (une mégaloblastose, une fragmentation nucléaire) et une coloration PAS positive. Souvent, il y a une dysmégacaryopoïèse associée. Les myéloblastes sont généralement immatures sur le plan morphologique et immunophénotypique. Les érythroblastes expriment habituellement un antigène aberrant CD 71 (récepteur de la transferrine), glycophorine et hémoglobine, ces cellules sont CD 34 et HLA-DR négatives.

Dans l'érythroleucémie pure, les proérythroblastes et les érythroblastes basophiles ont le même aspect immunophénotypique. Le diagnostic est parfois rendu difficile par l'expression aberrante des antigènes mégacaryocytaires (CD 41, CD 61) et les étiologies d'une dysérythropoïèse bénigne (carence vitaminique, intoxication aux métaux lourds, une dysérythropoïèse congénitale).

#### **2.4.2.2.8. La leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7) :**

Elle est caractérisée par la présence d'une fibrose médullaire, des blastes de grande taille, à chromatine dense, parfois nucléolée, un cytoplasme peu abondant de contours irréguliers ou contenant des protubérances membranaires.

La CMF montre l'expression d'antigènes myéloïdes CD 13, CD 33, d'antigènes mégacaryocytaires CD 41, CD 61 et par l'absence du CD 34, HLA-DR et CD 45. Dans les cas difficiles, l'analyse ultrastructurale et ultracytochimique peuvent confirmer le diagnostic en montrant la membrane de démarcation ou une activité peroxydase positive dans la membrane nucléaire et le réticulum endoplasmique et négative dans les granules et l'appareil de Golgi<sup>74, 75</sup>. Le pronostic est sombre chez l'enfant et chez l'adulte.

### **2.5. Facteurs pronostiques :**

Le pronostic des LAM dépend de l'interaction entre des critères cliniques et biologiques. A titre exemple, les anomalies CBF définissent un groupe de bon pronostic, mais les résultats du traitement sont significativement défavorables chez les sujets âgés<sup>15</sup> et les patients avec la mutation c KIT<sup>76-78</sup>.

#### **2.5.1. Facteurs cliniques :**

L'âge est un facteur pronostique important. En effet, les résultats thérapeutiques sont mauvais chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes<sup>15</sup>.

Le *Performans status* (PS) selon ECOG et les comorbidités influencent le pronostic<sup>79</sup>.

Les LAM secondaires à une MDS ou une néoplasie myéloproliférative et LAM-t ont un taux de réponse et une survie globale inférieure par rapport aux LAM de *novo*<sup>80, 81</sup>.

Les localisations extra médullaires ont un pronostic défavorable<sup>82</sup>.

## 2.5.2. Faceturs hématologiques et cytologiques :

L'hyperleucocytose augmente le risque de décès en induction<sup>6, 82</sup> et souvent coexiste avec la mutation FLT 3-ITD<sup>83</sup>.

La présence des bâtonnets d'Auer et de polynucléaires éosinophiles (LAM2 et LAM4 Eo) ont une valeur pronostique favorable.

Les signes de dysplasie sont défavorables<sup>84</sup> et sont probablement en rapport avec la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables<sup>85</sup>.

Les LAM0<sup>86</sup> LAM6<sup>87</sup> et LAM7<sup>88, 89</sup> ont un faible taux de réponse et une survie globale basse.

Les localisations extra médullaires et la mutation FLT 3-ITD sont fréquemment retrouvées dans les LAM5<sup>90</sup>.

## 2.5.3. Immunophenotypage :

L'expression du CD 34 a été rapportée comme un facteur défavorable dans certaines études<sup>9, 91- 93</sup>, alors que dans d'autres il n'a eu aucun impact sur les résultats<sup>9, 92</sup>. En fait, le CD 34 a une valeur pronostique quand il est associé à la présence du gène MDR1<sup>93</sup> et les anomalies cytogénétiques défavorables, y compris les anomalies de chromosome 5 et 7<sup>9</sup>, mais le CD 34 peut être exprimé également dans les LAM de bon pronostic telles que les LAM avec la t (8 ;21)<sup>9, 94</sup> et inv (16)<sup>95</sup>.

La non expression du HLA-DR dans les LAM 3 est associée à un pronostic favorable<sup>96</sup>, tandis que l'absence d'expression du CD 33 et l'expression du CD7 sont défavorables<sup>92, 97</sup>.

L'expression du CD 56 est corrélée à la présence d'une localisation extra médullaire qui est de pronostic défavorable<sup>82</sup>.

Le CD19 et le CD 56 sont fréquents dans les LAM avec t (8 ; 21). Le CD 56 prédit une survie sans maladie courte chez ces malades<sup>98</sup>.

Enfin, la détection d'une maladie résiduelle par la CMF au cours du suivi thérapeutique est de mauvais pronostic<sup>99-101</sup>.

#### **2.5.4. Résistance aux traitements (*multidrug resistance* MDR) :**

L'expression du gène MDR a été identifiée comme ayant une signification pronostique défavorable dans les LAM<sup>10, 102, 103</sup>. Le gène MDR le plus connu est le MDR1 dont le produit génétique est la protéine Pgp. Cette protéine membranaire joue un rôle de pompe d'efflux pour certains médicaments tels que les anthracyclines, epipodophylotoxins, les alcaloïdes de pervenche<sup>103, 104</sup> et le gemtuzumab ozogamicin<sup>105</sup>.

L'expression de Pgp peut être détectée par la cytométrie de flux. Elle est généralement fréquente chez les sujets âgés, corrélée à la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables et un taux faible de rémission complète<sup>10</sup>. De plus, les patients qui expriment Pgp ont souvent la mutation FLT3-ITD<sup>106</sup>.

D'autres protéines de transport interviennent dans l'efflux extra cellulaire des médicaments. Parmi elles, nous pouvons citer MRP-1, ABCC1 (*ABC proteins multidrug resistance associated protein 1*), BRCP et ABCG2 (*breast cancer resistance protein*)<sup>10, 102, 107</sup>.

L'expression de MRP-1 a une signification pronostique défavorable dans les LAM<sup>108</sup>, particulièrement quand il coexiste avec le MDR1/Pgp<sup>102, 109</sup>. BRCP a aussi une valeur pronostique défavorable<sup>110</sup>.

La protéine LRP (*lung resistance protein*) est une protéine intra cellulaire qui altère le transport cytoplasmique-nucléaire des drogues, son expression est associée au mauvais résultat thérapeutique<sup>103, 111</sup>.

#### **2.5.5. Cytogénétique :**

La cytogénétique fournit des facteurs pronostiques puissants aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés *Annexe 9*<sup>112-117</sup> et le standard thérapeutique actuel tient compte des groupes pronostiques cytogénétiques<sup>118</sup>.

Les LAM avec t (8 ; 21), inv(16) ou t (16 ; 16) ou t (15 ; 17) sont considérées comme des formes favorables. Elles ont souvent un taux élevé de RC et de survie sans maladie surtout si elles bénéficient de l'ACHD comme traitement de consolidation<sup>119, 120</sup>.

Mais ce profil cytogénétique favorable peut devenir mauvais en présence d'autres facteurs, par exemple dans les LAM avec t (8 ; 21) chez les sujets âgés<sup>15</sup>, l'expression du CD 56<sup>98</sup> ou la présence de mutation du récepteur de facteur de croissance KIT<sup>76, 78</sup>.

Les anomalies cytogénétiques défavorables sont définies par la del (5q)/-5, del (7q)/-7, un caryotype complexe, inv (3)/t (3 ; 3), t (6 ; 9) ou t (9 ; 22).

Les anomalies additionnelles (anomalie 9q, 11q, 12q, 17p, 20q, 21q, +8, +21 et 11q23) sont incluses dans le groupe défavorable<sup>112, 113</sup>, sauf la t (9 ; 11)<sup>121</sup>. Le standard thérapeutique pour ce groupe est la GMO allogénique ou les inclure dans les essais cliniques<sup>118</sup>.

Un caryotype normal et les anomalies cytogénétiques non décrites dans les groupes favorables et défavorables définissent le groupe de risque intermédiaire. Le caryotype normal représente un groupe hétérogène qui est de plus en plus reclassé selon les anomalies moléculaires.

La persistance des anomalies cytogénétiques au moment de la RC a une valeur pronostique indépendante. Elle est prédictive d'une survie sans maladie et globale plus courte<sup>122</sup>.

Après une GMO allogénique, le suivi cytogénétique a un intérêt pronostique pour les LAM réfractaires<sup>123</sup>, alors qu'il n'a pas de valeur pour les LAM en RC<sup>124, 125</sup>.

### **2.5.6. Biologie moléculaire :**

Les analyses moléculaires sont utiles pour subdiviser le groupe des LAM avec un caryotype normal et orienter leur prise en charge<sup>21, 126</sup>.

Le pronostic est mieux apprécié par la combinaison entre les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Cette approche a été confirmée par l'*Européen leukemiaNet*<sup>65</sup> **Annexe 2.**

## 2.6. Traitement :

### 2.6.1. Des sujets jeunes 18- 60 ans :

#### 2.6.1.1. Traitement d'induction :

Trois jours d'Anthracycline (DNR 60 mg/m<sup>2</sup>/j ou Idarubicine 12 mg/m<sup>2</sup>/j) et 7 jours de Cytarabine 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue (Protocole 3+7) restent le traitement d'induction standard. La RC est achevée dans 60% à 80% des cas. Aucun traitement n'a montré sa supériorité par rapport à ce protocole<sup>11, 12</sup>.

L'utilisation d'une autre Anthracycline tel que l'Idarubicine<sup>41,42, 127-128</sup>, l'Amsacrine<sup>129</sup> ou la Mitoxantrone<sup>130</sup> n'ont pas montré leur supériorité en termes de RC et de survie globale.

La DNR à hautes doses (90 mg/m<sup>2</sup>/j) augmente le taux de RC et de survie globale par rapport DNR à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup><sup>131-132</sup>, mais leur efficacité par rapport à DNR à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/j reste incertaine<sup>132</sup>.

Une méta analyse a étudié le rôle de l'ACHD dans le traitement d'induction. Elle a montré que l'ACHD est efficace sur la survie sans évènement<sup>133</sup>. Mais l'essai clinique du groupe EORTC-GIMEMA AML-12 a prouvé la supériorité de l'ACHD par rapport à l'Aracytine à dose standard sur la RC, la survie sans évènement et la survie globale chez les sujets de moins de 46 ans, dans les LAM secondaires, les LAM de mauvais pronostic et les LAM FLT3-ITD<sup>134</sup>.

L'addition d'une troisième drogue (Etoposide, thioguanine) ou l'association des modulateurs de MDR n'ont pas montré leur bénéfice<sup>135-140</sup>.

L'utilisation des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G CSF) et de la lignée granulocytaire et macrophagique (GM CSF) dont le but est d'augmenter la sensibilité des blastes aux traitements<sup>141</sup> ont prolongé significativement la survie sans évènement et la survie globale<sup>142</sup>. Par contre dans l'étude AMLCG, le G CSF n'a pas eu d'impact sur ces deux facteurs<sup>143</sup>.

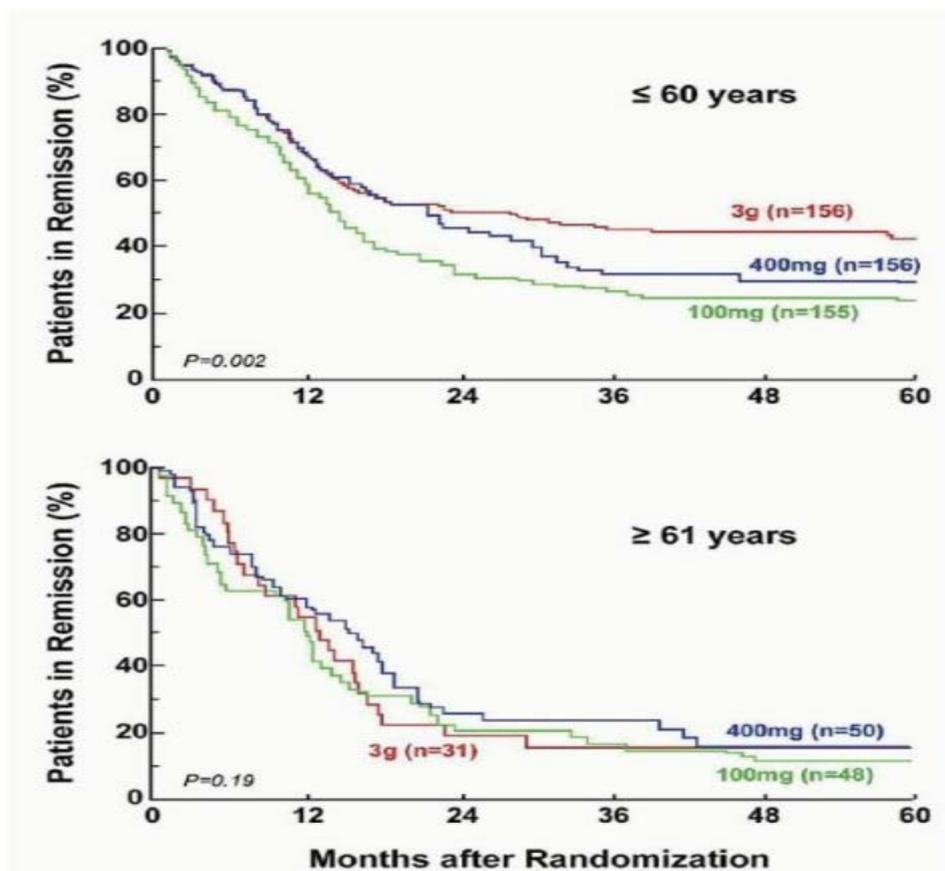
### 2.6.1.2. Traitement de post rémission :

En absence de traitement de consolidation, la probabilité de guérison est approximativement nulle avec un risque de rechute dans un délai médian de 6 mois<sup>144</sup>. Plusieurs types de traitements ont été évalués, la chimiothérapie conventionnelle intensive, l'intensification thérapeutique suivie d'une GMO autologue et la GMO allogénique<sup>11,12</sup>.

#### 2.6.1.2.1. Aracytine à hautes doses (ACHD) :

Quatre cycles d'ACHD ( $3\text{g/m}^2$  toutes les 12 heures le 1<sup>ier</sup>, 3<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jours) ont montré leur efficacité par rapport à l'Aracytine à des doses faibles ou intermédiaires<sup>44</sup> *Figure 1*. Actuellement, ce schéma a été attribué au groupe pronostique favorable<sup>145</sup>, mais le nombre de cycles, la dose d'Aracytine et le rythme d'administration restent non précisés. L'addition d'un autre agent à l'ACHD n'a pas une efficacité supérieure à l'ACHD seule<sup>146,147</sup>.

**Figure 1:** Effet des différentes doses de l'Aracytine sur la survie sans maladie<sup>44</sup>.



Mayer R, et al. *N Engl J M* 1994; 331: 896-903.

### **2.6.1.2.2. Greffe de moelle osseuse (GMO) autologue :**

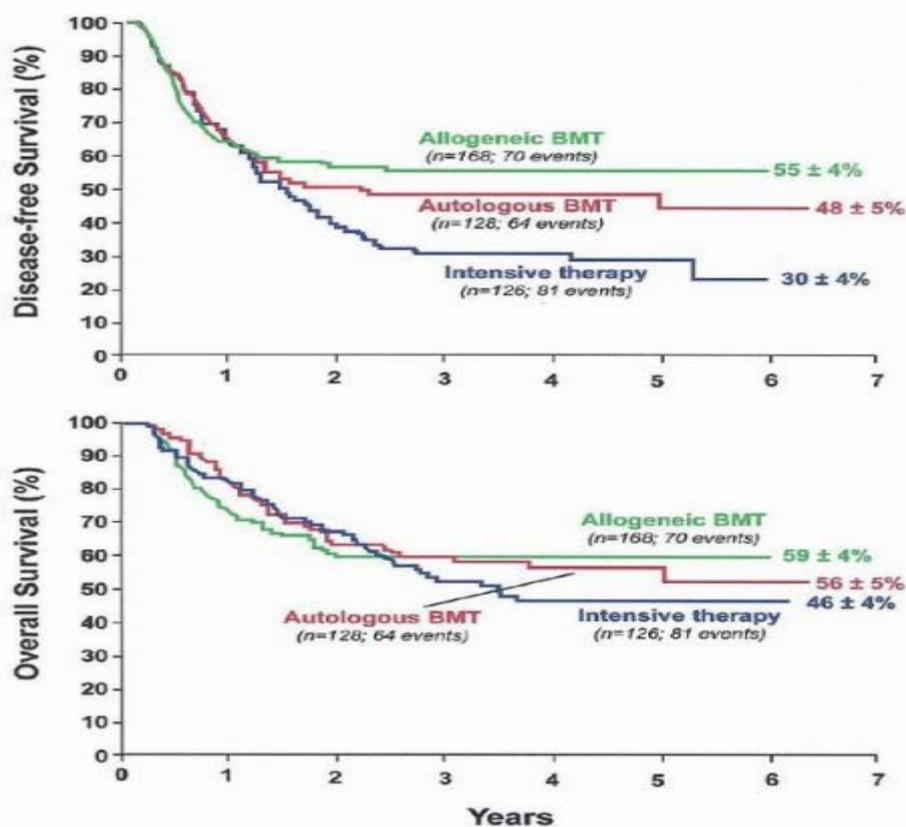
Elle peut être considérée comme une alternative pour le traitement de consolidation dans les groupes de risque favorable et intermédiaire, alors qu'elle n'est plus indiquée dans le groupe de risque défavorable<sup>113,148-149</sup>. La supériorité de cette procédure par rapport à l'ACHD reste controversée. La GMO autologue est associée à une faible mortalité liée au traitement et un risque élevé de rechute. L'essai clinique du groupe EORTC-GIMEMA AML-10 a comparé la GMO autologue par rapport la GMO allogénique. Cette dernière a été uniquement efficace dans le groupe de risque défavorable<sup>150</sup>. La GMO autologue n'a pas montré sa supériorité par rapport l'ACHD en première RC en termes de survie sans évènements et de survie globale<sup>151</sup>.

### **2.6.1.2.3. Greffe de moelle osseuse (GMO) allogénique :**

L'efficacité de la GMO allogénique dans les LAM est liée à un conditionnement par une chimiothérapie à hautes doses, avec ou sans une irradiation corporelle totale et l'effet immunologique de la greffe contre la leucémie (GVL)<sup>152</sup>. La GMO allogénique réduit le risque de rechute. Le problème majeur de cette procédure est la mortalité secondaire au traitement (infections, maladie du greffon contre l'hôte). Le développement et la maîtrise de la GMO allogénique améliorent progressivement la survie globale après la greffe<sup>153, 154</sup>. Des méta analyses des essais cliniques ont comparé la GMO allogénique et autres alternatives de consolidation dans les LAM en première RC. Elles ont confirmé un avantage significatif sur la survie globale pour les groupes de risque intermédiaire et élevé<sup>155-157</sup>. *Figure 2*

Chez les sujets âgés de plus de 50 ans ou avec un état général précaire, il est possible d'utiliser des conditionnements d'intensité réduite (CIR) qui limitent la quantité de chimiothérapie délivrée lors du conditionnement au profit d'une immunosuppression plus forte<sup>158</sup>. La toxicité du CIR est faible mais le risque de rechute est important (environ 30% à 65% par rapport au conditionnement standard). La survie globale semble être équivalente entre le CIR et le conditionnement myéloablatif chez les patients en RC<sup>159, 160</sup>.

**Figure 2 :** Impact de différents traitements de consolidation sur la survie<sup>157</sup>



PFS survie sans maladie. BMT : greffe de moelle osseuse. OS : Survie globale. Zittoun RA, et al. *N Engl J Med* 1995 ; 332:217-223.

#### 2.6.1.2.4. Traitement de consolidation selon le risque cytogénétique et moléculaire :

##### 2.6.1.2.4.1. LAM de risque favorable :

L'ACHD est le traitement recommandé pour les sujets jeunes avec une LAM *core binding factor* CBF<sup>119, 120, 161, 162</sup>, les LAM avec une mutation NPM1 sans FLT3-ITD et les LAM avec une mutation CEBPA<sup>69</sup>.

Des études rétrospectives ont confirmé que 3 cycles d'ACHD ou plus sont plus efficaces qu'un cycle<sup>119, 120</sup>. La GMO autologue et allogénique n'ont aucun avantage dans ce groupe de patients<sup>13, 155, 156, 161, 163, 164</sup>. Dans les sous-entités des LAM CBF qui évoluent défavorablement (LAM avec une t(8 ; 21) et une hyperleucocytose, LAM CBF avec une mutation KIT), la GMO allogénique peut constituer une alternative thérapeutique, surtout pour les patients qui ont un risque faible de greffe.

#### **2.6.1.2.4.2. LAM de risque intermédiaire :**

Dans les LAM avec un caryotype normal, les mutations DNMT3A et RUNX1 représentent respectivement 30% et 75%. Elles ont un mauvais impact sur la survie globale en absence de la GMO allogénique <sup>165-169</sup>.

Pour le groupe de risque intermédiaire, il est recommandé une GMO allogénique génoidentique et phénoïdentique 10/10 et un risque de greffe selon le score EBMT ou HCT-IC  $\leq 2$  <sup>170</sup>.

#### **2.6.1.2.4.3. LAM de risque défavorable :**

Les anomalies chromosomiques (les monosomies, l'anomalie 3q26 et l'expression élevée d'EVI1) sont considérées comme de très mauvais pronostic. Ainsi l'anomalie TP 53 est souvent associée avec un caryotype complexe et des anomalies monosomiques qui ont un impact défavorable <sup>171</sup>.

Les résultats du traitement de consolidation conventionnel restent décevants <sup>112,113,172</sup>. La GMO allogénique est préférable pour le groupe défavorable en première RC et même si la RC n'est pas obtenue <sup>172</sup>.

#### **2.6.1.3. LAM réfractaires :**

L'absence de clearance précoce des blastes et la non obtention d'une RC après un cycle de chimiothérapie sont des facteurs de mauvais pronostic.

La chimiothérapie conventionnelle n'a pas prouvé son efficacité dans ce genre de situation <sup>164,173,174</sup>. Même la GMO allogénique est limitée par le taux élevé de rechutes et de décès liés au traitement <sup>123,175-178</sup>. L'utilisation de la GMO allogénique à conditionnement atténué précédé par une chimiothérapie intensive et suivie des perfusions prophylactiques de lymphocytes (DLI) du donneur peut améliorer les résultats <sup>179</sup>.

### **2.6.2. Des sujets âgés :**

Ils sont définis par un âge supérieur ou égal à 60 ans. Le pronostic est mauvais par rapport aux sujets jeunes<sup>15</sup>. Il est en rapport avec l'altération de l'état général, l'existence de comorbidités, la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables, l'expression du phénotype MDR et la fréquence des LAM secondaires<sup>15</sup>. Bien que le pronostic soit en général mauvais, ces patients devront bénéficier d'une chimiothérapie d'induction classique, s'ils ont des anomalies cytogénétiques favorables ou intermédiaires avec un état général conservé. La RC est obtenue dans 35% à 60% des cas<sup>15</sup>.

Des protocoles atténués ont été utilisés, les agents hypométhylants ont été largement testés ces dernières années. Dans une étude randomisée qui a comparé la Décitabine par rapport les soins de support et l'Aracytine à faibles doses, le premier bras a permis d'obtenir 18 % de RC contre 8 % dans le deuxième bras, mais sans un avantage significatif sur la survie globale<sup>180</sup>. Dans une autre étude des LAM chez les sujets âgés avec un faible taux de blastes (20% à 30%), L'azacytidine a prouvé son efficacité sur la survie globale par rapport aux traitements conventionnels (Aracytine à faibles doses, soins de support et protocole 3+7)<sup>181</sup>. Pour les sujets âgés non candidats au protocole (3+7), l'Aracytine à faibles doses a prolongé la survie globale par rapport au traitement symptomatique<sup>182</sup>.

En absence du traitement de consolidation, la rechute est quasi certaine et précoce. La toxicité élevée de l'ACHD limite son utilisation<sup>44</sup>. L'Aracytine à doses intermédiaires (1g/m<sup>2</sup> à 1,5 g/m<sup>2</sup>) a prouvé une efficacité similaire à celle de l'ACHD avec une faible toxicité<sup>183</sup>. Les avancées dans les soins de support et les greffes à conditionnement atténué ont permis de réaliser des greffes chez les sujets âgés entre 60 ans et 70 ans. Une analyse des résultats du traitement chez des patients âgés de 40 à 79 ans ayant reçu une greffe à conditionnement atténué, n'a pas montré de relation entre l'âge, le décès lié au traitement, la rechute, la survie sans événement et la survie globale<sup>184</sup>. Cependant, cette procédure doit être réservée aux sujets de moins de 70 ans, en bon état général et sans comorbidités.

### **2.6.3. LAM en rechute :**

La majorité des LAM en RC rechutent dans les 3 ans qui suivent le diagnostic. Le pronostic après la rechute est mauvais et la survie à long terme dépend de la possibilité d'obtenir une 2ème RC et une éligibilité à GMO allogénique<sup>65</sup>.

Une rechute précoce, des anomalies cytogénétiques défavorables et un âge avancé lors de la rechute influencent négativement la survie à long terme et aggravent le pronostic.<sup>185</sup>

Il n'y a pas un traitement standard dans les LAM en rechute. L'approche thérapeutique est basée sur l'induction d'une 2<sup>ème</sup> RC. Un traitement par l'Aracytine à doses intermédiaires (1 g/m<sup>2</sup>) ou élevés (2 à 3 g/m<sup>2</sup>) peut être tenté. Par exemple, Aracytine (3 g/m<sup>2</sup> perfusion toutes les 12 heures le 1<sup>ier</sup>, 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> jours) avec DNR (50 mg/m<sup>2</sup>) ou Idarubicine (10 mg/m<sup>2</sup>) lors du 2<sup>ème</sup>, 4<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> jours<sup>186</sup> ou ACHD seul pendant 6 jours (2 à 3 g/m<sup>2</sup> en perfusion toutes les 12 heures).<sup>187</sup> En raison de la toxicité élevée de l'ACHD, il ne peut pas être utilisé chez les sujets âgés de plus de 60 ans. La Mitoxantrone (10 mg/m<sup>2</sup> par jour) et l'Etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> par jour) pendant 5 jours peuvent induire des RC chez les sujets âgés.<sup>188</sup>

La GMO allogénique est le traitement de consolidation de choix une fois la deuxième RC obtenue.<sup>187</sup> La GMO avec conditionnement atténué est associée à une incidence élevée de rechutes. Ces patients devront recevoir d'une manière prophylactique des perfusions de lymphocytes du donneur (DLI)<sup>189, 190</sup>. Si la GMO allogénique n'est pas envisageable, la GMO autologue constitue une alternative thérapeutique avec une probabilité de survie à long terme comprise entre 20% et 50% une fois la RC obtenue<sup>149</sup>. Les patients greffés qui rechutent tardivement (plus d'une année après une GMO allogénique) peuvent bénéficier d'une deuxième greffe de moelle<sup>191</sup>.

#### **2.6.4. Nouvelles voies thérapeutiques :**

Compte tenu du taux élevé de rechute, notamment chez les sujets âgés et les patients à haut risque cytogénétique, de nombreux médicaments sont actuellement en cours d'investigation.

##### **2.6.4.1. Les agents hypométhylants :**

La méthylation de l'ADN peut contribuer à la leucémogénèse par inhibition du gène suppresseur de la tumeur. Les inhibiteurs de l'ADN méthyltransférase (Azacitidine et Decitabine) ont montré une efficacité dans les LAM et les MDS. Les inhibiteurs d'histone deacetylase (Phenylbutyrate, acide valproïque) sont en cours d'évaluation.<sup>192, 193</sup>

#### **2.6.4.2. Les inhibiteurs de FLT3-ITD :**

A cause de la valeur pronostique de la mutation de FLT3-ITD, plusieurs inhibiteurs FLT3-ITD ont été développés : Midostaurin<sup>194</sup>, lestaurtinib<sup>195</sup>, sorafenib<sup>196</sup>, sunitinib<sup>197</sup>, tandutinib<sup>198</sup>.

Lestaurtinib a été testé en combinaison avec de la chimiothérapie mais aucun bénéfice clinique n'a été obtenu<sup>195</sup>. La résistance aux inhibiteurs FLT3-ITD peut être secondaire à l'activation des autres voies de signalisation<sup>199</sup>.

#### **2.6.4.3. Gemtuzumab Ozogamicin (GO) :**

Le CD 33 est exprimé dans 90 % des LAM<sup>200</sup>. Il est présent sur les cellules souches hématopoïétiques anormales et absent sur les cellules souches hématopoïétiques normales. Le meilleur anti CD 33 conjugué utilisé est le GO.

L'utilisation du GO chez les patients en première rechute non traités a été à l'origine de 26 % de réponses dont 13% de RC et 13 % réponse partielle (RP) avec respectivement une survie globale de 12,6 et 4,9 mois chez les répondeurs. Ce taux de réponse n'a pas été influencé par l'âge ni par la durée de la RC<sup>201, 202</sup>.

En traitement d'induction des LAM chez des sujets âgés de 61 à 75 ans, le GO a permis d'obtenir 33% de RC et 5% de RP. Une toxicité élevée a été observée chez les patients âgés de plus de 75 ans<sup>203</sup>.

Dans une étude randomisée, L'utilisation du GO en combinaison avec différents traitements d'induction et de consolidation chez les sujets jeunes, a permis d'obtenir des résultats similaires à la chimiothérapie seule<sup>204</sup>.

Le GO peut être à l'origine d'un choc anaphylactique, d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, d'un syndrome de lyse tumorale et d'une maladie veino-occlusive hépatique<sup>200</sup>.

#### **2.6.4.4. Immunothérapie :**

L'immunothérapie a été explorée dans la gestion de la maladie résiduelle après un traitement de consolidation.

L'interleukine 2 et l'histamine dihydrochloride ont prolongé significativement la survie sans maladie<sup>205</sup>.

L'idée de la vaccination est basée sur l'identification d'un antigène spécifique des cellules leucémiques et absent sur les cellules hématopoïétiques et tissulaires<sup>206</sup>. Le peptide WT1 (will's tumor gene 1) est une cible promoteur de vaccination<sup>207, 208</sup>.

## **2.6.5. La gestion des situations particulières :**

### **2.6.5.1. Hyperleucocytose :**

Elle est définie par un taux de GB supérieur à 100 G/L. Elle augmente le risque de mortalité lors du traitement d'induction par la majoration du risque hémorragique, du syndrome de lyse tumorale et des infections.

La leucaphérèse n'a pas eu un impact à long terme<sup>209, 210</sup>. Le traitement recommandé est l'Hydroxyurée 50 à 60 mg/Kg/j jusqu'à ce que le taux de GB devienne inférieur à 10 à 20 G/L. Une attention spéciale est recommandée pour la transfusion de culots globulaires (qui augmentent la viscosité sanguine) et la prévention du syndrome de lyse par l'hyperhydratation, l'alcalinisation des urines, l'Allopurinol ou la Rasburicase avec un contrôle de l'acide urique et du pH urinaire.

### **2.6.5.2. Atteinte du système nerveux central :**

L'atteinte initiale du SNC représente moins de 5 %. La prophylaxie intrathécale n'est plus indiquée en l'absence d'une atteinte du SNC<sup>211</sup>. L'hyperleucocytose et les LAM à différenciation monocyttaire augmentent le risque de l'atteinte du SNC.

En cas d'atteinte du SNC, l'Aracytine (40 à 50 mg) doit être injectée en intrathécale pendant 2 à 3 fois par semaine jusqu'à nettoyage du liquide céphalo-rachidien suivie par 3 injections supplémentaires de même dosage. En cas de récurrence, une irradiation crânio-spinale a prouvé son efficacité mais son impact à long terme est inconnu<sup>212</sup>.

### **2.6.5.3. Sarcome granulocyttaire :**

Le sarcome granulocyttaire (ou chlorome) est retrouvé dans 2 à 14 % des cas<sup>66</sup>. Il est souvent localisé au niveau des os, des tissus mous, de la peau, des ganglions lymphatiques et du tube digestif. Les sites les plus touchés sont l'orbite, les sinus nasaux et la gencive<sup>66</sup>.

Le diagnostic est confirmé par l'étude immunohistochimique et/ ou cytochimique. Les blastes ont souvent une différenciation myélo-monocytaire ou monoblastique. Même lorsqu'il précède la LAM, Le sarcome granulocyttaire devrait être considéré comme une LAM et traité par une radiothérapie qui permet un control local de la tumeur<sup>66</sup>.

### **2.6.5.4. La grossesse :**

L'incidence des LAM au cours de la grossesse est rare et encore plus rare lors du premier trimestre<sup>213</sup>. Elle pose un problème de prise en charge. La transmission de la leucémie de la mère à l'enfant est extrêmement inhabituelle. L'effet tératogène de la chimiothérapie est commun lors du premier trimestre et minime lors du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre<sup>214</sup>. Lors du premier trimestre, il est indiqué une interruption thérapeutique de la grossesse avec des soins de soutien jusqu'au 2<sup>ème</sup> trimestre. Une chimiothérapie d'induction standard peut être délivrée au cours du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre<sup>214, 215</sup>. Ainsi il est préférable de programmer l'accouchement dans une période non cytopénique<sup>216</sup>. Le taux de RC obtenue est similaire aux cas sans grossesse<sup>214, 215</sup>. Plus on s'approche de l'accouchement, plus l'exposition du fœtus au traitement anti leucémique peut être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérine ainsi que de cytopénies transitoires. Par contre, la croissance est normale durant l'enfance<sup>217</sup>.

### **2.6.5.5. Traitement prophylactique des infections :**

L'hygiène corporelle, l'alimentation propre ou stérile, le lavage des mains du patient, de sa famille et du personnel soignant est très important pour la prévention des infections. La consommation des fruits et légumes frais est déconseillée<sup>218</sup>.

#### **2.6.5.5.1. Prophylaxie anti fongique :**

Les infections fongiques invasives sont des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients avec neutropénie prolongée<sup>219</sup>.

Un essai clinique randomisé a prouvé une réduction significative de la mortalité liée aux infections fongiques post-chimiothérapie ou invasives après une prophylaxie par des antifongiques<sup>220</sup>.

Un autre essai clinique randomisé a prouvé la supériorité de Posaconazole par rapport à Itraconazole et Fluconazole en matière d'infections fongiques invasives et d'aspergillose<sup>221</sup>. Le Fluconazole à 400 mg/j réduit le risque de candidoses invasives et superficielles<sup>221, 222</sup>.

#### **2.6.5.5.2. La prophylaxie anti bactérienne :**

Le Bactrim a été utilisé depuis plusieurs années dans la prophylaxie anti bactérienne, il a prouvé une réduction significative des infections bactériennes<sup>223</sup>. De même, Les quinolones réduisent les infections par les bactéries aérobiques gram négatives chez les patients neutropéniques à risque élevé<sup>224</sup>.

#### **2.6.5.5.3. La prophylaxie antivirale :**

Les infections virales opportunistes sont secondaires à une infection primaire ou une réactivation d'une infection virale latente.

Les Herpes virus (CMV, VZV, HSV 1 et 2) sont souvent les agents responsables de ces infections virales. La prophylaxie antivirale (Aciclovir, Valaciclovir ou Famiciclovir) est nécessaire dans la période de neutropénie chez les patients leucémiques ou en cas de greffe de moelle osseuse. L'Aciclovir a prouvé son efficacité dans la prophylaxie contre les infections primaires et la réactivation des Herpes virus<sup>225</sup>

#### **2.6.5.5.4. Les facteurs de croissance :**

Les facteurs de croissance (G CSF, GM CSF) accélèrent le rétablissement des polynucléaires neutrophiles, ce qui permet de réduire l'utilisation des antibiotiques, la durée de la fièvre la durée et le coût d'hospitalisation<sup>226</sup>.

Cependant, les facteurs de croissance peuvent stimuler la croissance des cellules leucémiques<sup>65</sup>.

L'utilisation des facteurs de croissance n'est pas recommandée, sauf dans les cas où l'infection peut engager le risque vital avant le rétablissement des polynucléaires neutrophiles.

# **Chapitre 3 : Objectifs**

### **3. Objectifs :**

#### **3.1. Objectif principal :**

- Identifier les facteurs pronostiques et analyser la réponse au traitement d'induction des LAM de *novo* du sujet jeune dans une population de l'Ouest Algérien.

#### **3.2. Objectifs secondaires :**

- Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques des LAM de *novo* des sujets jeunes dans une population de l'Ouest Algérien.
- Estimer la survie de nos patients.
- Evaluer l'impact de la rémission complète sur la survie.
- Estimer la fréquence de la mortalité, établir leurs causes et identifier les facteurs prédictifs de décès en induction.

# **Chapitre 4 : Patients et méthodes**

## **4. Patients et méthodes :**

### **4.1. Type d'étude :**

Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une étude cohorte pronostique multicentrique, prospective entre le 01/06/2012 et le 31/12/2015. Nous avons inclus des patients ayant une LAM de *novo*, pris en charge dans les services d'hématologie de l'EHU d'Oran, du CHU d'Oran et du CHU de Tlemcen et traités par le protocole de chimiothérapie (3+7) (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine).

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude descriptive prospective de la population recueillie.

Dans un second temps, nous avons identifié la relation entre les résultats de l'examen clinique, des paramètres biologiques effectués (Hémogramme, myélogramme, cytométrie de flux et le bilan biochimique) et la réponse au traitement d'induction ainsi que le risque de décès.

### **4.2. Population étudiée :**

La population est constituée par une cohorte des patients atteints de LAM de *novo*, âgés entre 15 et 60 ans, hospitalisés dans les services d'hématologie du CHU de Tlemcen, d'EHU Oran et du CHU d'Oran.

### **4.3. Critères d'inclusion :**

1. Adultes jeunes âgés entre 15 et 60 ans,
2. Patients de deux sexes,
3. Présentant une LAM de *novo*,
4. Un taux de cellules blastiques médullaires  $\geq 20\%$ ,
5. Diagnostic est confirmé par la cytométrie de flux (CMF).

#### 4.4. Critères de non inclusion :

1. Patients présentent une LAM 3,
2. Les LAM secondaires,
3. Patients ayant des sérologies HIV et /ou HCV et/ou Ag HbS positives,
4. Patientes avec un test de grossesse positif,
5. Patients ayant reçu le protocole (3+7) en deuxième ligne,
6. Cardiomyopathie, cirrhose ou insuffisance hépatique.

#### 4.5. Critères de diagnostic :

Le diagnostic d'une LAM est suspecté devant une symptomatologie d'insuffisance médullaire plus ou moins complète (syndrome anémique et/ ou syndrome infectieux et/ ou syndrome hémorragique) avec ou sans un syndrome tumoral (hématopoïétique ou non hématopoïétique) d'installation aiguë.

Un hémogramme complet peut orienter le diagnostic en montrant une anémie, une thrombopénie, une leucopénie, une pancytopénie ou une hyper leucocytose avec une présence ou non des cellules blastiques.

Le myélogramme est l'examen clé pour le diagnostic. Dans la leucémie aiguë, il y a un envahissement médullaire par des cellules blastiques  $\geq 20$  %. L'appartenance des blastes à la lignée myéloïde est suggérée par la présence des granulations intracytoplasmiques ou de bâtonnets d'Auer.

La coloration cytochimique du frottis médullaire par le Noir soudan B (NSB) confirme cette appartenance si le taux des blastes qui prennent cette coloration est  $\geq 3$  %.

Mais dans les cas de LAM 0, LAM 6, LAM 7 et dans le cas de leucémie aiguë bi phénotypique, l'analyse cytologique du myélogramme et la coloration NSB ne sont pas contributives (Absence des granulations intra cytoplasmique et de bâtonnets d'Auer, ainsi la coloration cytochimique par le NSB qui est négative). Pour une meilleure identification de la maladie, une CMF est réalisée chez nos malades. Cette dernière montre, une expression d'au moins 2 marqueurs de la lignée myéloïde **Tableau 1** et en cas d'une leucémie aiguë

bi phénotypique, Un score  $\geq 2$  points dans la lignée myéloïde et l'une des lignées lymphoïdes B ou T **Tableau 2.**

**Tableau 1.** Critères immunophénotypique pour le diagnostic des LAM<sup>227</sup>

Marqueurs myéloïdes
CD 13
CD 33
CD 117
MPO
CD 65
Présence au moins deux marqueurs myéloïdes confirme le diagnostic de LAM

*CD* : cluster of differentiation. *MPO* : Myeloperoxydase. *LAM* : leucémie aigue myéloïde. Bene MC, et al. *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.

**Tableau 2.** Critères de diagnostic des leucémies aigues bi phénotypique<sup>227</sup>.

Score	Lymphoïde B	Lymphoïde T	Myéloïde
2	cyCD79a	CD3 (surface/cy)	MPO
	cyIgM	TCR	
	cyCD22		
1	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
		CD10	CD65
0.5	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

*CD* : cluster of differentiation. *Cy* : cytoplasmique. *MPO* : Myeloperoxydase. *TdT* : Terminal deoxynucleotidyl transferase. *TCR* : T cell receptor. *IgM* : immunoglobulines M. Bene MC, et al. *Leukemia* 1995; 9: 1783–1786.

L'analyse cytologique des myélogrammes colorés au MGG, la cytochimie au NSB et la cytométrie de flux nous a permis de classer les malades selon la classification FAB **Annexe I.**

Les systèmes de classification de l'OMS n'ont pas été utilisés par défaut de la cytogénétique et de la biologie moléculaire.

Une fois le diagnostic établi, les patients ont été hospitalisés et ont bénéficié d'un interrogatoire minutieux à la recherche d'antécédents de syndrome myéloprolifératif, de syndrome myélodysplasique, d'exposition aux radiations ionisantes, des toxiques ou de traitement par chimiothérapie.

Ils ont bénéficié d'un examen clinique complet à la recherche d'un foyer infectieux, un syndrome hémorragique, un syndrome anémique, un syndrome tumoral hématopoïétique ou non hématopoïétique, des signes en faveur d'une atteinte du SNC et de signes d'hyperviscosité.

En plus de l'hémogramme, du myélogramme, de la coloration cytochimique et de la CMF qui ont été faits pour le diagnostic. D'autres examens complémentaires ont été demandés à la recherche systématique de complications: Un bilan rénal (urée, créatinine), un bilan hépatique [Aspartame aminotransférase (ASAT), Alanine aminotransférase (ALAT), Phosphatase alcaline (PA), Gamma glutamyl transpeptidase (GGT), Bilirubine totale (BT) et directe (BD)] bilan métabolique (glycémie, albumine protidémie), un bilan de coagulation, des sérologies virales [Virus de l'immunodéficience humaine (HIV), virus de l'hépatite C (HCV), l'anticorps dirigé contre l'antigène de surface de virus de l'hépatite B (Ag HbS)], un ionogramme complet ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Ca}^{++}$ , Phosphorémie et gaz de sang) et le taux de lactate déshydrogénase (LDH), une radiographie thoracique de face, une échographie abdomino-pelvienne, une échocardiographie, un électro- cardiogramme et un test de grossesse chez les femmes en âge de procréation.

## **4.6. Traitement :**

Il comporte deux volets : le traitement symptomatique et le traitement de fond (la chimiothérapie).

### **4.6.1. Traitement symptomatique :**

#### **4.6.1.1. Traitement de l'anémie :**

Les patients ont été transfusés par des culots globulaires isogroupe, isorhésus afin de maintenir un taux d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dl. Un traitement par l'érythropoïétine peut être proposé.

#### **4.6.1.2. Prise en charge des infections :**

##### **4.6.1.2.1. Prévention des infections :**

Des mesures préventives ont été mises en place une fois le diagnostic établi :

- Chambre individuelle
- Hygiène corporelle stricte.
- Nourriture cuite excluant les laitages.
- Antibio prophylaxie *per os* : Fluconazole (400 mg/jour), Bactrim (480 mg/jour), Ciprolon (500 mg deux fois /jour), Aciclovir (200 mg trois fois/ jour). *Annexe 10*
- Bains de bouche au sérum bicarbonaté et Fungizone.

##### **4.6.1.2.2. Traitement curatif des infections : *Annexe 10***

En cas d'une fièvre chiffrée à 38° C à deux reprises et à une heure d'intervalle ou à 38,5° C d'emblé, l'antibiothérapie a été adaptée en fonction de la porte d'entrée.

- Si l'infection est d'origine inconnue, nous avons introduit un Céphalosporine [(Céfipime ampoule de 1 g ou Céfotaxime ampoule de 1 et 2 g) à une posologie de 2 g toutes les 8 heures et en perfusion IV lente. Ils peuvent être à l'origine de certains effets secondaires (réactions allergiques, élévation des tests hépatique ASAT et ALAT, allongement de TQ et TCA. En cas de surdosage, il y a un risque d'encéphalopathie et en cas d'insuffisance rénale, la posologie est adaptée en fonction de la clearance de la créatinine. Dans 18,7% des cas, des tests de coombs direct positif sans preuve de l'hémolyse ont été constatés] avec un Aminoglycoside [(Amikacine ampoule de 500 mg) à une posologie de 15 mg/kg/jour ou 7,5 mg/kg 2 fois par jours. La dose est diluée dans un sérum salé isotonique à raison de 500 mg dans 200 ml de sérum salé. Il peut être à l'origine d'une ototoxicité ou une néphrotoxicité, la posologie est adaptée en fonction de la clearance de la créatinine et la durée de traitement ne dépasse pas les 7 jours voir les 10 jours au maximum].
- Si la fièvre persiste plus de 48 heures, nous avons remplacé le Céphalosporine par la Vancomycine : ampoule de 500 mg et 1 g. La posologie est de 15 mg/kg toutes les 12

heures, la dose est diluée dans 100 à 200 ml de sérum salé isotonique et administrée en perfusion IV pendant 60 minutes au minimum. Ce médicament peut être à l'origine des réactions anaphylactoïdes, des allergies, une néphrotoxicité et une ototoxicité. Une administration rapide de ce produit peut être à l'origine des hypotensions voir un collapsus cardio-vasculaire. La posologie est adaptée en fonction de la clearance de la créatinine.

- Si la fièvre persiste toujours plus de 48 heures, nous avons introduit un Antifongique, en premier temps le Fluconazole injectable (ampoule de 200 mg et 400 mg) la posologie est de 400 mg/j en perfusion IV pendant 40 minutes. Ce produit peut être à l'origine des réactions allergiques et des toxicités hépatiques. En cas d'une atteinte hépatique et/ ou rénale, il faut surveiller le bilan hépatique deux fois par semaine et arrêter le traitement en cas d'une aggravation du bilan hépatique. Si la fièvre persiste après 48 heures, nous l'avons remplacé par la Caspofungine (ampoule de 50 mg et 70 mg. La posologie est de 70 mg/jour le premier jour, puis 50 mg/jour. En cas d'une atteinte hépatique modéré, la posologie est de 35 mg/jour. La dose est administrée en perfusion IV lente pendant 1 heure. La Caspofungine peut être à l'origine des réactions allergiques, d'une toxicité hépatique et rénale. Au cours du traitement, il faut surveiller le bilan rénal et hépatique deux fois par semaine, ce produit ne doit pas mélanger avec des substances contenant du glucose) ou le Voriconazole (ampoule de 200 mg et comprimé de 200 mg. La posologie pour la forme injectable est de 6 mg/kg toutes les 12 heures pendant 2 jours puis 4 mg/kg toutes les 12 heures. La dose est diluée dans 19 ml de l'eau distillé avant d'être administré en perfusion IV à un débit maximal 3 mg/kg/heure pendant 1 à 2 heures. Pour la forme *per os*, la posologie est de 200 mg toutes les 12 heures. Ce produit peut être à l'origine des œdèmes périphériques, une hypoglycémie, une hypokaliémie, une hyponatrémie, des céphalées, des convulsions, une atteinte visuelle, une arythmie supra ventriculaire, une toxicité hépatique et digestive. L'administration concomitante de Voriconazole avec la carbamazépine ou le phénobarbital est contre-indiquée. Durant le traitement, il faut surveiller la glycémie, le bilan hépatique et l'ionogramme complet 2 fois par semaine).
- Et si la fièvre persiste après 48 heures, nous avons mis le patient sous Aciclovir injectable ampoule de 250 mg et 500 mg. La posologie est de 5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures, en perfusion IV stricte par seringue électrique pendant 1 heure au minimum. Ce médicament peut être à l'origine des réactions allergiques, une toxicité hépatique, une insuffisance

rénale, des céphalées, des sensations ébrieuses. Durant le traitement, il faut assurer un apport hydrique suffisant (2 à 3 litres par jour). La posologie est adaptée en fonction de la clearance de la créatinine.

L'antibiothérapie est poursuivie pendant 7 jours après l'obtention d'une apyrexie stable et la disparition des signes l'infection.

#### **4.6.1.3. Prise en charge des syndromes hémorragiques :**

Un traitement préventif et curatif des syndromes hémorragiques sont mis en place une fois le diagnostic de LAM est établie.

##### **4.6.1.3.1. Cas de thrombopénie :**

Nous avons transfusé les patients par de Culots Plaquettaires Unitaires Standards (CPS) à raison d'une unité pour 10 Kg de poids ou d'un Culot Plaquettaire d'Aphérèse (CPA).

- Transfusions plaquettaires prophylactiques : si le taux des plaquettes est à  $< 10$  G/L ou si le taux des plaquettes est  $< 20$  G/L en cas de fièvre ou une diminution rapide du taux des plaquettes ou en cas d'une forme hyper leucocytaire  $> 50$  G/L.
- Transfusions plaquettaires thérapeutiques pour maintenir un taux de plaquettes  $> 20$  G/L, si syndrome hémorragique.

##### **4.6.1.3.2. Cas de CIVD avec un syndrome hémorragique :**

La transfusions de CPA ou des CPS pour maintenir un taux des plaquettes  $> 30$  G/L.

#### **4.6.1.4. Prise en charge des complications métaboliques :**

##### **4.6.1.4.1 Syndrome de lyse tumorale (SLT) :**

Secondaire à une libération massive et brutale des composants cellulaires après une lyse des cellules blastiques spontanément ou après la chimiothérapie.

L'association d'un taux de GB >25 G/L, un taux de LDH supérieurs à la normale, un taux d'acide urique > 7,5 mg/l et un taux de créatinémie > 14mg/l augmente le risque du syndrome de lyse tumorale.

Le **Tableau 3** décrit les critères de diagnostic d'un SLT clinique et biologique. Le SLT biologique est défini par la présence 2 ou plusieurs anomalies biologiques et Le SLT clinique par la présence d'un seul critère clinique ou plus

**Tableau 3.** Les critères de diagnostic du syndrome de lyse tumorale biologique et clinique<sup>228</sup>.

Syndrome de lyse tumorale biologique	Syndrome de lyse tumorale clinique
Hyperurécémie > 80 mg/l ou augmentation de 25 % par rapport la valeur de base	Insuffisance rénale
Hyperkaliémie > 6 mmol/l ou augmentation de 25 % par rapport la valeur de base	Trouble de rythme cardiaque ou mort subite
Hyperphosphorémie > 1,45 mmol/l ou augmentation de 25 % par rapport la valeur de base	Convulsion
Hypocalcémie < 70 mg/l, ou diminution de 25 % par rapport la valeur de base	

*Coiffier B, et al. J Clin Oncol 2008 ; 26:2767-78.*

La prise en charge de SLT a compris 2 volets : Un traitement préventif et un traitement curatif.

#### 4.6.1.4.1.1 Le Traitement préventif du SLT :

- Surveillance de l'ionogramme au moins 3 fois par semaine.
- L'hyperhydratation : tous les patients ont reçu une hyperhydratation de 3 L/24 heure et un apport de 3 à 6g de Na Cl.
- Allopurinol : Comprimé de 100 mg et 300 mg. La posologie est de 10 mg/kg/jour en trois prises. Il peut à l'origine des réactions allergiques et une toxicité hépatique. La posologie doit être adaptée en fonction de la clearance de la créatinine. Il a été prescrit chez les patients avec une hyperleucocytose  $\geq 50$  G/L.

- L'Hydroxyurée : gélule de 500 mg. la posologie est de 50 mg/kg/jour en trois prises. Il peut être à l'origine d'une aggravation des cytopénies, des lésions cutanées et des toxicités digestives. Le médicament a été prescrit en cas d'une hyperleucocytose  $\geq 50$  G/L et a été arrêté une fois le taux de GB a été inférieur à cette valeur.

#### 4.6.1.4.1.2 Traitement curatif de SLT :

Il est basé sur la correction des désordres métaboliques :

- Hyperurécémie : Le traitement repose sur l'hyperhydratation 3L/24 heure, l'alcanisation des urines et L'Allopurinol.
- Hyperkaliémie : le traitement repose sur l'arrêt des apports en potassium, surveillance de rythme cardiaque (ECG et monitoring de rythme cardiaque) et le Kayxalate (Poudre en suspension orale et rectale. La posologie est de 15 g, 2 fois par jour par voie orale, il est prescrit après mise en suspension dans un peu d'eau. Il peut être administré par un lavement rectal en le mettant en suspension dans 100 ml de solution de glucose à 10%, le lavement est retenu pendant 4 à 10 heures et suivi d'un lavement évacuateur, cette opération est répétée 2 fois par jours. En cas d'une constipation, la voie orale est contre-indiqué jusqu'à la normalisation du transit intestinal. Il peut être à l'origine d'une hypokaliémie, une hypocalcémie et une rétention hydro-sodée.

Le traitement est guidé par la sévérité de l'hyperkaliémie :

- Si la Kaliémie  $> 4$  mmol/l : 30 g kayxalate.
- Si la Kaliémie est entre 4 et 6,5 mmol/l : 30 g de Kayxalate et le Gluconate de calcium (100 à 200 mg en IV lente).
- Si la Kaliémie  $>6,5$  mmol/l : Dialyse rénale.
- Hyperphosphatémie : Hyperhydratation par du sérum salé, carbonate de calcium en IV et une surveillance du bilan ionique. Si l'hyperphosphatémie est sévère ou ne répond pas au traitement, l'épuration extrarénale est indiquée.
- Hypocalcémie : le traitement de l'hyperphosphatémie corrige l'hypocalcémie. En raison de risque de néphrocalcinose, les apports en calcium sont proscrits.

- Insuffisance rénale : L'adaptation des doses des différents médicaments utilisés, la correction des troubles ioniques. Si l'insuffisance rénale est sévère ou elle ne répond aux traitements, il faut effectuer des épurations extrarénales jusqu'à la récupération de la fonction normale.

#### **4.6.1.4.2 Hypokaliémie :**

L'apport insuffisant en potassium, les diarrhées, les diurétiques de l'anse (Furosémide) peuvent être l'origine d'une hypokaliémie. Elle est définie par une kaliémie  $< 3,5$  mmol/l. La prise en charge comprend le traitement étiologique et la substitution en potassium. En cas d'une hypokaliémie modéré ( $> 2,5$  mmol/l), il faut augmenter les apports en potassium et prescrire du potassium par voie orale. Si elle est sévère, il faut substituer par du potassium par une voie intraveineuse avec une surveillance de la kaliémie pour éviter un phénomène de rebond.

#### **4.6.1.4.3 Hyponatrémie :**

Souvent, elle est secondaire à un apport hydro-sodé mal équilibré. Elle est définie par un taux de natrémie  $< 135$  mmol/l. le traitement repose sur l'administration de Na Cl 0,9% en perfusion IV et le traitement de la déshydratation.

#### **4.6.1.4.4 Hypernatrémie :**

La déshydratation (les vomissements, les diarrhées, hypodipsie et la fièvre) est la cause de l'hypernatrémie. Elle est définie par une natrémie  $>145$  mmol/l. La prise en charge repose sur le traitement de l'étiologie et une réhydratation du patient. La correction de l'hypernatrémie doit se faire lentement afin de prévenir l'œdème cérébral et les convulsions.

#### **4.6.2. Chimiothérapie :**

- Le protocole de traitement : le (3+7) (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine)<sup>40</sup>.
- La DNR (ampoule de 10 mg, 20 mg et 50 mg) à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup>/j (J1, J2 et J3) ou à défaut l'Adriamycine (ampoule de 10 mg et 50 mg) à la dose de 45 mg/m<sup>2</sup>/j (J1, J2 et J3) mélangé dans 100 ml de sérum salé et perfusé en intraveineuse directe en 15 min. ils peuvent être à l'origine d'une toxicité hématologique, cardiaque et un risque de nécrose tissulaire en cas d'extravasation. En raison de la toxicité cardiaque, les doses cumulatives tolérées sont de 600 mg pour la DNR et 550 mg pour l'Adriamycine. *Annexe 11*
- L'Aracytine (ampoule de 100 mg, 500 mg, 1 g et 2 g) à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup>/j en perfusion continue de 24 heures de J1 à J7 par une seringue électrique. Il peut être à l'origine d'une toxicité hématologique et digestive. *Annexe 11*

#### **4.7. Critères de jugement :**

L'évaluation de la réponse au traitement d'induction repose sur l'examen clinique et sur les données d'examens biologiques (Hémogramme et myélogramme, ce dernier est réalisé dès la sortie de l'aplasie ou à J 30 au plus tard). *Tableau 4*

#### **4.8. Recueil des données :**

Le recrutement des patients a été réalisé dans les services d'hématologie, une fois le diagnostic établi, avec un recueil prospectif via une fiche d'enquête. Le recueil des données est réalisé par le médecin traitant, complété par les renseignements portés sur les dossiers médicaux.

#### **Fiche d'enquête :**

Pour chaque patient, une fiche d'information a été remplie *Annexe 12*, comportant des données cliniques, biologiques et radiologiques. Elle possède trois volets.

**Tableau 4.** Critères de réponse au traitement d'induction<sup>229</sup>.

Réponses	Clinique	Hémogramme	Myélogramme
<b>Rémission Complète</b>	Examen clinique normal Indépendance transfusionnelle	-PNN>1 G/L -Plaquette>100 G/L - Absence de blastes	-Blaste<5% -Absence de bâtonnets d'Auer
<b>Réponse partielle</b>		-PNN>1 G/L -Plaquette> 100 G/L	-Persistance des blastes mais diminution d'au moins 50% - Blastes> 5%
<b>Maladie stable</b>		Absence de correction des cytopénies	-Blastes ≥ 20 %
<b>Décès toxique</b>	Décès survenant 7 jours après la fin du traitement	Cytopénie dans les 7 jours précédant le décès	
<b>Décès lié à la maladie</b>	Décès survenant avant le 14 <sup>ème</sup> jour du traitement	Absence de cytopénie dans les 7 jours précédant le décès	
<b>Rechute</b>	Patient ayant obtenu une rémission complète pendant au moins 1 mois et ayant au moins une des conditions suivantes : -Blastes dans le sang -Blastose médullaire > 5% -Apparition de signes de dysmyéloïse -Infiltration leucémique extra médullaire		

*PNN: polynucléaires neutrophiles. (BD. Cheson et al. J Clin Oncol 2003, 21:4642-4649).*

**Premier volet :** Identification du malade ; ce volet comprend :

- Les renseignements démographiques : nom, prénom, âge, sexe, résidence.
- Les antécédents personnels : prise de médicaments antinéoplasique ou autres, maladie congénitale, syndrome myélodysplasique, syndrome myéloprolifératif, néoplasie solide ou hématologique, hypertension artérielle, diabète, tabac, radiations ionisantes.
- Date du diagnostic.

**Deuxième volet :** Examen clinique et para clinique :

- Examen clinique : état général, syndrome anémique, syndrome infectieux, syndrome hémorragique, syndrome tumoral.

- Examens para cliniques : Hémogramme, Myélogramme, coloration cytochimique, immunophénotypage des blastes, bilan rénal, bilan hépatique, hémostase, ionogramme complet, bilan métabolique, sérologies virales, électrocardiogramme et échocardiographie.

**Troisième volet** : Traitement et suivi :

- Date de début de traitement d'induction
- Date d'évaluation, avec le résultat de l'examen clinique complet, l'hémogramme et le myélogramme.
- Evaluation du traitement : RC, RP, Décès lié à la maladie ou toxique, maladie stable.
- Cause de décès.
- Rechute, Date de rechute et date de décès.

#### **4.9. Saisie et exploitation des données :**

La saisie des données a été faite régulièrement à partir des fiches d'enquête sur le logiciel Excel 2010. L'analyse a été réalisée par le logiciel IBM SPSS statistics version 20.

*End point* primaire est la réponse des malades au traitement de l'induction.

Pour l'évaluation de la réponse au traitement d'induction, nous avons considéré comme une variable dépendante, la rémission complète *versus* la non obtention de la rémission complète (réponse partielle, maladie stable ou décès) et pour évaluer le risque de décès en induction, nous avons utilisé la survenue d'un décès ou non lors du traitement d'induction, comme une variable dépendante

Une variable est considérée comme statistiquement significative si la valeur  $p$  est  $\leq 0,05$  et pour fournir des informations sur la pertinence des résultats, des intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

Nous avons utilisé le test de Chi 2 ( $\chi^2$ ) pour la comparaison des variables qualitatives et le test de Student (t) pour la comparaison des moyennes (variables quantitatives).

La mesure d'une relation entre un éventuel facteur et la survenue d'une RC ou un décès a été estimée par le calcul de l'*Odds-ratio* (OR) et son intervalle de confiance. Les associations ont été évaluées d'abord par une analyse uni variée suivie d'une analyse multi variée à l'aide de la régression logistique (méthode ascendante pas à pas), en incluant les variables statistiquement significatives à la valeur  $\leq 0,25$  en analyse uni variée).

Si une variable quantitative est statistiquement significative, la courbe *receiver operating characteristic* ROC est réalisée pour proposer un système de classification.

Nous avons estimé la survie de la population par la méthode de Kaplan-Meir. La survie globale a été calculée depuis la date de recrutement à la date de décès. La survie sans rechute a été calculée pour les patients en rémission complète, depuis la date de rémission complète à la date de rechute ou décès.

La mesure d'une relation entre la rémission complète et la survie globale a été estimée par le test Log rank.

Les perdus de vue sont considérés comme décédés à la date des dernières nouvelles.

#### **4.10. Considération éthique :**

Lors des différentes étapes de réalisation de notre étude, nous avons tenu à respecter les principes fondamentaux de l'éthique de la recherche médicale, conformément à la loi 90-17 du 31-07-90- J.O du 15-08-90 et nous avons respecté la confidentialité des données concernant malades.

Nous avons jugé inutile de recourir à un consentement éclairé tant que le traitement prescrit est celui recommandé par l'ensemble des sociétés savantes. Ainsi, ce traitement est utilisé dans tous les centres de prise en charge des LAM en Algérie. Nous n'avons pas effectué des prélèvements spécifiques et nous avons préféré étudier l'impact des facteurs effectués dans la pratique quotidienne.

# **Chapitre 5 : Résultats**



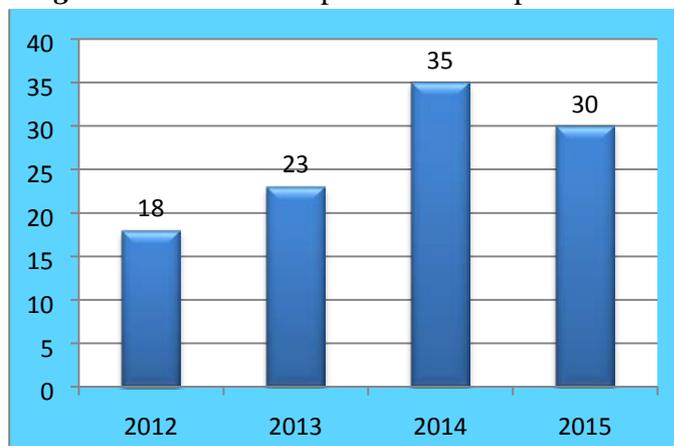
## 5.2. Caractéristiques de la population étudiée :

### 5.2.1. Caractéristiques démographiques :

Entre le 01/06/2012 et 31/12/2015, 131 patients ont été recrutés à l'EHU d'Oran, au CHU d'Oran et au CHU de Tlemcen. Vingt-cinq patients ont été exclus de l'étude (la CMF non faite chez 18 patients, 6 patients ont eu un bilan biochimique ou hématologique incomplets et une patiente a eu un test de grossesse positif) et nous avons exploité les 106 restants.

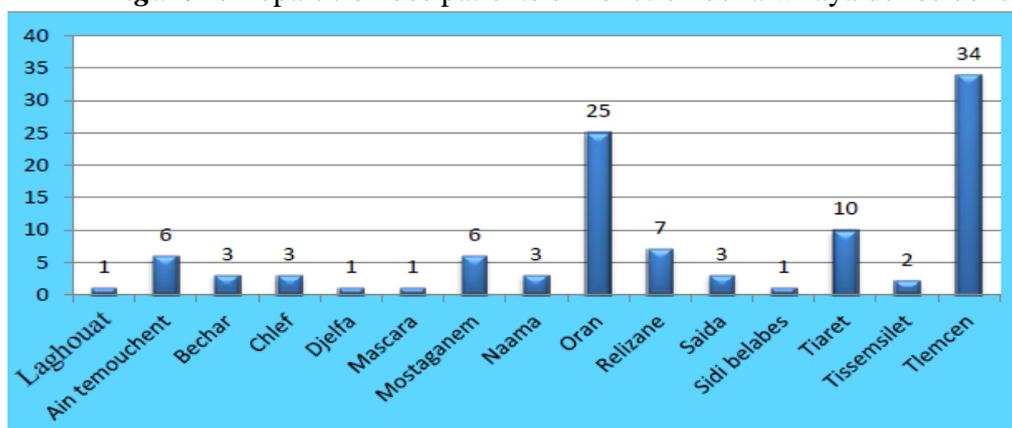
Le taux moyen des patients inclus par année a été de 26,5 (des extrêmes 18 patients en 2012 et 35 patients en 2014) *Figure 3*.

*Figure 3.* Nombre des patients inclus par année.



La majorité des patients sont originaires des wilayas de Tlemcen et d'Oran, avec des taux respectifs de 32,1 % (34 cas) et 23,6% (25 cas) *Figure 4*.

*Figure 4.* Répartition des patients en fonction de la wilaya de résidence.

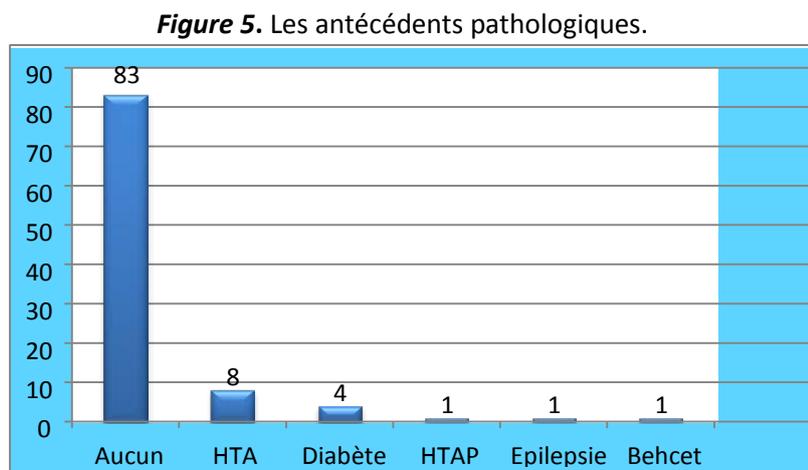


## 5.2.2. Antécédents :

### 5.2.2.1. Antécédents pathologiques :

Quatre-vingts trois patients, soit 78,3% des cas n'ont pas eu des antécédents pathologiques.

Cinq patients (4,7 %) ont eu une hypertension artérielle (HTA), un patients (0,94 %) a eu un diabète non insulino-dépendant et 3 patients (2,8%) ont eu une HTA et un diabète en même temps. *Figure 5*



### 5.2.2.2. Tabac :

Onze patients, soit 10,4% de la population sont tabagiques, Ces malades sont tous de sexe masculin.

### 5.2.2.3. Profession :

Quarante-trois patients, soit 40,6 % sont sans profession dont 28 cas sont de sexe féminin et 15 cas de sexe masculin.

## 5.2.3. Age et sexe :

L'âge médian de nos patients a été de 41 ans (16- 60) et l'âge moyen a été de 39 ans (16- 60). Soixante-six pour cent de nos patients ont été de sexe masculin (sexe ratio H/F : 1,65).

*Tableau 5, Figure 6 et 7.*

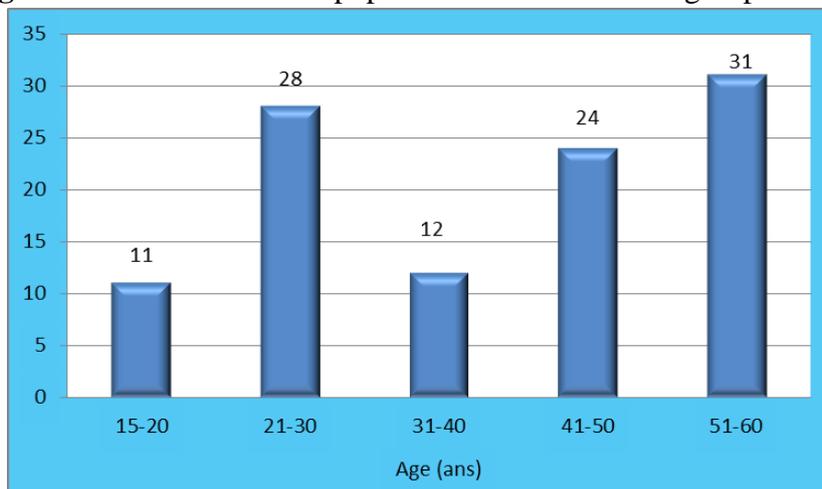
Pour la catégorie des patients âgés de 51 ans et plus. Les hommes ont représenté les deux tiers (21 patients) de l'échantillon. Le tiers restant (10 cas) est représenté par les femmes.

**Tableau 5.** Distribution de la population en fonction de l'âge et du sexe.

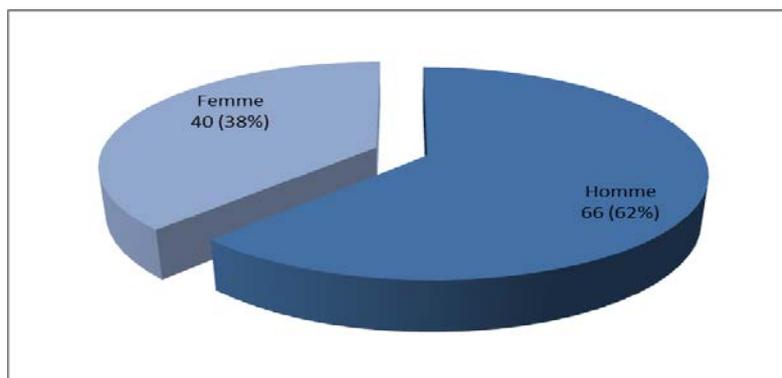
Caractéristiques		Nombre de patients (%)	Médian (min- max)
Age (ans)	15-20	11 (10,4)	41 (16-60)
	21-30	28 (26,4)	
	31-40	12 (11,3)	
	41-50	24 (22,6)	
	51-60	31 (29,2)	
Sexe	Homme	66 (62,3)	
	Femme	40 (37,7)	

*% : proportion.*

**Figure 6.** Distribution de la population en fonction des groupes d'âge.



**Figure 7.** Distribution de la population en fonction de sexe.



## 5.2.4. Manifestations cliniques :

Les manifestations cliniques au diagnostic sont représentées dans le **Tableau 6**.

Soixante-sept patients, soit 63,2% ont eu un PS < 2.

L'âge moyen des sujets ayant un PS  $\geq 2$  était de 40 ans et leur taux moyen de globules blancs était de 48 G/L (0,35- 269 G/L).

Le syndrome anémique était quasi constant (95,3% des cas). Trente-quatre patients, soit 32% ont eu un syndrome tumoral hématopoïétique et 8 patients, soit 7,6% ont eu d'autres localisations tumorales (2 patients ont eu une hépatomégalie, 4 patients ont eu une hypertrophie gingivale et 2 patients ont eu un leucémide).

Le syndrome tumoral est retrouvé dans 54 % des cas de LAM4 et LAM5, 33% des cas de LAM1 et LAM2, 9% des cas de LAM0 et 33% des cas de LAM6. L'hypertrophie gingivale est retrouvée uniquement dans les LAM4 et LAM5 et le leucémide uniquement dans les LAM5 **Tableau 7**.

Les douleurs osseuses sont fréquentes dans LAM4 et LAM5 (71,5% des cas). Le taux des GB moyen de ces patients était de 53 G/L (2,8-150 G/L).

**Tableau 6.** Caractéristiques cliniques des patients

Paramètres cliniques		Nombre de patients	Proportion (%)
PS $\geq 2$		39	36,8
Syndrome d'insuffisance sanguine	Syndrome anémique	101	95,3
	Syndrome infectieux	35	33
	Syndrome hémorragique	27	25,5
Syndrome tumoral	Adénopathies	20	18,9
	Splénomégalie	14	13,2
	Hépatomégalie	2	1,9
	Hypertrophie gingivale	4	3,8
	Leucémide	2	1,9
Douleurs osseuses		7	6,6

*PS : performance status selon ECOG.*

**Tableau 7.** Répartition du syndrome tumoral des patients en fonction des formes cytologiques de LAM.

Types de LAM	Adénopathies	Splénomégalie	Hépatomégalie	Hypertrophie gingivale	Leucémide
LAM0	1	0	0	0	0
LAM1	6	3	0	0	0
LAM2	4	3	1	0	0
LAM4	5	4	0	1	0
LAM5	3	4	1	3	2
LAM6	1	0	0	0	0

*LAM : Leucémie aigue myéloïde*

### 5.2.5. Manifestations biologiques :

Sur le plan biologique **Tableau 8**, le taux moyen d'hémoglobine a été de 7,33 g/dl (2-13 g/dl). Un taux d'hémoglobine en dessous de 10 g/dl a été retrouvé chez 92 patients, soit 86,8% des cas. Par ailleurs, une anémie profonde (hémoglobine  $\leq$  6g/dl) a été constaté chez 41 patients (38,7% des cas). Le taux moyen des GB a été de 38 G/L. Vingt-deux malades, soit 20,8% des cas ont eu un taux des GB normal. Une hyperleucocytose  $\geq$  100 G/L a été retrouvée chez 14 patients (13,2% des cas) et une leucopénie chez 27 patients (25,5% des cas). Les sujets de sexe masculin ont eu un taux moyen de GB plus élevé par rapport aux femmes avec des chiffres respectif de 43 G/L et 30 G/L. Une thrombopénie sévère en dessous de 20 G/L a été retrouvée chez 23 patients (21,7% des cas). Vingt-et-un patients (20% des cas) ont eu un taux de plaquettes  $>$  100 G/L. En cas de syndrome hémorragique, un taux de plaquettes  $>$  20 G/L a été constaté chez 12 patients et un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L chez 6 patients.

La présence de blastes dans le sang a été identifiée chez 90 patients (84,4% des cas). Par définition, la présence de blastes au niveau de la moelle à un taux  $\geq$  20% est nécessaire pour le diagnostic. Douze patients soit 11% des cas ont eu un taux de blastes médullaires  $\leq$  30%. Pour le groupe de patients âgés de 51 ans et plus, 7 patients entre eux (22% des cas) ont eu

un taux de blastes médullaires  $\leq 30\%$  et 24 patients (77,4% des cas) ont eu un taux de blastes  $> 30\%$ .

La coloration cytochimique du frottis médullaire par NSB a été positive chez 61 patients (58% des cas). Elle était négative dans les LAM0, LAM5, LAM6 et dans 50 % des LAM4 (10 patients).

**Tableau 8.** Caractéristiques hématologiques des patients.

Paramètres hématologiques		n (%)	Moyen (min- max)
Hémoglobine (g/dl)	$\leq 6$	41 (38,7)	7,33 (2-13)
	6- 10	51 (48,1)	
	$\geq 10$	14 (13,2)	
GB (G/L)	$< 4$	27 (25,5)	38 (0,350-269)
	4- 10	22 (20,8)	
	10- 50	29 (27,4)	
	$\geq 50$	14 (13,2)	
	$\geq 100$	14 (13,2)	
Plaquettes (G/L)	$< 20$	23 (21,7)	67 (5- 559)
	20 - 50	33 (31,1)	
	50 - 100	29 (27,4)	
	$>100$	21 (19,8)	
Blastes sanguins (%)			55,8 (0- 100)
Blastes médullaires (%)			74,88 (25- 100)
NSB positive		61 (58)	
FAB	M0	9 (8,5)	
	M1	26 (24,5)	
	M2	25 (23,6)	
	M4	20 (19)	
	M5	23 (21,7)	
	M6	3 (3)	

*n* : nombre des patients. **FAB** : Classification de French, American, British coopérative group.

Les résultats de l'analyse immunophénotypique des blastes par la CMF sont résumés dans le **Tableau 9**.

Le MPO a été positive chez 48 patients ( 45,3% ) : 5 cas de LAM0 , 15 cas de LAM1 , 15 cas de LAM2 , 5 cas de LAM4 et 8 cas de LAM5 .

Le CD 13 est exprimé dans 22,2% (2 cas) des LAM0, 61,5% (16 cas) des LAM1, 52% (13 cas) dans LAM2, 45% (9 cas) des LAM4, 65,2% (15 cas) des LAM5, 100% (3 cas) des LAM6.

Le CD 33 est exprimé dans 44,4% (4 cas) des LAM0, 65,4% (17 cas) des LAM1, 52% (13 cas) dans LAM2, 40% (8 cas) des LAM4, 65,2% (15 cas) des LAM5, 66,7% (2 cas) des LAM6.

Le CD 19 est exprimé dans 9 situations : 7 cas de LAM2, 1 cas des LAM1 et 1 cas de LAM0.

Le CD7 est exprimé dans 4 cas : deux LAM0, une LAM1 et une LAM2. Le CD 2 est exprimé dans une LAM0.

Le CD 4 est exprimé dans 4 situations : une LAM1, une LAM4 et deux LAM5 et le CD38 dans 2 situations : Une LAM4 et une LAM2.

**Tableau 9.** Caractéristiques immunophénotypiques des patients.

<b>Immunophénotype</b>	<b>Nombre de patients</b>	<b>Porportion (%)</b>
MPO	48	45,3
CD 13	58	54,7
CD 33	59	55,7
CD 117	47	44,3
CD 34	39	37
CD 19	9	8,5
CD 22	11	10,4
CD 7	4	4
CD 38	2	2
CD 4	4	4
CD 2	1	1

*MPO : Myéloperoxydase. CD : cluster of differenciation.*

Le CD 34 est exprimé dans 39 cas : 6 cas de LAM0, 5 cas de LAM1, 11 cas de LAM2, 6 cas de LAM4, 10 cas de LAM5 et 1 cas de LAM6. Par ailleurs pour ces LAM CD 34 positif, il a été observé un taux moyen de GB de 42 G/L, alors que ce taux a été de 33 G/L dans les LAM CD 34 négatif.

Le taux de protides sériques était normal chez 80 patients (75% des cas). Chez 10 patients (10% des cas), il existait une hyperprotidémie. Soixante deux patients (58,5% des cas) ont

eu une hypo albuminémie. Le taux moyen de la créatinémie était de 10,5 mg/l. Vingt cinq patients (23,6% des cas) avaient une créatinémie > 12 mg/l. Ces derniers ont eu un taux moyen de GB de 37 G/L. Chez les patients avec une créatinémie ≤ 12 g/l, le taux moyen de GB a été de 36 G/L. **Tableau 10**

Quarante-cinq patients, soit 42,5% ont eu un taux de LDH > 700 UI/l. Le taux d'ASAT moyen de nos patients a été de 30,8 UI/l. Parmi eux, 24 patients (22,6%) ont eu un taux supérieur à la normal. Le taux d'ALAT moyen a été estimé à 31 UI/l, dans 11 patients (10,4%) ont eu un taux supérieur à la normal. Les taux moyen de bilirubine totale et direct ont été respectivement 9 mg/l et 4 mg/l. **Tableau 10**

**Tableau 10.** Caractéristiques biochimiques des patients.

Paramètres biochimiques		n (%)	Moyen (min- max)
Anomalies de l'hémostase		7 (6,6)	
ASAT (UI/l)	Normal*	82 (77,4)	30,8 (14- 66)
	≥ Normal*	24 (22,6)	
ALAT (UI/l)	Normal <sup>§</sup>	95 (89,6)	31 (14- 63)
	≥ Normal <sup>§</sup>	11 (10,4)	
Bilirubine totale (mg/l)	≤ 10	78 (73,6)	9 (2- 20)
	>10	28 (26,4)	
Bilirubine directe (mg/l)	≤ 3	63 (59,4)	4 (1- 11)
	>3	43 (240,6)	
Protides (g/l)	< 60	16 (15)	69,7 (51- 92)
	60-80	80 (75)	
	>80	10 (10)	
Albumine (g/l)	< 40	62 (58,5)	37,5 (19-54)
	≥ 40	44 (41,5)	
Créatinine (mg/l)	< 12	81(76,4)	10,5 (4,06- 30)
	≥ 12	25 (23,6)	
Urée (mg/l)	≤0,5	95 (89,6)	0,34 (0,09-1,27)
	>0,5	11 (10,4)	
LDH (UI/l)			986 (176- 6476)
LDH> 700 UI/l)		45 (42,5)	
Syndrome de lyse tumorale		7 (6,6)	

*n* : nombre des patients. **ASAT** : aspartame aminotransférase. \* : Le taux de normal de ASAT est ≤ 40 UI/l chez l'homme et ≤ 35 UI/l chez la femme **ALAT** : alanine aminotransférase. § : Le taux normal de ALAT est ≤ 45 UI/l chez l'homme et ≤ 35UI/l chez la femme. **LDH** : lactate déshydrogénase.

### **5.3. La réponse au traitement d'induction :**

Sur les 106 patients traités par le protocole de chimiothérapie (3+7), 57 patients, soit 53,8% des cas sont rentrés en RC et 3 (2,8%) en RP, chez 31 patients (29,2%) la maladie est restée stable et nous avons enregistré 15 décès (14,1%). Dans 7 cas (46,7%), le décès était lié à la toxicité du traitement et dans 8 cas (53,3%), il était lié à la maladie.

#### **5.3.1. Influence de l'âge, du sexe sur la réponse au traitement :**

Dans notre population, le sexe n'a pas eu une influence sur l'obtention de la RC. De même, l'âge, en tant qu'une variable quantitative, n'a pas influencé la réponse au traitement *Tableau 11*.

En analyse uni variée, le groupe des patients âgés entre 15 et 20 ans ont eu une meilleure réponse au traitement par rapport aux patients âgés entre 51 et 60 ans (OR : 0,54. IC 95% : 0,32-0,78.  $P : 0,04$ ).

En analyse multi variée, il y a eu plus de RC dans les groupes d'âge [(15- 20 ans), RC : 8 (72,7%),  $p : 0,07$ ], [(21- 30 ans), RC : 17 (60,7%),  $p : 0,08$ ] et [(31-40 ans), RC : 8 (66,7%),  $p : 0,08$ ] par rapport aux patients âgés entre 51 et 60 ans, sans qu'elle soit statistiquement significative *Tableau 11*.

Nous n'avons pas constaté une différence significative dans la réponse au traitement entre les groupes d'âges (41- 50 ans) et (51- 60 ans) *Tableau 11*.

#### **5.3.2. Influence des comorbidités sur la réponse au traitement :**

Les comorbidités n'ont influencé la réponse au traitement en induction. *Tableau 11*

#### **5.3.3. Influence du tabac sur la réponse au traitement :**

Nous n'avons pas constaté une influence du tabac sur la réponse au traitement ( $p : 0,56$ ).  
*Tableau 11*

**Tableau 11.** Influence de l'âge, sexe, tabagisme et les comorbidités sur la réponse au traitement.

Paramètres		Réponse au traitement			Analyse uni variée		Analyse multi variée	
		RC	Non RC	<i>p</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Age	Moyen	38,2	40,2	0,46*	0,99 [0,96- 1,07]	0,45		
	15-20	8	3	0,66**	0,54 [0,32-0,78]	0,04	0,74 [0,24- 0,89]	0,07
	21-30	17	11		0,71 [0,03-1,02]	0,09	0,65 [0,12- 0,75]	0,08
	31-40	8	4		0,78 [0,23-1,1]	0,15	0,82 [0,34- 0,92]	0,08
	41-50	10	14		0,59 [0,2- 1,7]	0,33		
	51-60	14	17		1			
Sexe masculin	37	29	0,34**		1,27 [0,58- 2,8]	0,54		
Tabac	05	06	0,39**	0,69 [0,2- 2,4]	0,56			
Comorbidité	6	6	0,8	0,82 [0,25- 2,8]	0,78			

**RC** : Rémission complète. **£** : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance. \* Test de Student. \*\* Test Chi2. **p** valeur statistique *p*.

#### 5.3.4. Influence des manifestations cliniques sur la réponse au traitement :

Nous avons constaté une différence dans la distribution du syndrome hémorragique entre les deux groupes de patients en fonction de la RC (*p* : 0,01). En analyse uni variée, le syndrome hémorragique a influencé l'obtention de la RC (OR : 0,3 IC 95% : 0,12-0,8. *P* : 0,02). **Tableau 12**, ainsi en analyse multi variée. L'intervalle de confiance de l'Odds Ratio est compris entre 0,03 et 1,07. Le fait que la valeur minimale de l'intervalle de confiance soit inférieure à 1 et la valeur maximale soit supérieure à 1, le syndrome hémorragique perd sa signification statistique même avec une valeur de *p* < 0,05 **Tableau 12**.

Le PS  $\geq$  2 (*p* : 0,49), le syndrome anémique (*p* : 0,77), le syndrome infectieux (*p* : 0,62), les adénopathies (*p* : 0,17), la splénomégalie (*p* : 0,78), l'hépatomégalie (*p* : 0,9), le leucémide (*p* : 0,91), l'hypertrophie gingivale (*p* : 0,87) et les douleurs osseuses (*p* : 0,85) n'ont pas influencé la réponse au traitement **Tableau 12**.

**Tableau 12.** Influence des signes cliniques sur la réponse au traitement.

Paramètres	Réponse au traitement			Analyse uni variée		Analyse multi variée	
	RC	Non RC	P*	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
PS $\geq$ 2	21	18	0,57	0,33 [0,08-1,4]	0,13	0,35 [0,02-7,1]	0,49
Syndrome anémique	54	47	0,52	0,77 [0,12-4,8]	0,77		
Syndrome infectieux	20	15	0,39	1,22 [0,54-2,8]	0,62		
Syndrome hémorragique	20	07	0,01	0,3 [0,12-0,8]	0,02	0,16[0,03-1,07]	0,04
Adénopathies	14	06	0,08	0,43 [0,15-1,2]	0,11	0,32 [0,06-1,6]	0,17
Splénomégalie	8	6	0,5	1,17 [0,4- 3,6]	0,78		
Hépatomégalie	1	1	0,71	0,86 [0,05-12]	0,9		
Leucémie	2	2	0,63	0,86 [0,05-14]	0,91		
Hypertrophie gingivale	1	1	0,71	0,85 [0,1-6,3]	0,87		
Douleurs osseuses	4	3	0,58	1,16 [0,25-5,4]	0,85		

**RC** : Rémission complète. **£** : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance. \* Test Chi2. **p** : valeur statistique p.

### 5.3.5. Influence des manifestations biologiques sur la réponse au traitement :

Le taux de GB n'a pas influencé l'obtention de RC (OR : 1,2. IC 95% : 0,95-1,5. *p* : 0,46). Même une hyperleucocytose > 100 G/L n'a pas eu de relation avec l'obtention ou non de la RC (OR : 1,17. IC 95% : 0,37-3,6. *P* : 0,78). **Tableau 13**

Nous n'avons pas constaté une influence du taux d'hémoglobine (OR : 1,03. IC 95% : 0,84-1,2. *P* : 0,75), du taux de plaquettes (OR : 0,98. IC 95% : 0,89-1,6. *P* : 0,9), du taux de blastes sanguins (OR : 0,85. IC 95% : 0,27-2,6. *P* : 0,78) et médullaires (OR : 0,99. IC 95% : 0,98-1,1. *P* : 0,83), de la coloration de NSB (OR : 2,9. IC 95% : 0,4-21. *P* : 0,28) sur l'obtention de la RC.

Un bilan d'hémostase anormal au diagnostic (OR : 0,44 IC 95% : 0,08-2,4  $p$  : 0,33) n'a pas interféré avec la réponse thérapeutique.

Il y a eu moins de RC dans le groupe de LAM0 (RC : 2 patients sur 9). En revanche en analyse uni variée, nous n'avons pas objectivé une signification statistique de l'influence de la LAM0 sur l'achèvement de RC (OR : 0,22. IC 95% : 0,78-1,3.  $P$  : 0,09). Après son introduction dans le modèle d'analyse multi variée, la LAM0 a diminué significativement la réponse au traitement d'induction (OR : 1,84. IC 95% : 1,23-2,58.  $p$  : 0,05) **Tableau 13**. Les autres formes cytologiques des LAM n'ont pas influé l'obtention de la RC.

L'expression des marqueurs myéloïdes (MPO, CD 13 et CD 33) n'a pas eu une relation avec l'achèvement de la RC.

Nous n'avons pas constaté une signification pronostique de l'expression du marqueur CD 34 sur l'obtention de la RC en analyse uni variée (OR : 0,53. IC 95% : 0,2-1,13.  $P$  : 0,17) et en multi variée (OR : 0,53. IC 95% : 0,2-1,1.  $P$  : 0,42). **Tableau 13**

La Co expression de CD 19 avec les autres marqueurs myéloïdes a été associée à une bonne réponse au traitement (RC : 7 patients sur 9), mais sans signification statistique (OR : 0,18. IC 95% : 0,08-0,89.  $P$  : 0,08) **Tableau 14**.

**Tableau 13.** Influence des paramètres hématologiques sur la réponse au traitement.

Paramètres		Réponse au traitement			Analyse uni variée		Analyse multi variée <sup>£</sup>	
		RC	Non RC	<i>p</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>	OR [IC95%]	<i>p</i>
Hémoglobine (g/ dl)	Moyen	7,3	7,4	0,75*	1,03 [0,84-1,2]	0,75		
	≤ 6	22	19	0,94 <sup>§</sup>	1,16 [0,39-4]	0,81		
	6- 10	28	23		1,22 [0,37-4]	0,74		
	≥ 10	7	7		1			
GB (G/L)	Moyen	42	34	0,45*	1,2 [0,95-1,5]	0,46		
	< 4	11	16	0,29 <sup>§</sup>	0,47 [0,15-1,5]	0,2	0,8 [0,13-5]	0,8
	4- 10	13	9		1			
	>10	33	24		0,95 [0,36-2,6]	0,92		
GB (G/L) > 100		6	8	0,42 <sup>§</sup>	1,17 [0,37-3,6]	0,78		
Plaquettes (G/L)	Moyen	66	67	0,98*	0,98 [0,89-1,6]	0,9		
	<20	12	11	0,97 <sup>§</sup>	0,8 [0,25-2,7]	0,74		
	20-50	17	16		0,78 [0,26-2,4]	0,68		
	50- 100	16	13		0,9 [0,3-2,86]	0,89		
	>100	12	9		1			
Blastes sanguins		49	43	0,5 <sup>§</sup>	0,85 [0,27-2,6]	0,78		
Blastes médullaires		52	43	0,97*	0,99 [0,98-1,1]	0,83		
Noir soudan positif		37	24	0,08 <sup>§</sup>	5,3 [0,57- 49]	0,14	2,9 [0,4-21]	0,28
FAB	M0	2	7	0,38 <sup>§</sup>	0,22 [0,78-1,3]	0,09	1,84[1,23-2,6]	0,05
	M1	14	12		0,9 [0,3-2,76]	0,87		
	M2	14	11		1			
	M4	13	7		1,46 [0,43-4,9]	0,54		
	M5	13	10		1,02 [0,32-3,2]	0,97		
	M6	1	2		0,39 [0,03-4,9]	0,46		
Anomalies de l'hémostase		5	2	0,28 <sup>§</sup>	0,44 [0,08-2,4]	0,33		

**RC** : Rémission complète. **£** : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance. \* Test de Student. § : Test Chi 2. **p** : valeur statistique *p*. **FAB** : Classification de French, American, British coopérative group.

**Tableau 14.** Influence des paramètres immunophénotypiques sur la réponse au traitement.

Paramètres	Réponse au traitement			Analyse uni variée		Analyse multi variée <sup>£</sup>	
	RC	Non RC	<i>p</i> <sup>§</sup>	OR [IC 95%]	<i>p</i>	OR [IC95%]	<i>p</i>
MPO	25	23	0,43	0,83[0,33-2]	0,69		
CD 13	30	28	0,35	0,71[0,25-2]	0,52		
CD 33	33	26	0,35	1,41[0,5-3,9]	0,51		
CD 117	23	24	0,2	0,6 [0,24-1,5]	0,28		
CD 34	18	21	0,13	0,53[0,2-1,13]	0,17	0,53[0,2-1,1]	0,42
CD 19	7	2	0,12	0,3[0,06-1,5]	0,14	0,18[0,08-0,89]	0,08
CD 22	9	2	0,04	0,2[0,04-1,09]	0,07	1,3 [0,07-27]	0,87
CD 38	1	1	0,71	0,85[0,05-14]	0,9		
CD 7	2	2	0,63	0,85[0,11-6,4]	0,87		
CD 4	4	0	0,07	0,51[0,41-0,6]	0,9		
CD 2	0	1	0,46	0,45[0,35-0,6]	0,27		

**RC** : Rémission complète. **CD** : cluster of differentiation **£** : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance. \* Test de Student. § : Test Chi2. **p** valeur statistique *p*.

Nous avons constaté une différence significative dans la distribution de taux des protides sériques par rapport à la réponse au traitement (*p* : 0,003). En analyse univariée et multivariée, l'hyperprotidémie a diminué significativement la possibilité d'obtenir une RC **Tableau 15**. Nous avons constaté après l'utilisation de la courbe ROC qu'un taux de protides sériques supérieur à 67 g/l était de mauvais pronostic (OR : 4,1 IC 95% : 1,5- 11, *p* : 0,004) **Figure 8**. La distribution hétérogène du taux de protides sériques diminue la puissance du résultat obtenu.

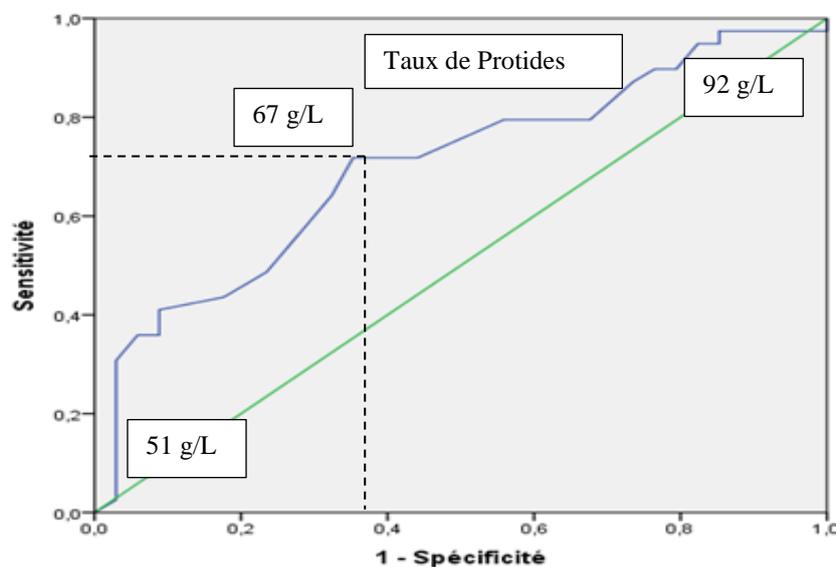
Le taux de LDH (*p* : 0,55), d'urée sanguin (*p* : 0,44), de la créatinine sanguine (*p* : 0,12) et d'albumine (*p* : 0,87) n'ont pas influencé l'obtention de la RC. **Tableau 15**

**Tableau 15.** Influence des paramètres biochimiques sur la réponse au traitement.

Paramètres	Réponse au traitement			Analyse uni variée		Analyse multi variée <sup>£</sup>	
	RC	Non RC	P*	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
LDH (UI/l)	900 <sup>§</sup>	1100 <sup>§</sup>	0,5	0,94 [0,85- 1,2]	0,55		
Protides (g/l)	39 <sup>§</sup>	34 <sup>§</sup>	0,003	1,08 [1,02-1,14]	0,006	1,12[1,02- 1,21]	0,02
Albumine (g/l)	38,6 <sup>§</sup>	36 <sup>§</sup>	0,18	1,04 [0,98- 1,1]	0,17	1,04[0,98- 1,1]	0,87
Urée (g/l)	0,32 <sup>§</sup>	0,35 <sup>§</sup>	0,45	0,40 [0,04- 4]	0,44		
Créatinine (mg/l)	9,8 <sup>§</sup>	11,4 <sup>§</sup>	0,08	0,9 [0,8-1,01]	0,07	0,08[0,6- 1,06]	0,12
Syndrome de lyse	4	3	0,41	0,56 [0,1- 3,2]	0,5		

**RC** : Rémission complète. **£** : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC**: Intervalle de confiance. \* Test de Student. <sup>§</sup>: Le taux moyen du paramètre. **p** : valeur statistique p. **LDH** : lactate déshydrogénase.

**Figure 8.** Courbe ROC de la corrélation entre le taux des protides sérique et la réponse au traitement d'induction



Aire sous la courbe : 0,7.  $p$  : 0,003. Sensibilité : 72%. Spécificité : 62%

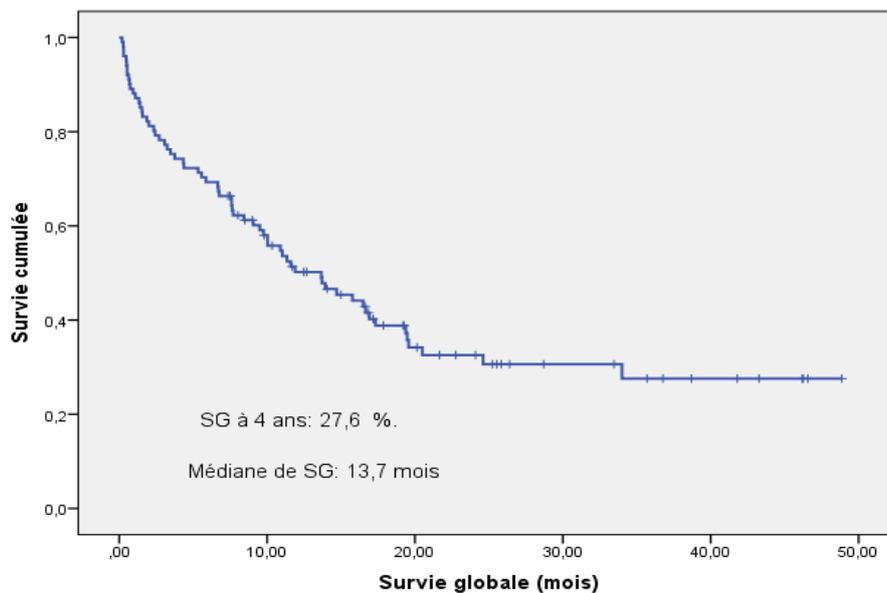
#### 5.4. Impact de la rémission complète sur la survie globale et la survie sans rechute :

Le suivi médian de nos patients était de 10,4 (0,2- 48,9) mois.

##### 5.4.1. Survie globale :

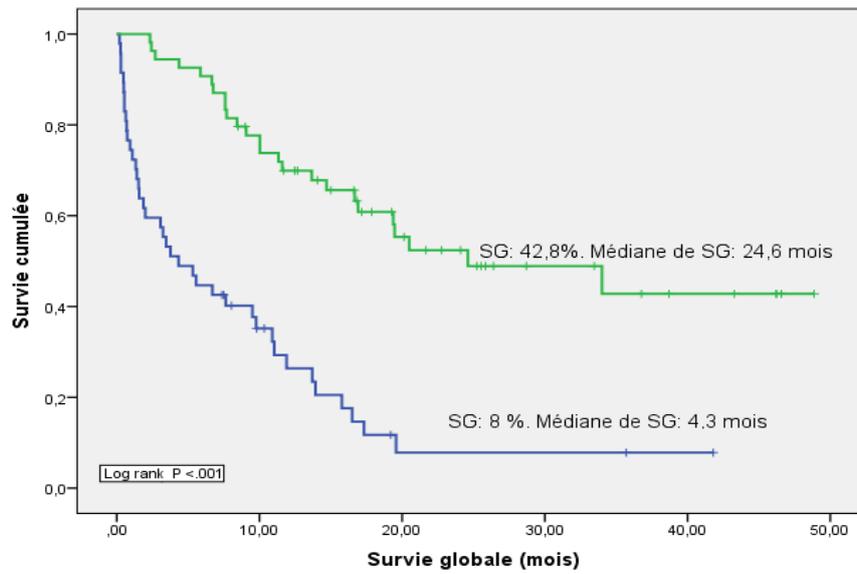
La survie globale à 4 ans, de nos patients était de 27,6 % avec une médiane de SG de 13,7 mois **Figure 9**. L'impact de la rémission complète sur la survie globale était évident (Log rank  $P < 0,001$ ). La SG des patients en RC était de 42,8% et une médiane de SG de 24,6 mois. La SG des patients où la RC n'a pas été obtenue (décès, maladie stable ou réponse partielle) était de 8 % et une médiane de SG de 4,3 mois. **Figure 10**

**Figure 9.** Survie globale à 4 ans.



*SG : survie globale*

**Figure 10.** Impact de la rémission complète sur la survie globale

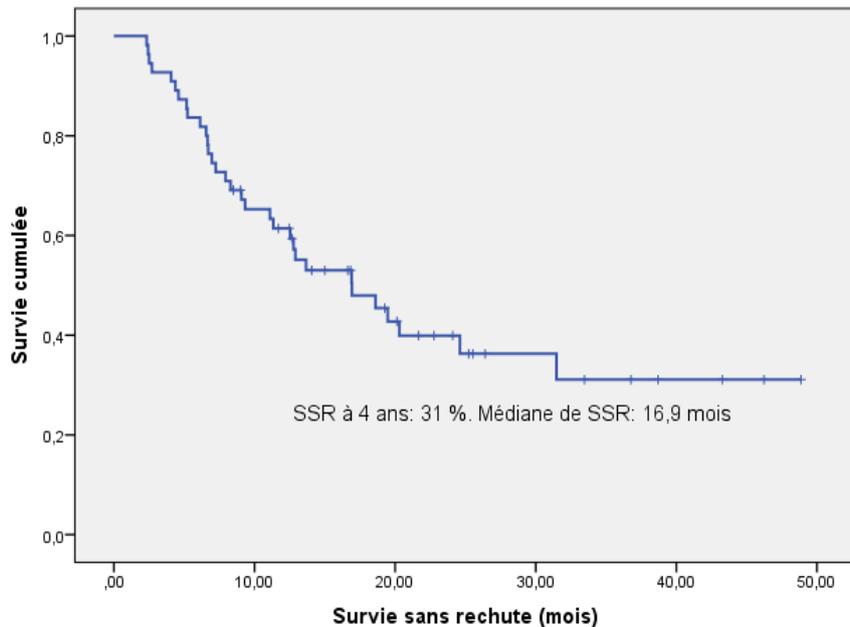


*SG : survie globale*

#### 5.4.2. Survie sans rechute :

La survie sans rechute à 4 ans était de 31 % et une médiane de 16,9 mois. **Figure 11**

**Figure 11.** Survie sans rechute à 4 ans



*SSR : Survie sans rechute*

## 5.5. Décès au cours du traitement d'induction :

Sur les 106 malades traités par le protocole de chimiothérapie (3+7), nous avons recensé 14,1% décès (15 patients).

Sur les 15 patients décédés, 46,7% des cas, soit 7 patients sont décédés suite à la toxicité du traitement et dans 53,3% des cas, soit 8 patients, les décès sont liés à la maladie.

Les infections étaient en cause dans 73,3% des décès (11 sur 15 cas). La pneumopathie infectieuse était responsable de 27,3% (3 sur 11 cas) de l'ensemble de décès infectieux. Le syndrome hémorragique a été à l'origine de 2 décès. Un patient est décédé dans un tableau d'encéphalopathie hépatique et un autre suite à une insuffisance cardiaque.

### 5.5.1. Influence de l'âge, du sexe sur le décès en induction :

Nous avons constaté que l'âge ( $p : 0,5$ ), le sexe ( $p : 0,34$ ) n'ont pas eu de relation avec les décès en induction *Tableau 16*.

**Tableau 16.** Influence de l'âge, le sexe, le tabagisme et les comorbidités sur le décès en induction.

Paramètres		Décès en induction			Analyse uni variée		Analyse multi variée <sup>£</sup>	
		Pas de décès	Décédé	p	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Age		38,4	43,3	0,23*	0,97 [0,94- 1,02]	0,22	1,02 [0,9-1,09]	0,5
	>45 ans	45	10	0,26**	0,45 [0,15- 1,5]	0,31		
Sexe masculin		55	11	0,4**	0,55 [0,16- 1,88]	0,34		
Tabac		9	2	0,7**	0,53 [0,17- 1,66]	0,28		
Comorbidités		11	1	0,54**	0,5 [0,06- 4,3]	0,54		

£ : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. OR : Odds ratio. IC : Intervalle de confiance.

\* Test de Student. \*\* Test Chi2. p valeur statistique p.

### 5.5.2. Influence des comorbidités sur le décès en induction :

Nous n'avons pas constaté une influence des comorbidités sur le décès en induction ( $p : 0,54$ )

### 5.5.3. Influence de tabac sur le décès en induction :

Nous n'avons pas retrouvé une éventuelle relation entre le tabagisme et les décès en induction ( $p : 0,28$ ).

### 5.5.4. Influence des manifestations cliniques sur le décès en induction :

Dans notre population, nous n'avons pas noté de corrélation entre l'altération de l'état général ( $PS \geq 2$ ) avec le décès en induction. Il en a été de même en ce qui concerne les autres manifestations cliniques [Le syndrome anémique ( $p : 0,35$ ), le syndrome infectieux ( $p : 0,97$ ), le syndrome hémorragique ( $p : 0,9$ ), les adénopathies ( $p : 0,22$ ), la splénomégalie ( $p : 0,64$ ), l'hépatomégalie ( $p : 1$ ), le leucémide ( $p : 0,56$ ), l'hypertrophie gingivale ( $p : 0,4$ ) et les douleurs osseuses ( $p : 0,9$ )] **Tableau 17**.

**Tableau 17.** Influence des signes cliniques sur la prédiction de décès.

Paramètres		Décès en induction			Analyse uni variée		Analyse multi variée <sup>£</sup>	
		Pas de décès	Décès	P§	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
PS $\geq 2$		32	7	0,4	1,61[0,54-4,85]	0,39		
Syndrome d'insuffisance sanguine	Syndrome anémique	86	15	0,65	1,17[1,08-1,27]	0,35		
	Syndrome infectieux	10	5	0,31	0,98[0,3- 3,13]	0,97		
	Syndrome hémorragique	23	4	0,87	0,93 [0,27-3,20]	0,9		
Syndrome tumoral	Adénopathie	19	1	0,29	3,7[0,46- 29,9]	0,19	4,2[0,58-12]	0,22
	Splénomégalie	10	4	0,11	0,34[0,09- 1,27]	0,15	0,5[0,03-8]	0,64
	Hépatomégalie	1	1	0,26	0,15[0,01- 2,63]	0,14	19	1
	Leucémide	2	0	0,78	0,86[0,8- 0,9]	0,56		
	Hypertrophie gingivale	4	0	0,42	0,85[0,78- 0,92]	0,4		
Douleur osseuse		6	1	0,66	0,98[0,11- 8,84]	0,9		

<sup>£</sup> : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance.

<sup>§</sup> Test Chi2. **p** : valeur statistique **p**. **PS** : performance statu selon ECOG.

### 5.5.5. Influence des manifestations biologiques sur le décès en induction :

L'influence des paramètres biologiques sur le décès en induction sont résumés dans les *Tableau 18 et 19*.

Il n'y a pas eu de corrélation entre le taux de GB et le décès en induction. Par contre, une différence significative était noté concernant le taux moyen des GB entre les deux groupes des patients ( $p : 0,04$ ) *Tableau 18*.

Les autres paramètres hématologique [Le taux d'hémoglobine ( $p : 0,88$ ), le taux de plaquettes ( $p : 0,6$ ), le taux de blastes sanguins ( $p : 0,4$ ), le taux de blastes médullaires ( $p : 0,52$ ), la coloration NSB positive ( $p : 0,57$ ) et les anomalies du bilan d'hémostase ( $p : 0,99$ )] n'ont pas eu une relation avec le décès. Il a été de même pour les différentes formes cytologiques de LAM *Tableau 18*.

L'augmentation du taux de créatinine sérique a eu une prédiction sur le décès en induction, en analyse uni variée (OR : 1,2. IC 95% : 1,03-1,3.  $P : 0,01$ ) et en analyse multi variée (OR : 1,3. IC 95% : 1,03-1,6.  $p : 0,028$ ) *Tableau 19*. Afin d'identifier le taux de créatinine prédictif du décès en induction, nous avons utilisé la courbe ROC. Cette dernière a montré qu'un taux de créatinine sérique  $> 11$  mg/l augmente le risque de décès en induction (OR : 3,6. IC 95% : 1,04- 12,27.  $p : 0,042$ ) *Figure 12*.

De même, le taux d'albumine sérique a une prédiction statistiquement significative sur le décès en analyse uni variée (OR : 0,9. IC 95% : 0,8-0,97.  $P : 0,013$ ) et en analyse multi-variée (OR : 0,7. IC 95% : 0,68-0,85.  $P : 0,01$ ) *Tableau 19*. L'utilisation de la courbe ROC a permis de démontrer qu'un taux d'albumine  $< 35$ g/l augmente significativement le risque de décès en induction (OR : 1,11, IC 95% : 1,02- 1,21,  $p : 0,04$ ) *Figure 13*.

**Tableau 18:** Influence des paramètres hématologiques sur la prédiction de décès.

Paramètres		Décès en induction			Analyse uni variée		Analyse multi variée	
		Pas de décès	Décès	P	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Hémoglobine (g/ dl)	Moyen	7,3	7,4	0,23*	0,97 [0,74-1,29]	0,88		
	≤ 6	36	5	0,54*	0,55 [0,06- 5,2]	0,6		
	6- 10	42	9		0,36 [0,04- 3,1]	0,35		
	≥ 10	13	1		1			
GB (G/L)	Moyen	41	20	0,04*	1,3 [0,8- 2,5]	0,15	0,8[0,24-5,6]	0,8
	< 4	18	9	0,004 <sup>§</sup>	0,06 [0,02-2,32]	0,18		
	4- 10	52	5		1			
	>10	21	1		0,49 [0,05- 4,5]	0,53		
GB > 100 G/L		13	1	0,68 <sup>§</sup>	2,33 [0,28-19,3]	0,42		
Plaquettes (G/L)	Moyen	68,5	57,7	0,5*	0,95 [0,65- 5,3]	0,6		
	<20	9	4	0,53 <sup>§</sup>	0,8 [0,15- 4,04]	0,78		
	20-50	27	6		0,75 [0,16- 3,4]	0,7		
	50-100	27	2		2,25 [0,34-14,8]	0,4		
	>100	18	3		1			
Blastes sanguins		80	12	0,41 <sup>§</sup>	1,81 [0,44-7,47]	0,4		
Blastes médullaires		79	74	0,52*	0,98 [0,96-1,01]	0,52		
NSB positive		67	10	0,55 <sup>§</sup>	1,4 [0,43- 4,5]	0,57		
FAB	M0	8	1	0,13 <sup>§</sup>	0,33 [0,02- 5,9]	0,45		
	M1	20	6		0,07 [0,002- 1,9]	0,11	9 [0,5-140]	0,11
	M2	24	1		1			
	M4	19	1		0,78 [0,05- 13,5]	0,87		
	M5	17	6		0,08[0,002- 2,5]	0,14	11,4[0,6-227]	0,11
	M6	3	0		2,5 [0,21-7,4]	0,89		
Anomalies de l'hémostase		6	1	1 <sup>§</sup>	1,01 [0,11- 9]	0,99		

£ : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. OR : Odds ratio. IC : Intervalle de confiance. \* Test de Student. § : Test Chi2. FAB : classification French, American, British coopérative group. P : valeur statistique p

Nous avons constaté une différence significative dans la distribution du taux de protides sériques entre les deux groupes de patients ( $p : 0,003$ ). Le taux des protides sériques a eu une influence significative sur le risque de décès en analyse uni variée (OR : 0,9. IC 95% : 0,82-0,98.  $p : 0,014$ ). Par contre cette signification statistique n'a pas été confirmée par l'analyse multi variée (OR : 0,9. IC 95% : 0,8-1,04.  $P : 0,2$ ) **Tableau 19**.

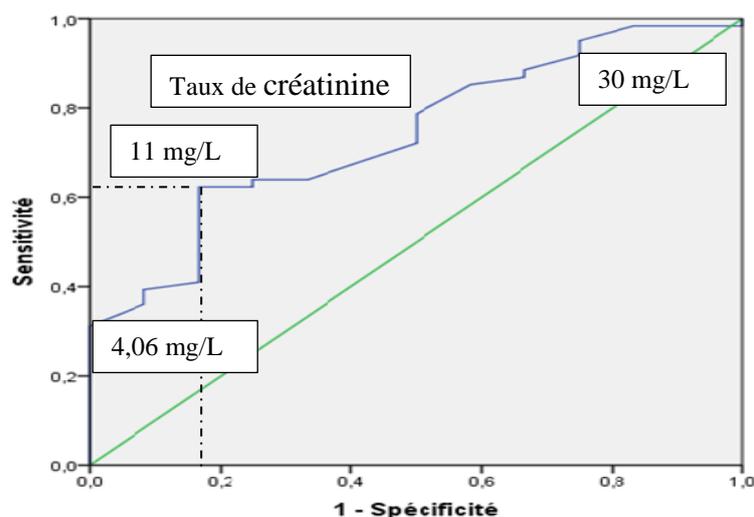
Nous n'avons pas constaté une éventuelle corrélation entre le taux de LDH ( $p : 0,8$ ), le taux d'urée sanguine ( $p : 0,38$ ), le syndrome de lyse tumorale ( $p : 0,28$ ) et le décès en induction.

**Tableau 19.** Influence des paramètres biochimiques sur la prédiction de décès.

Paramètres	Décès en induction			Analyse uni variée		Analyse multi variée	
	Pas de décès	Décès	<i>P</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>	OR [IC 95%]	<i>p</i>
LDH (UI/l)	1000 <sup>§</sup>	907 <sup>§</sup>	0,7*	1 [0,99- 1,01]	0,8		
Protides (g/l)	71 <sup>§</sup>	63 <sup>§</sup>	0,003*	0,9 [0,82-0,98]	0,014	0,9 [0,8-1,04]	0,2
Albumine (g/l)	38,5 <sup>§</sup>	31,5 <sup>§</sup>	0,5*	0,9 [0,8-0,97]	0,013	0,7 [0,68-0,85]	0,01
Urée (g/l)	0,33 <sup>§</sup>	0,38 <sup>§</sup>	0,41*	0,3 [0,02- 4,6]	0,38		
Créatinine (mg/l)	9,9 <sup>§</sup>	13,2 <sup>§</sup>	0,06*	1,2 [1,03-1,3]	0,01	1,3 [1,03-1,6]	0,028
Syndrome de lyse	6	1	0,58 <sup>α</sup>	1,2[1,09- 1,31]	0,28		

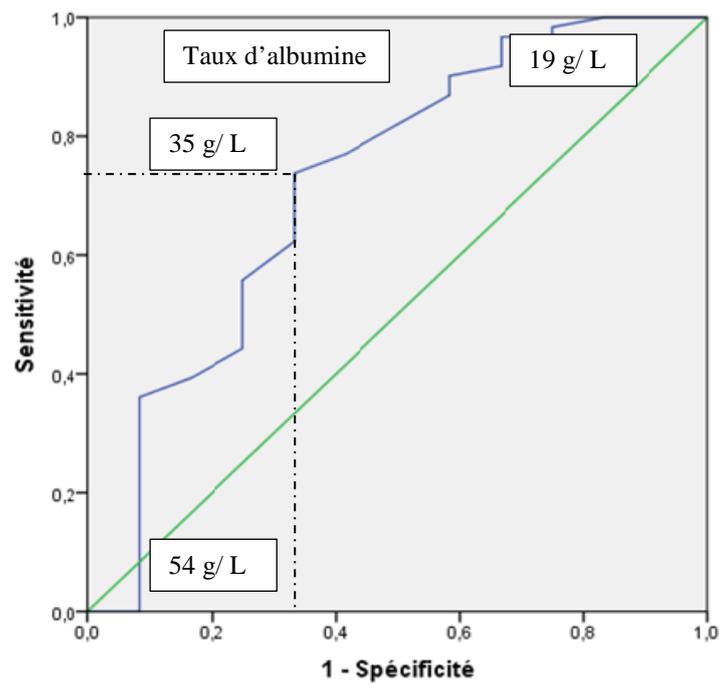
£ : Régression logistique multiple ascendante pas à pas. **OR** : Odds ratio. **IC** : Intervalle de confiance. \* Test de Student. <sup>α</sup> : Test de Chi2. <sup>§</sup> : Le taux moyen de paramètre. *p* : valeur statistique *p*.

**Figure 12 :** Courbe ROC de la corrélation entre le taux de créatinine et le risque de décès



Aire sous la courbe : 0,74.  $P : 0,009$ . Sensibilité : 64% spécificité : 87%

**Figure 13.** Courbe ROC de la corrélation entre le taux d'albumine et le décès en induction



*Aire sous la courbe : 0,72. P : 0,016. Sensibilité : 74%. Spécificité : 66%*

# **Chapitre 6 : Discussion**

## **6. Discussion :**

### **6.1. Caractéristiques de la population :**

Durant la période de réalisation de ce travail, 131 cas de LAM ont été recensés. Parmi eux, 25 ont été exclus de l'étude (soit 19% du nombre total de patients), un taux relativement élevé. L'absence de l'immunophénotypage des blastes a été la cause majeure de l'exclusion de ces malades. En effet, la CMF n'est pas disponible dans tous les services où ont été pris en charge les patients. Dans l'ensemble des centres de traitements des LAM dans l'Ouest Algérien, il n'y a que deux services qui sont dotés d'une CMF opérationnelle, l'EHU d'Oran et le CHU d'Oran. Pour le reste des services d'hématologie, ce bilan est réalisé dans l'extérieur de pays par le biais de certains laboratoires privés d'analyses médicales algériens. Ainsi, du fait de son coût élevé, certains patients ne peuvent pas le faire.

Le nombre des patients recrutés par an est presque le même durant les différentes années de l'étude. Sauf pour l'année 2012 où nous avons enregistré le nombre de malades le plus bas et cela est dû à un délai de recrutement court (6 mois).

La grande partie de nos patients réside à Tlemcen et à Oran. Le nombre de patients provenant des autres wilayas est faible. Les établissements publics hospitaliers (EPH) de Bechar, Mascara et Saida sont dotés de centres de soins de la leucémie aiguë. Par contre, Les EPH des autres wilayas (Ain Témouchent, Mostaganem, Tiaret, Rélizane, Naâma et El bayadh orientent leurs malades vers les différents centres de traitement, comme Oran, Tlemcen ou ailleurs.

#### **6.1.1. Age et Sexe :**

L'âge médian de nos patients était de 41 ans (15- 60 ans), ce qui concorde avec les données nationales et maghrébines. Dans une étude épidémiologique nationale, Bekadja<sup>230</sup> a constaté que l'âge médian était de 44,7 ans, mais il a inclus les sujets âgés de plus de 60 ans. Les études de Hamdi du CHU de Sétif<sup>231</sup> et Dali de CHU de Tizi Ouzou<sup>232</sup> ont noté respectivement des âges médians de 37 ans (15- 60 ans) et 39 ans (16- 59 ans). De même en Tunisie, Ben Neji<sup>233</sup> a constaté un âge médian de 39 ans (18- 61 ans) **Tableau 20**.

Si l'on tient compte des groupes d'âges de nos patients, le taux des malades recrutés le plus élevé se situe entre 51 et 60 ans, soit 29,2% des patients. La LAM est une maladie de tout âge avec une incidence qui augmente proportionnellement avec l'âge<sup>1,2</sup>.

La LAM touche les hommes plus que les femmes<sup>1, 230,234</sup>. Nous avons constaté un sex ratio plus élevé dans notre population par rapport aux autres travaux algérien<sup>230, 231, 232</sup> **Tableau 20**. Cette divergence des résultats se resout par la mise en place du registre de population de cancer actif et à jour. De plus, ce dernier fournit les données nécessaires pour prendre des décisions en santé publique, préciser l'incidence et la prévalence des LAM et planifier La distribution des soins dans la population.

**Tableau 20.** Comparaison de l'âge et du sex ratio par rapport aux autres études nationales.

Études	Age médian (min- max)	Sex ratio
Bekadja et al <sup>230*</sup>	44,7 (12- 82)	1,16
Hamdi et al <sup>231</sup>	37 (15- 60)	1,02
Dali et al <sup>232</sup>	39 (16- 59)	1
Ben Neji et al <sup>233</sup>	39 (18- 61)	NP
Notre étude	41 (15- 60)	1,65

\* : les sujets âgés sont inclus. NP : non précisé.

### 6.1.2. Tabac :

Onze de nos patients sont tabagiques (10,4%). Ils sont de sexe masculin, ce qui représente 17,7% de la population masculine. Dans cette étude, nous n'avons pas pris en considération les tabagiques passifs. Le tabac augmente le risque de syndrome myélodysplasique de 1,3%, et son lien de causalité avec la survenue d'une LAM est controversé<sup>235, 236</sup>. Une étude canadienne a montré que le risque de LAM est accru chez les grands fumeurs ( $\geq 20$  paquet-an)<sup>237</sup>.

### 6.1.3. Clinique et biologie :

La plupart de nos patients ont eu un PS selon ECOG < 2. La détérioration du PS est proportionnelle à l'âge<sup>2, 15</sup> **Tableau 21**. Soixante-seize pour cent des patients âgés de moins de 40 ans ont eu un PS < 2.

**Tableau 21.** État général des patients âgés entre 51 et 60

Étude	Age (an)	PS	
		< 2	≥ 2
Appelbaum <sup>15</sup> N (968)	56- 65 n (246)	34 (58,6%)	24 (41,4%)
Juliusson <sup>2</sup> N (2767)	50- 59 n (331)	246 (74,3%)	85 (25,7%)
Notre étude N (106)	51- 60 n (31)	17 (55%)	14 (45%)

*PS* : performance statu selon ECOG. *N* : nombre total des patients. *n* : Nombre des patients selon l'Intervalle âge.

Dans la majorité, les résultats des manifestations cliniques de nos patients s'accordent avec les études de Hamdi<sup>231</sup>, de Dali<sup>232</sup> et de Jmili<sup>238</sup>. Néanmoins Dali<sup>232</sup> a constaté plus de syndrome hémorragique (51,9% des cas) et Jmili a noté moins de syndrome anémique (46% des cas) et de syndrome infectieux (11% des cas) **Tableau 22**.

La présence de syndrome hémorragique au diagnostic varie entre 15% et 50%<sup>4, 238</sup>. Dans la moitié des cas, il n'est pas en rapport direct avec le degré de la thrombopénie<sup>238</sup>. Ceci corrobore avec notre étude. Vingt-cinq pour cent des patients ont eu un syndrome hémorragique et 55% ont eu une thrombopénie sévère sans syndrome hémorragique.

Les cellules leucémiques peuvent infiltrer divers organes hématopoïétiques (Ganglions, rate, foie) ou d'autres viscères. Dans notre série, 32% des patients ont présenté un syndrome tumoral hématopoïétique et 7,6% un syndrome tumoral non hématopoïétique. L'hypertrophie gingivale a été retrouvée uniquement dans les LAM5. De même, Hamdi<sup>231</sup> dans son travail, a constaté 31 % du syndrome tumoral hématopoïétique. Dans le travail de Jmili, 36% des patients avaient une hypertrophie des organes hématopoïétiques<sup>238</sup> **Tableau 22**. Dans la littérature, les localisations extra hématopoïétiques représentent moins de 13% et elles sont fréquentes dans les formes à différenciation monocyttaire (LAM4 et LAM5)<sup>3</sup>. Les douleurs osseuses représentent moins de 20%. Il s'agit le plus souvent de localisations leucémiques, surtout si elles résistent aux antalgiques habituels<sup>239</sup>.

**Tableau 22.** Comparaison des caractéristiques cliniques de nos patients avec les autres études.

Étude	Hamdi <sup>231</sup> (N : 95) n(%)	Dali <sup>232</sup> (N : 159) n (%)	Jmili <sup>238</sup> (N : 281) n (%)	Notre étude (N : 106) n(%)
Syndrome anémique	81 (85)	138 (89,6)	130 (46)	101(95,3)
Syndrome infectieux	39 (41)	41 (31,8)	31 (11)	35 (33)
Syndrome hémorragique	39 (41)	80 (51,9)	35 (15)	27 (25,5)
Syndrome tumoral	39 (41)	34 (22,1)	101 (36)*	42 (39,6)
Adénopathies	10 (11)	NP	NP	20 (18,9)
Splénomégalie	19 (20)	NP	NP	14 (13,2)
Hépatomégalie	2 (2)	NP	NP	2 (1,9)
Hypertrophie gingivale	5 (5)	NP	25 (9)	4 (3,2)
Leucémie	NP	NP	3 (1)	2 (1,9)
Atteinte de système nerveux central	2 (2)	NP	6 (2)	0
Douleurs osseuses	12 (13)	NP	20 (7)	7 (6,6)

*N : nombre total des patients. n : nombre des patients présente la manifestation clinique. % : proportion des patients présente la manifestation clinique.\* : Syndrome tumoral hématopoïétique. NP : non précisé.*

L'hémogramme des LAM est souvent anormal<sup>4</sup>. L'anémie est quasi constante. L'hyperleucocytose est observée dans plus de la moitié des cas. Elle est supérieure à 100 G/L chez moins de 20% des patients<sup>4</sup>. La thrombopénie est plus fréquente et plus sévère dans les leucémies aiguës lymphoblastiques que dans les LAM. Elle n'est pas l'unique cause d'hémorragie qui peut être secondaire à une coagulation intravasculaire disséminée (10% à 30% des LAM en dehors des LAM3), à une fibrinolyse excessive ou à une sécrétion de l'interleukine 1 par les cellules blastiques<sup>4</sup>.

Les résultats de l'hémogramme de notre étude rejoignent ceux de Dali<sup>232</sup> de CHU de Tizi Ouzou et de Jmili<sup>238</sup> de Tunisie. **Tableau 23.**

L'étude cytologique du suc médullaire est l'examen clé pour le diagnostic positif. Un taux de blastes  $\geq 20\%$  est suffisant pour porter le diagnostic, sauf pour les anomalies cytogéné-

tiques récurrentes t (8 ; 21), inv16, t (16 ; 16) ou t (15 ; 17) où un taux inférieur à cette valeur permet quand même de poser le diagnostic <sup>65</sup>.

**Tableau 23.** Comparaison des paramètres de l'hémogramme de notre étude avec celles de Jmili et Dali.

Études	Hémoglobine (g/dl)	GB (G/L)	GB > 100 G/L	Plaquettes (G/L)	Blastes sanguins
Jmili <sup>238</sup>	6,7 (2,7-13,2)	38 (1- 380)	51 (18%)	36 (1- 410)	253 (90%)
Dali <sup>232</sup>	7,1	16,5	NP	29,5	NP
Notre étude	7,33 (2-13)	38 (0,35-269)	14 (13,2%)	67 (5- 559)	90 (84,4%)

*GB : les globules blancs. NP : non précisé*

Les formes cytologiques M1 et M2 sont les plus fréquentes. Elles sont suivies par les formes à différenciation monocytaire M4 et M5. Enfin, les LAM0, LAM6, LAM7 et la leucémie aigüe bi phénotypique sont des formes rares<sup>240</sup> **Tableau 24.** Nos résultats cytologiques corroborent avec les données épidémiologiques nationales<sup>230</sup> et internationales<sup>238, 240-242</sup>. Par contre, Dali de CHU de Tizi Ouzou a constaté plus de LAM2 (64,3%) et moins de formes à différenciation monocytaire<sup>232</sup> par rapport à notre étude.

**Tableau 24.** Fréquence des formes cytologiques des LAM.

Formes cytologiques	Zenhäusern <sup>240*</sup>	Jmili <sup>238*</sup>	Nafil <sup>241*</sup>	AlFaleh <sup>242*</sup>	Dali <sup>232</sup>	Bekadja <sup>230</sup>	Notre étude
LAM0 %	3	0,3	8	1	0	2	8,5
LAM1 %	15- 20	20,6	31	32	16,9	13	24,5
LAM2 %	25- 30	23,8	28	26	64,3	36	23,6
LAM4 %	20	13,2	6	14	7,8	14	19
LAM5 %	2- 9	10,7	5	17	6,5	14	21,7
LAM6 %	3- 5	4,3	5	0	4,5	4	3
LAM7 %	3- 12	1,8	1	4	0	1	0

*LAM : Leucémie aigüe myéloblastique. \* : la LAM3 a été incluse dans les études.*

Le diagnostic immunophénotypique des LAM repose sur la présence de 2 ou plusieurs antigènes de la lignée myéloïde. CD 13 et/ ou CD 33 sont exprimés dans 90% des cas, CD 11b, CD 14 et CD15 dans moins de 25% des cas. Le CD 34 est exprimé dans 40% à 65%

de LAM<sup>243</sup>. La LAM0 exprime souvent le CD 34<sup>244</sup>. Nous avons constaté que 66% des LAM0 expriment le CD34.

L'expression des antigènes lymphoïdes est constatée dans 10% à 20% des cas de LAM<sup>3</sup>. Dans notre travail, elle a été estimée à 21,7% soit 23 malades. S. Fares a constaté que 28 % de ses patients expriment des antigènes lymphoïdes aberrants<sup>245</sup>.

La corrélation entre l'expression immunophénotypique des antigènes de surface et les sous types cytologiques de la classification FAB n'a pas été prouvée<sup>246</sup> **Tableau 25**.

Environ 6,6% de nos patients ont un syndrome de lyse tumorale clinique et biologique. Dans la littérature, l'incidence de ce syndrome est de 4%. Dans 25% des cas, il est clinique et dans 75% des cas, il est biologique. L'oligurie est la principale manifestation clinique. L'association d'un taux de GB supérieur à 25 G/L, un taux de LDH supérieurs à la normale, un taux d'acide urique supérieur à 7,5 mg/l et un taux de créatinémie plus 14 mg/l augmente le risque de survenue d'un syndrome de lyse tumorale<sup>247</sup>. Le traitement prophylactique repose sur l'hyperhydratation, administration d'un hypo-uricémiant (Allopurinol), une alcalinisation des urines et des diurétiques pour stimuler la diurèse. La dialyse rénale est indiquée en cas d'insuffisance rénale oligurique.

L'insuffisance rénale peut être d'origine infectieuse ou médicamenteuse ou elle rentre dans le cadre du syndrome de lyse tumorale.

**Tableau 25.** Corrélation entre les formes cytologiques des LAM et l'expression des antigènes de surface.

Immunophénotype		LAM0	LAM1	LAM2	LAM4	LAM5	LAM6	LAM7
MPO n (%)	Legrand <sup>246</sup>	2 (50)	26 (74)	52 (82)	31 (88)	9 (36)	2 (29)	0
	Notre étude	5 (55,5)	15 (57,7)	15 (60)	5 (25)	8 (35)	0	ND
CD13 n(%)	Legrand <sup>246</sup>	4 (100)	32 (91)	62 (98)	34 (97)	21 (84)	7 (100)	1 (100)
	Notre étude	2 (22,2)	16 (61,5)	13 (52)	9 (49)	15 (65,5)	3 (100)	ND
CD33 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	4 (100)	30 (86)	58 (92)	34 (97)	20 (80)	7 (100)	1 (100)
	Notre étude	4(44,4)	17 (65,4)	13 (52)	8 (40)	15(65,5)	2 (66,7)	ND
CD117 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	3 (75)	24 (69)	56 (89)	28 (80)	4 (16)	6 (86)	1 (100)
	Notre étude	4(44,4)	3 (11,5)	13 (52)	3 (15)	9 (39)	1 (33,3)	ND
CD34 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	4 (100)	25 (71)	52(82)	20 (57)	5 (20)	7 (100)	1 (100)
	Notre étude	6 (66,7)	5 (19)	11 (44)	6 (30)	10(43,5)	1 (33,3)	ND
CD19 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	2 (50)	3 (9)	20 (32)	2 (6)	1 (4)	0	0
	Notre étude	1 (4)	1(4)	7 (28)	0	0	0	ND
CD22 n(%)	Legrand <sup>246</sup>	3 (31)						
	Notre étude	0	3 (11,5)	2 (8)	2 (10)	3 (13)	1 (33,3)	ND
CD7 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	1 (25)	9 (26)	19 (30)	17 (49)	17 (68)	0	0
	Notre étude	2 (22,2)	1 (3,8)	1 (4)	0	0	0	ND
CD4 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	3 (75)	15 (43)	34 (54)	30 (86)	23 (92)	0	0
	Notre étude	0	1 (3,8)	0	1 (5)	2 (8,7)	0	ND
CD2 n (%)	Legrand <sup>246</sup>	0	3 (12)	3 (5)	9 (36)	7 (35)	0	0
	Notre étude	1 (11,1)	0	0	0	0	0	ND

*MPO* : Myéloperoxydase. *CD* : cluster of différenciation. *n* : nombre des patients *ND* : Non détecté.

## 6.2. Réponse au traitement d'induction :

Le protocole de chimiothérapie (3+7) comporte deux médicaments antinéoplasiques, les anthracyclines et l'Aracytine dont le mécanisme d'action est synergique. Les Anthracyclines sont des drogues cycle cellulaire indépendantes. L'Aracytine est une drogue cytotoxique cycle cellulaire dépendante, bloque la phase S du cycle cellulaire<sup>40</sup>.

Le protocole thérapeutique (3+7) permet d'obtenir entre 60% à 80% de RC. Dans notre série, le taux de RC est de 53,8%. Nous avons en plus un taux de décès plus élevé par rapport à celui rapporté par la littérature **Tableau 26**.

Le **Tableau 26** compare nos résultats thérapeutiques par rapport aux autres études nationales, maghrébines et internationales. Mais dans la majorité de ces études, soit le traitement d'induction n'est pas homogène ou bien le nombre des cures d'induction n'est pas précisé.

**Tableau 26.** Résultat du traitement d'induction à base d'Aracytine et Anthracycline dans les LAM.

Études	Age médian (ans)	RC (%)	Remarque
Vaughan <sup>248</sup>	35	75	
Preisler <sup>249</sup>	55	58	Protocole 3+7 ou 3+10
Tricot <sup>250</sup>	36	72	Protocole 3+10
Champlin <sup>251</sup>	47	63	3+7 + Etoposide
Ashrafi <sup>252</sup>	37	58,9	
Al Faleh <sup>242</sup>	54	73	63% des patients ont reçu 3+7
Slovak <sup>113</sup>	NP	71	
Ben Neji <sup>233</sup>	42	73	Nombre des cures d'inductions n'est pas précisé
Dali <sup>232</sup>	39	63	Nombre des cures d'inductions n'est pas précisé
Hamdi <sup>231</sup>	37	54	Nombre des cures d'inductions n'est pas précisé
Notre étude	41	53,8	

NP : Non précisé.

### 6.2.1. Les facteurs influençant la réponse au traitement d'induction :

Dans notre série, le tabagisme n'a pas eu d'influence sur la réponse au traitement (OR : 0,69. IC 95% : 0,2-2,4.  $p$  : 0,56), ceci concorde avec la littérature<sup>253</sup>. En revanche, le tabac augmente le risque de rechute, diminue la survie globale et la survie sans maladie<sup>253</sup>. IL existe également une relation entre le tabac et la survenue de certaines anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic comme les délétions des bras longs des chromosomes 5 et 7<sup>235</sup>. Cette relation est biologiquement expliquée par le taux élevé de benzène inhalé par les tabagiques (10 fois par rapport aux non-fumeurs)<sup>254</sup>. Les cigarettes contiennent également d'autres substances cancérigènes<sup>255</sup>.

Le taux de RC est comparable entre les deux sexes. Mais il a été prouvé que les femmes ont une meilleure survie globale par rapport aux hommes<sup>234</sup>.

L'âge est un facteur pronostique puissant pour l'obtention de la RC et de la survie des malades. Les LAM des sujets âgés sont de mauvais pronostic, ceci est en rapport avec la biologie de l'âge et la biologie de la maladie. L'altération de l'état général et les comorbidités sont fréquentes chez les sujets âgés. Par ailleurs, les anomalies cytogénétiques défavorables, l'expression du gène MDR et les LAM secondaires aux syndromes myélodysplasiques augmentent avec l'âge<sup>15</sup>. Ainsi, il a été décrit que les sujets âgés de moins de 45 ans répondent mieux au traitement<sup>3</sup>, ce qui corrobore avec les résultats que nous avons obtenu, même s'ils manquent de puissance en ce qui concerne les tranches d'âge entre (15- 20 ans), (21- 30 ans) et (31- 40 ans) par rapport aux sujets âgés de 51 et 60 ans.

Le PS selon l'ECOG modifie la réponse au traitement. Il est souvent détérioré chez les sujets âgés et sa valeur pronostique augmente avec l'âge<sup>2</sup>. Dans notre série, 33% des patients ont un  $PS \geq 2$ . En revanche, il n'a pas influencé statistiquement la réponse au traitement d'induction même en analyse uni variée. Par contre, aucune RC n'a été obtenue chez les patients avec un PS à 4 **Tableau 27**. Chez les sujets âgés, la détérioration du PS est multifactorielle (le vieillissement, les comorbidités et les complications de la maladie). Chez les sujets jeunes, cette détérioration est souvent secondaire à la gravité symptomatique de la maladie, qui peut être réversible par un traitement symptomatique adéquat.

**Tableau 27.** Taux de rémission complète obtenu en fonction de PS

État général		RC n (%)	Absence de RC n (%)
PS	0	3 (75)	1 (25)
	1	33 (52,4)	30 (47,6)
	2	18 (62)	11 (38)
	3	3 (37,5)	5 (62,5)
	4	0 (0)	2 (100)

*PS : Performance status selon ECOG. n : nombre des patients. % : proportion.*

L'hyperleucocytose est un facteur de mauvais pronostic indépendant de la RC et de la survie<sup>5</sup>. Dans 32% des cas, la mutation génétique FLT3- ITD est détectée dans les LAM de *novo* hyperleucocytaires<sup>83</sup>.

La valeur pronostique de l'hyperleucocytose est sombre même en présence d'anomalies cytogénétiques favorables ou intermédiaires<sup>13, 256</sup>. Dans notre travail, 14 patients avaient un taux de GB > 100 G/L. Parmi eux, la rémission complète n'a été obtenue que chez 6 malades. Cette différence n'a pas été prouvée statistiquement ( $p : 0,42$ ) et cela est certainement en rapport avec la taille réduite de notre cohorte **Tableau 28**.

**Tableau 28.** Corrélation entre l'hyperleucocytose et la réponse au traitement d'induction.

Études	Hyperleucocytose > 100 G/L	
	RC	Absence de RC
Dutcher <sup>5</sup>	20	21
Hendrik <sup>256</sup>	15	84
Notre étude	6	8

*RC : rémission complète.*

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires ont un effet majeur sur le pronostic des LAM. L'incidence de certaines aberrations chromosomiques varie d'une forme cytologique à une autre. La LAM0 se caractérise par une incidence élevée des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic par rapport aux autres formes cytologiques (caryotype complexe, trisomie du 13, monosomie du 7 et du 5)<sup>257</sup>. Pour certains, la LAM0 est une forme cytologique de mauvais pronostic<sup>258</sup>. La translocation récurrente t (8 ; 21) est reconnue comme une anomalie favorable. Elle est détectée dans environ 15% des LAM de manière générale et dans 9%

des LAM2<sup>257</sup>. En revanche, il a été prouvé une forte corrélation entre la LAM2 et la trisomie du chromosome 4. Cette dernière a une mauvaise valeur pronostique<sup>257, 259</sup>. Les LAM4 et LAM5 se caractérisent par une faible incidence de caryotype complexe. La LAM4 avec éosinophiles représente 17% de l'ensemble des LAM4<sup>246</sup>. Elle est souvent associée à l'anomalie cytogénétique inv(16)<sup>260</sup>. Dans les LAM6 et LAM7, les anomalies cytogénétiques complexes sont détectées respectivement<sup>257</sup> dans 30% et 40% des cas.

Dans notre travail, nous avons moins de RC dans la LAM0 (OR : 1,84. IC 95% : 1,23-2,58,  $p$  : 0,05), ce qui corrobore avec l'étude de Amadori<sup>258</sup>. Cette valeur pronostique est probablement secondaire à la coexistence d'anomalies cytogénétiques défavorables et l'expression du gène MDR 1.

Nous n'avons pas constaté de différence en termes de RC entre la LAM2 et les autres formes cytologiques en dehors de la LAM0, même en cas de Co expression du CD 19. La LAM2 est considérée comme une entité favorable<sup>3</sup>. Cette valeur pronostique est cytogénétique dépendante<sup>257</sup> **Tableau 29**.

Les LAM4 et LAM5 n'ont pas influencé la réponse à la chimiothérapie d'induction, ce qui est comparable avec le travail de Haferlach<sup>85</sup> **Tableau 29**. Le pronostic de la LAM6 est mauvais, à cause de la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables et de la fréquence des formes secondaires à des myélodysplasies. Le taux de RC dans les LAM6 de *novo* est le même par rapport aux autres formes<sup>3</sup>. Dans notre série, 3 patients seulement avaient une LAM6, ce qui rend impossible d'interpréter son influence sur la réponse au traitement d'induction **Tableau 29**.

**Tableau 29.** Réponse au traitement d'induction en fonction de la classification FAB.

LAM	Al Faleh <sup>242*</sup>		Haferlach <sup>85</sup>		Notre étude	
	RC (%)	Non RC (%)	RC (%)	Non RC (%)	RC (%)	Non RC (%)
LAM0	0 (0)	1 (100)	11 (55)	9 (45)	2 (22,2)	7 (87,8)
LAM1	19 (86,4)	3 (13,6)	74 (63,2)	43 (35,8)	14 (53,8)	12 (46,2)
LAM2	12 (80)	3 (20)	124 (62,6)	74 (37,4)	14 (56)	11 (46)
LAM4	6 (85,7)	1 (14,3)	104 (73,2)	38 (26,8)	13 (65)	7 (35)
LAM5	8 (88,9)	1 (11,1)	52 (70,2)	22 (29,8)	13 (56,5)	10 (43,5)
LAM6	ND	ND	11 (55)	9 (45)	1 (33,3)	2 (66,7)
LAM7	2 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	ND	ND

*RC : rémission complète. ND : non détecté. \* : une ou plusieurs cures d'induction.*

La signification pronostique des antigènes de surface est controversée. Elle doit être interprétée dans le contexte clinique et biologique global de la maladie. Dans notre travail, le CD 34 n'a pas influé la réponse au traitement. La signification pronostique du CD 34 est controversée. Sa valeur pronostique est mauvaise, surtout dans les LAM secondaires à un syndrome myélodysplasique et en cas de Co expression du gène MDR-1<sup>261, 262</sup>. Un taux de CD 34 positif  $\geq 7\%$  aggrave le pronostic des LAM NPM1 avec ou sans mutation de FLT3-ITD<sup>263</sup>. En revanche, le CD 34 peut être exprimé dans les LAM avec une t (8 ; 21), qui est une forme de bon pronostic<sup>94</sup>.

Sept LAM sur neuf exprimant le CD 19 ont répondu au traitement, sans qu'elles soient statistiquement significative (OR : 0,18. IC 95% : 0,08-0,89.  $P$  : 0,08). La valeur pronostique de CD 19 dépend de la cytogénétique et de l'expression de CD 34. Elle est favorable dans les LAM avec t (8 ; 21)<sup>264</sup>, mauvaise dans le caryotype normal ou défavorable et en cas de Co expression de CD34<sup>265</sup>. L'expression de CD7 est considérée de mauvais pronostic<sup>3</sup>. Chez nos malades, nous n'avons pas constaté cette signification (OR : 0,85. IC 95% : 0,11-6,4.  $p$  : 0,87).

Un taux de protides sériques  $> 67$  g/l a influencé négativement la réponse au traitement (OR : 4,1 IC 95% : 1,5- 11,  $p$  : 0,004), mais la puissance de ce test statistique a été faible. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de données de l'effet des protéines sériques sur

la réponse au traitement, En revanche, certains travaux ont montré leur élévation dans les LAM ( $\alpha$ -2-HSglycoprotein, lipoprotéine C-III et d'autres protéines)<sup>266</sup>.

### 6.3. Impact de la rémission complète sur la survie globale et la survie sans rechute :

Nous avons obtenue des taux de SG et SSR concordants avec celles des études algériennes<sup>231, 232</sup>. Néanmoins, Krim<sup>267</sup> a constaté un taux de SG à 2 ans de 29 % et un taux de SSR à 2 ans de 40% et Ben neji<sup>233</sup> a noté des taux de SG et SSR à 5 ans plus élevé. **Tableau 30**

Nos résultats sont beaucoup plus bas par rapport aux données de registre de cancer de la population américaine<sup>19</sup>, ce qui est certainement en rapport avec une bonne qualité de prise en charge des patients. **Tableau 30**

L'achèvement de la RC a amélioré très significativement la SG de nos patients, ceci corrobore avec les données de la littérature<sup>268</sup>.

**Tableau 30.** Comparaison des taux de SG et de SSR obtenus dans notre étude avec d'autres travaux.

Études	Nombre de patients	SG (%)	SSR (%)	Durée (ans)
SEER <sup>19</sup>	NP	42	NP	5
Ben Neji <sup>233</sup>	194	34	52	5
Hamdi <sup>231</sup>	95*	30	26	5
Dali <sup>232</sup>	154	26	NP	5
Krim <sup>267</sup>	47	29	40	2
Notre étude	106	27,2	31	4

NP : non précisé. \*Dix-sept patients sont décédés avant le début du traitement. L'évaluation de la survie a été faite sur 78 patients.

### 6.3. Décès au cours de traitement d'induction :

Selon la littérature, le taux de décès en induction sous chimiothérapie intensive des LAM de l'adulte et des sujets âgés varie de 10% à 20%<sup>3, 6, 15</sup>. Ce taux augmente avec l'âge. Appelbaum a constaté un taux de décès de 22,6% chez les sujets de plus de 65 ans contre 6,1% chez les patients de moins de 65 ans<sup>15</sup>. Dans notre étude, nous rapportons un taux

de 14,1% **Tableau 31**. Le décès lié à l'infection a représenté 73,3%, soit 11 patients de notre série, ce qui rend compte de notre déficit en matière de prévention et de traitement des complications infectieuses. Dali<sup>232</sup> et Ben Neji<sup>233</sup> ont estimé des taux de décès en induction respectifs 19,3% et 17,8%, ce qui est comparable avec nos résultats.

**Tableau 31.** Taux de décès en induction.

Études	Décès en induction		Observation
	n	%	
Hamdi <sup>231</sup> (N : 95)	21	28	
Dali <sup>232</sup> (N : 154)	154	19,3	
Ben Neji <sup>233</sup> (194)	34	17,8	
Juliusson <sup>2</sup> (N 2767)	533	19,3	LAM pédiatrique, adulte et sujets âgés
Appelbaum <sup>15</sup> (N : 968)	37	6,1	Age < 65 ans
Andrew <sup>269</sup> (N : 7022)	1896	27	LAM de l'adulte et les sujets âgés
Notre étude (N : 106)	15	14,1	

*N : nombre total des patients. n : nombre de décès.*

Dans la moitié des cas, le décès a été attribué à la maladie. Les infections (73,3%) suivies par les syndromes hémorragiques (13,3%) ont été les causes directes de décès. Dans la série de Stalfelt<sup>270</sup>, le décès lié à la maladie a concerné également la moitié des cas, mais les infections n'ont été en cause que dans 44% des cas et les hémorragies dans 20% des cas. Hamdi<sup>231</sup> a rapporté que les infections ont été à l'origine de décès précoce dans 62% des cas et les hémorragies dans 38% des cas. De même, Dali<sup>232</sup> a constaté que les infections et les hémorragies ont été à l'origine de 63% de décès. Ainsi, une prise charge adéquate et précoce de ces complications par un traitement prophylactique adapté et un traitement curatif précoce permettra de diminuer le taux de décès, ce qui pourrait influencer positivement la réponse au traitement d'induction et la survie des patients.

#### **6.4.1. Facteurs prédictifs de décès en induction :**

Plusieurs scores de prédiction de décès ont été établis<sup>6-8</sup>. Par contre, ces études n'ont pas séparé la catégorie des sujets jeunes de celle des sujets âgés. Un âge avancé<sup>7</sup> et un PS

détérioré<sup>8</sup> augmentent le risque de décès en induction. De même, le PS se dégrade proportionnellement avec l'âge.

Les comorbidités n'ont pas influencé le risque de décès de nos patients. Savic<sup>8</sup> a étudié la valeur prédictive du score HCT-CI (*hematopoietic cell transplantation comorbidity index*) sur les décès en induction. Ce dernier a une valeur prédictive indépendante chez les sujets âgés plus de 60 ans, alors que sa valeur chez les sujets jeunes n'a pas été démontrée.

Le tabac n'a pas d'influence sur le décès, mais il augmente le risque d'infections pulmonaires<sup>253</sup>.

Dans notre série, les facteurs cliniques n'ont pas influencé le décès en induction. Greenwood<sup>6</sup> a prouvé que le PS détérioré augmente le risque de décès. La population étudiée dans son travail est plus âgée que la nôtre (âge médian 53 ans avec des extrêmes de 16 à 71 alors que l'âge médian de nos patients est de 41 ans avec des extrêmes de 15 à 60). Ainsi dans le travail de Greenwood<sup>6</sup>, 36,8% des patients ont reçu des protocoles à base d'ACHD et seulement 18,7% des patients ont bénéficié du protocole (3+7)<sup>6</sup>.

L'effet de l'hyperleucocytose sur le décès en induction a été démontré dans plusieurs études<sup>6-8</sup>. Mais il y a divergence dans les taux de GB qui augmentent le risque de décès. Pour Greenwood<sup>6</sup>, un taux de GB > 32 G/L et pour Savic<sup>8</sup>, un taux de GB > 100 G/L. En revanche, il a été prouvé que la valeur prédictive de l'hyperleucocytose est dépendante de l'âge et du PS<sup>6,8</sup>. L'hyperleucocytose > 100 G/L n'a pas augmenté le risque de décès chez nos patients. Il y a une différence significative dans la distribution des patients en fonction du taux de GB dans les deux groupes de patients, ce qui diminue la fiabilité du résultat retrouvé.

Chez nos patients, un taux de créatinine sérique > 11 mg/l a augmenté le risque de décès en induction **Tableau 32**. Valcarcel<sup>7</sup> a démontré aussi que la créatinine sérique a une signification prédictive sur le décès pour un taux > 12 mg/l.

Un taux d'albumine < 35 g/l augmente significativement le risque de décès **Tableau 32**. Walter<sup>271</sup> a inclus aussi le taux d'albumine dans le calcul de son score de risque de prétraitement des LAM.

**Tableau 32.** Les Différents facteurs prédictifs de décès en induction.

Paramètres	Walter <sup>271</sup> *	Valcarcel <sup>7</sup> *	Notre étude
Age	●	●	
PS	●		
Taux de GB	●	●	
Taux de plaquettes	●		
Taux des blastes sanguin	●		
LAM secondaire	●		
Taux d'Albumine	●		●
Créatinine	●	●	●

*PS : Performance status selon ECOG. GB : Globules blancs. \* Les études ont inclus les sujets jeunes et âgés.*

## 6.5. Avantages et limites de l'étude :

### 6.5.1. Avantages et bénéfiques :

Ce travail nous a permis de recueillir des données sur les leucémies aiguës myéloïdes de *novo* de l'adulte jeune dans trois services différents d'hématologie en l'occurrence celui du CHU de Tlemcen, du CHU d'Oran et celui de l'EHU d'Oran.

Dans cette étude prospective multi centrique et dans le cadre de la prise en charge des LAM, nous avons étudié l'influence des différents paramètres sur la réponse à un traitement d'induction standard (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine) ainsi que les causes et la prédiction de décès.

À la fin de ce travail, nous suggérons quelques solutions pour améliorer la qualité de prise en charge des patients atteints par cette néoplasie grave.

Nous avons réalisé ce travail dans une parfaite collaboration avec le personnel soignant des trois services d'hématologie (CHU Tlemcen, CHU Oran et EHU Oran).

### 6.5.2. Limites de l'étude :

Elles peuvent être résumées en plusieurs points :

1. Les difficultés diagnostiques : Elles sont représentées par la non disponibilité de la cytogénétique qui nous a empêché de diagnostiquer certaines formes de LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes [t(8 ; 21) et inv(16)] où le taux des blastes médullaires  $\geq 20\%$  n'est pas nécessaire et donc d'utiliser la nouvelle classification de l'OMS 2008.

2. La recherche des anomalies cytogénétiques et moléculaires (NPM1, CEBPA, FLT3 ITD, c-KIT) est recommandée par toutes les sociétés savantes. Leurs valeurs pronostiques sur la réponse au traitement ont été largement démontrées, aussi bien sur la survie globale que sur la survie sans rechute. Ainsi, elles permettent de guider le choix du traitement de post-rémission. Dans notre étude, nous n'avons pas pu les faire par défaut de disponibilité ce qui nous a empêché de tester leurs implications sur nos malades. Néanmoins, après le lancement de notre travail, l'équipe de l'EHU d'Oran a mis en place la procédure de recherche des anomalies génétiques suivantes, FLT3-ITD et NPM1.

3. Les examens biologiques non standardisés : Chaque centre de traitement a réalisé les examens complémentaires à son niveau. Aussi, les malades du CHU de Tlemcen ont effectué la CMF dans un laboratoire privé d'analyses médicales.

4. L'infection est l'une des complications qui peut compromettre le pronostic vital. Celui-ci est aggravé par la chimiothérapie. La documentation microbiologique des infections permet d'identifier le germe responsable et d'adapter l'antibiothérapie. Dans notre étude, la documentation microbiologique pour l'identification des germes responsables du décès suite à des complications infectieuses n'a pas été faite.

5. Enfin, la taille de notre cohorte est petite et cela a diminué la puissance et la significativité de certains tests statistiques.

## 6.6. Méthodologie :

Malgré les limites citées plus haut, la méthodologie adoptée confère une certaine crédibilité :

Le principe reste celui d'une cohorte pronostique. Cette méthode a été adoptée pour mieux répondre à nos objectifs.

La comparaison entre les différents groupes de patients nous a permis de tester un certain nombre de facteurs déterminants. Ainsi, l'utilisation de la courbe *receiver operating characteristic* (ROC) nous a permis d'ajuster le système de classification.

Les critères de jugement de la chimiothérapie d'induction (RC, RP, maladie stable, rechute, décès lié à la maladie et décès toxique) sont les mêmes dans tous les centres de traitement des LAM. Ils sont basés sur les résultats des examens simples (la clinique, l'hémogramme et le myélogramme).

## **Chapitre 7 : Conclusion, perspectives et recommandations**

## 7. Conclusion, perspectives et recommandations :

### 7.1. Conclusion :

Les LAM sont des groupes de maladies hétérogènes sur le plan clinique, biologique, cytogénétique et moléculaire. L'interaction entre ces critères constitue le modèle pronostique de la maladie. L'objectif thérapeutique chez les sujets jeunes est de prolonger la survie, voire obtenir la guérison. Pour cela, le premier défi thérapeutique est d'obtenir la rémission complète sous une chimiothérapie d'induction. Une diminution du taux de décès en induction et la mise en évidence de facteurs influençant la réponse à la chimiothérapie d'induction permettront ultérieurement d'améliorer le pronostic à long terme.

Dans les LAM de *novo* des sujets jeunes, les anomalies cytogénétiques et moléculaires ont des valeurs déterminantes sur la réponse au traitement et la survie à long terme. De ce fait, nous devrions multiplier nos efforts pour les introduire dans l'évaluation initiale des LAM, ce qui nous permettra d'évaluer leurs fréquences, leurs interactions avec les autres facteurs pronostiques et de guider le choix du traitement d'induction et de consolidation.

Dans cette étude, il ressort que :

- Chez les sujets de moins de 60 ans, l'âge n'influence pas l'achèvement de la RC. La LAM0 est de mauvais pronostic par rapport aux autres types cytologiques de LAM, ce qui rejoint la majorité des résultats de la littérature où il a été démontré qu'elle se caractérise par une incidence élevée d'anomalies cytogénétiques défavorables, une hyperexpression de CD 34, de FLT3-ITD et du gène MDR1.
- L'achèvement de la rémission complète prolonge la survie globale.
- Le taux de décès en induction (14,1%) est élevé par rapport à celui de la littérature. En effet, certaines de nos structures ne sont pas conformes pour la prise en charge des LAM. Néanmoins, une adaptation des mesures de réanimation hématologique est encore plus importante pour réduire le taux décès en induction. Le PS  $\geq 2$  et l'âge n'influent pas sur le risque de décès en induction dans les LAM du sujet jeune. Par contre, un taux de créatinine  $> 11$  mg/l et un taux d'albumine  $< 35$  g/l l'augmentent.

## 7.2. Perspectives et recommandations :

A la fin de ce travail, nous proposons quelques recommandations pour améliorer la qualité de prise en charge des LAM, augmenter le taux de réponse au traitement et diminuer le risque de décès en induction.

### 7.2.1. La cytogénétique et la biologie moléculaire :

Ce sont des examens complémentaires indispensables dans l'évaluation initiale des LAM.

L'introduction de ces deux examens permet d'améliorer la prise en charge des malades grâce aux faits suivants :

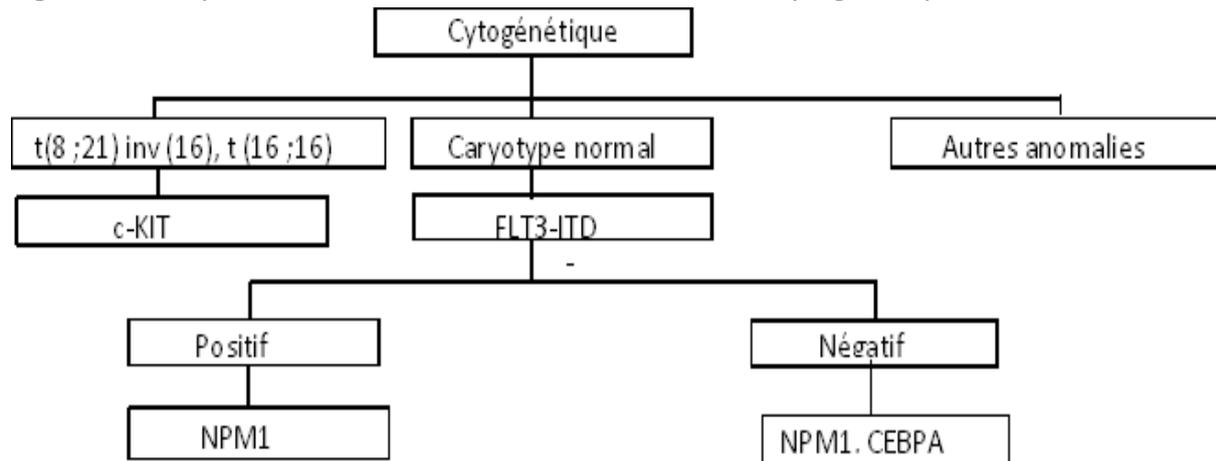
- La présence des anomalies cytogénétiques récurrentes spécifiques de la LAM affirme le diagnostic même si le taux de blastes médullaire est  $< 20\%$ <sup>272</sup>.
- La présence de certaines anomalies cytogénétiques peut être suffisante pour le diagnostic d'une LAM secondaire à une myélodysplasie (Exemple : monosomie de 7 et 5)<sup>272</sup>.
- Définir le pronostic de la maladie et guider le choix du traitement post rémission **Annexe 2**  
Les t (8 ; 21), inv(16) et t (16 ; 16) ont un pronostic favorable et dans ces cas la greffe de moelle osseuse n'est pas indiquée, mais leur coexistence avec la mutation KIT leur pronostic intermédiaire<sup>14</sup>. Quarante à 50% des LAM ont un caryotype normal. Dans ces cas, la recherche des anomalies moléculaires, NPM 1, CEBPA et FLT3-ITD est indispensable pour identifier le pronostic de la maladie<sup>14</sup>.

Pour rationaliser et diminuer le coût de la prise en charge des LAM, nous proposons une hiérarchisation de la demande de ces deux examens complémentaires **Figure 14**.

### 7.2.2. Lutter contre les infections nosocomiales :

La mise en place d'un programme efficace de lutte contre les infections contribue à la réduction des infections nosocomiales et par voie de conséquence, sur la morbidité, la mortalité et le coût de santé. Ce programme peut être résumé en plusieurs points :

**Figure 14.** Proposition d'une hiérarchisation des examens cytogénétiques et moléculaires.



### **La mise en place d'un comité de lutte contre les infections nosocomiales :**

Dans le but d'empêcher la propagation des infections dans l'établissement de santé, il faut élaborer et recommander des politiques et des procédures concernant la lutte contre les infections.

### **Hygiène des mains :**

- Prévoir des évier, de l'eau propre et du savon liquide dans des endroits pratiques.
- Respecter les techniques d'hygiène des mains.
- Utiliser des gants.

### **Les précautions de l'isolement des malades :**

- Chambre individuelle.
- Stérilisation de l'air
- Mise en place d'une politique en matière des visites.
- Eviter le surpeuplement dans les salles d'hospitalisation.

### **Assurer la propreté de l'environnement :**

- Alimentation stérile
- Eviter la contamination de l'eau (Chloration et filtre à eau) et des aliments.
- Nettoyer régulièrement les services avec un désinfectant approprié.
- Mettre le linge sale en sacs et l'isoler du circuit normal de l'hôpital.
- Éliminer les déchets en toute sécurité.

## **Nettoyer, désinfecter et stériliser des instruments et fournitures.**

### **Programme de santé et de formation du personnel :**

- Traiter les maladies liées à l'activité professionnelle.
- Assurer les vaccinations pour réduire les infections.
- Assurer la formation des agents de santé en matière de :
  - Techniques stériles appropriées.
  - Procédures de lutte contre les infections.
  - Utilisation de barrières à titre de précautions (exemple : gants, calot, masque à haute filtration, sabots lavables à la machine, sur-chaussure).

### **7.2.3. Prévention, anticipation et traitement des infections :**

Les infections sont les premières causes de décès des LAM sous chimiothérapie d'induction. Aussi, un traitement rapide et efficace de celles-ci aura un impact sur la réponse au traitement. La neutropénie fébrile est liée à une infection classée en 3 types :

- Infection microbiologiquement documentée (25% - 30%).
- Infection cliniquement documentée sans confirmation microbiologique (25% - 30%).
- Infections non documentée (40% - 50%).

#### **7.2.3.1. Approche thérapeutique de la fièvre non documentée :**

Le traitement empirique de première ligne est représenté par les anti-pseudomonas B lactamine (Cefipime, Céftazidime, carbapénème ou piperacelline) en monothérapie. Les aminosides peuvent être ajoutés en cas de signes de complications (Hypotension, pneumonie). La Vancomycine n'est pas recommandée en première ligne sauf en cas de signes d'infection par les bactéries Gram positif (suspicion d'une infection sur cathéter, une lésion cutanée ou une instabilité hémodynamique)<sup>273</sup>. La modification de l'antibiothérapie se fait selon la réponse au traitement et la documentation de l'infection. Toutefois, s'il n'y a pas de réponse au traitement et si l'infection reste non documentée, l'antibiothérapie est modifiée toutes les 48 ou 72 heures et à laquelle est ajouté respectivement la Vancomycine, un antifongique et un antiviral.

### **7.2.3.2. Approche thérapeutique des infections cliniquement documentées sans confirmation microbiologique :**

En plus du traitement empirique (*cf* : Approche thérapeutique de la fièvre non documenté), l'administration d'autres antibiotiques est indiquée selon les orientations cliniques et radiologiques *Annexe 13*.

### **7.2.3.3. Traitement prophylactique des infections :**

Les sociétés savantes, NCCN<sup>274</sup> et *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)<sup>273</sup> recommandent l'antibioprophylaxie pour réduire la morbidité et la mortalité liées aux infections dans les LAM. Ainsi, nous suggérons de mettre nos patients sous une l'antibioprophylaxie afin de diminuer le décès en induction *Annexe 14*.

### **7.2.4. Adaptation de la chimiothérapie d'induction dans les LAM0 :**

Le pronostic des LAM0 est défavorable. L'incidence des anomalies cytogénétiques défavorables et les LAM secondaires et FLT3-ITD sont augmenté dans ce type cytologique. En revanche, l'essai clinique du groupe EORTC-GIMEMA AML-12 a montré la supériorité de l'ACHD sur l'Aracytine à dose standard en matière de RC et de survie, même chez les patients avec des anomalies cytogénétiques et moléculaires défavorables<sup>134</sup>. De ce fait, nous proposons d'induire les LAM0 par des protocoles de chimiothérapie à base d'ACHD.

### **7.2.5. Prise en charge de l'hypoalbuminémie et l'insuffisance rénale :**

Du fait de leur implication dans le risque du décès en induction nous suggérons,

#### **En cas d'hypoalbuminémie :**

- Rechercher et traiter l'étiologie (Exemple : carence alimentaire)
- Supplémentation en albumine pour maintenir un taux supérieur à 35 g/l.
- Surveiller régulièrement le taux d'albumine sérique et la chimie des urines.

**En cas d'insuffisance rénale :**

- Hyperhydratation avec du Lasilix si nécessaire,
- Prise de poids deux fois par jours,
- Contrôle des entrées et des sorties hydrique,
- Rechercher et traiter l'étiologie (Exemple : les troubles ioniques, les infections, la déshydratation, les médicaments, le syndrome de lyse tumorale),
- Epuration extra rénale est indiquée en cas de résistance au traitement symptomatique ou d'hyperkaliémie > 6,5 mmol/l,
- Surveiller le bilan rénal et l'ionogramme complet chaque jour.

# **Annexes**



## Annexe 1

### Classification *french-American-British cooperative group (FAB)* des leucémies aigues myéloblastiques (1985)<sup>63</sup>.

LAM	Caractéristiques	Cytochimie (MPO ou NSB)	Fréquence
<b>LAM0</b>	Leucémie aiguë myéloïde avec une différenciation minimale	Négative	3%
<b>LAM1</b>	Leucémie aigue myéloblastique sans maturation (< 10 % de promyélocytes, myélocytes et monocytes), parfois présence de bâtonnets d'Auer	Positive	20%
<b>LAM2</b>	Leucémie aigue myéloblastique avec une maturation (< 10% de promyélocytes, myélocytes et < 20% de monocytes), parfois présence des bâtonnets d'Auer	Positive	30%
<b>LAM3</b>	LA promyélocytaire (> 30% de promyélocytes, bâtonnets d'Auer en fagots). LAM3 variante est une forme hypogranulaire, les bâtonnets d'Auer sont rares	Positive	10%
<b>LAM4</b>	Leucémie aigue myélo-monocytaire (les myéloblastes et les promonocytes ≥ 20%, les monocytes ≥ 20%, parfois présence de bâtonnets d'Auer	Positive ou négative les cellules monocytaire sont ENS positive	20%
<b>LAM5</b>	Leucémie aiguë monoblastique (≥ 80% monoblastes et promonocytes), les bâtonnets d'Auer sont inhabituels. LAM 5a : Différenciation minimale, monoblastes ≥ 80 % LAM b : présence d'une maturation monocytaire.	Positive ou négative. La coloration ENS positive	10 à 15 %
<b>LAM6</b>	Erythroleucémie (Les myéblastes contenant parfois des bâtonnets d'Auer, Les érythroblastes dystrophiques ≥ 50 %)	Négative Les érythroblastes sont PAS positifs	3 à 5 %
<b>LAM7</b>	Leucémie aigue mégacaryocytaire (le diagnostic morphologique très difficile, fibrose médullaire, le diagnostic nécessite l'immunophénotypage des blastes)	Négative	Rare

**LAM** : leucémie aigue myéloblastique. **MPO** : Myéloperoxydase. **NSB** : Noir soudan. **ENS** : Estérase non spécifique. Bennet JM et al. *Annal of Internal of medecine*, 1985, 103 : 626 ; 629.

## Annexe 2

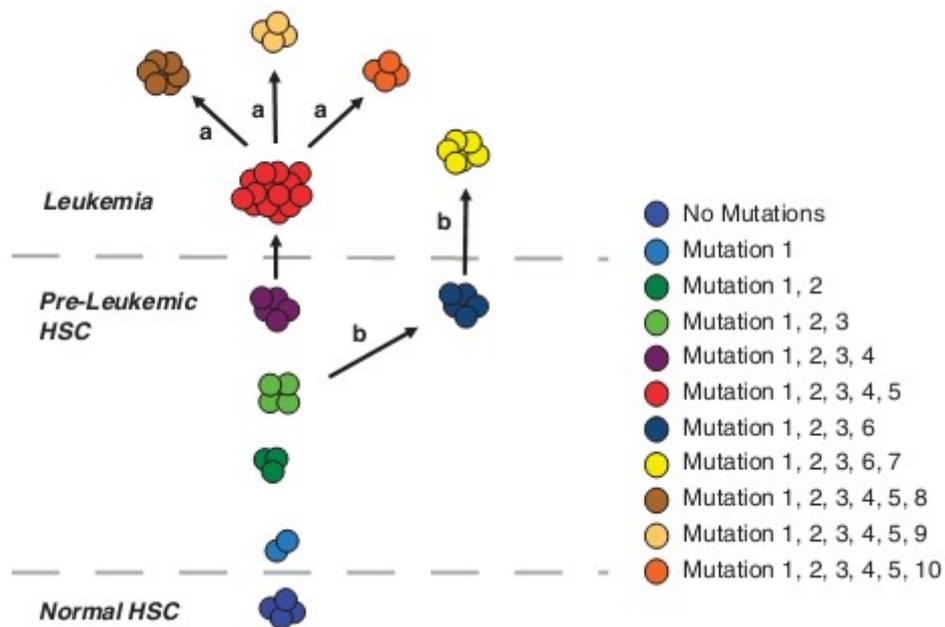
### Corrélation entre les données cytogénétiques et moléculaires et le pronostic des LAM<sup>65</sup>.

Groupes pronostiques	Caryotype et biologie moléculaire
<b>favorable</b>	t(8; 21) (q22 ; q22) ; RUNX 1- RUNX1T1 inv (16) (p13.1q22) ou t (16 ; 16) (p13.1 ; q22) ; CBFB-MYH11 NPM1 muté sans FLT3-ITD (caryotype normal) CEBPA muté (caryotype normal)
<b>Intermédiaire I</b>	NPM1 muté et FLT3-ITD (caryotype normal) NPM1 sauvage et FLT3-ITD (caryotype normal) NPM1 sauvage sans FLT3-ITD (caryotype normal)
<b>Intermédiaire II</b>	t (9; 11) (p22; q23); MLLT3-MLL Anomalies cytogénétiques non classées par ailleurs
<b>Défavorable</b>	Inv (3) (q21q26.2) ou t (3;3) (q21; q26.2) ; RPN1-EVI 1 t (6 ; 9) (p23 ; q34) ; DEK-NUP214 t (v ; 11) (v ; q23) ; réarrangement de MLL -5 ou del (5q) ; -7 ou del (7q) ; anomalie 17p Caryotype complexe

*Dohner H et al. Blood 2010; 115(3): 453-474.*

## Annexe 3

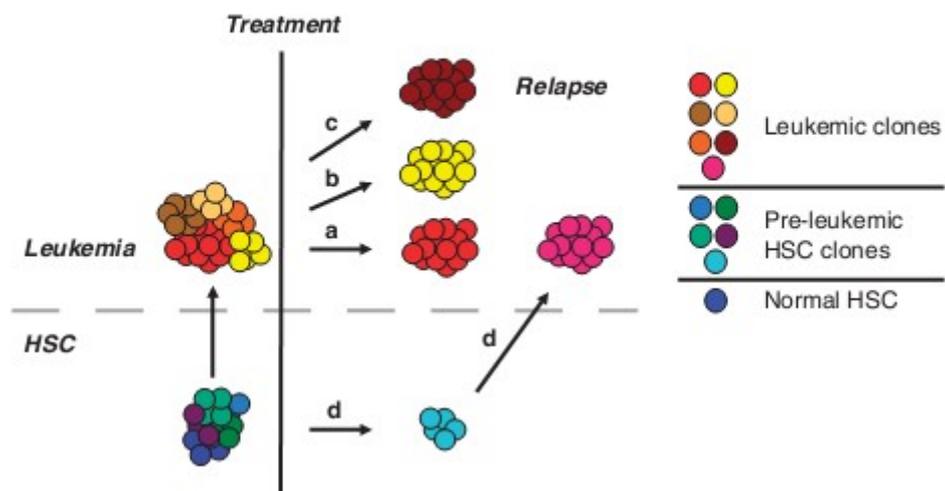
### Hétérogénéité clonale dans la LAM<sup>275</sup>.



*a* : le clone leucémique dominant peut avoir des mutations additionnelles qui sont à l'origine des sous-clone (orange et marron). *b* : Le clone pré-leucémique peut être à l'origine d'un clone distinct mais partage certaines mutations avec le clone ancestral. **HSC**: cellule souche hématopoïétique. *M Jan et al. Oncogene 2013; 32, 135 – 140.*

## Annexe 4

### Evolution clonale lors de la rechute<sup>275</sup>.



**a** : la première possibilité, le clone prédominant résiste au traitement (rouge). **b** : la deuxième possibilité, un sous-clone résiste au traitement et il va subir une sélection clonale à l'origine d'une rechute (jaune). **c** : la troisième possibilité, le traitement cytotoxique contribue à une évolution génétique de la leucémie, ce qui donne un clone de rechute nouveau (marron). **d** : la quatrième possibilité, les agents cytotoxiques induisent des nouvelles mutations dans les cellules pré-leucémiques et donne naissance à un clone de rechute nouveau (rose). **HSC** : cellule souche hématopoïétique. M Jan et al. *Oncogene* 2013; 32, 135 – 140.

## Annexe 5

### Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des leucémies aiguës myéloïdes 2001<sup>64</sup>.

Type	Descriptions
<b>LAM avec des anomalies cytogénétiques récurrentes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LAM avec t(8 ;21)(q22 ;q22)</li> <li>2. LAM avec une éosinophilie médullaire anormale inv(16) ou t (16 ; 16) (p13 ; q22).</li> <li>3. LAM 3 [LAM avec t (15 ; 17) (q22 ; q12) et ces variantes]</li> <li>4. LAM avec les anomalies 11q23</li> </ol>
<b>LAM avec une dysplasie multilignée</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antécédent d'un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif</li> <li>2. Sans antécédent d'un syndrome myélodysplasique</li> </ol>
<b>LAM secondaire à un traitement</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agent Alkylant</li> <li>2. Agent Inhibiteur du Topoisomérase II</li> </ol>
<b>LAM sans particularité</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. LAM sans différenciation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- La coloration MPO est négative</li> <li>- La nature myéloïde est confirmée par l'immunophénotypage</li> </ul> </li> <li>2. LAM sans maturation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 90</math> % des blastes médullaires - La coloration MPO est positive</li> </ul> </li> <li>3. LAM avec maturation : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 20</math> % des blastes médullaires</li> <li>- <math>\geq 10\%</math> des cellules médullaires sont des neutrophiles ou leurs précurseurs.</li> <li>- Monocytes &lt; 20%</li> </ul> </li> <li>4. Leucémie aiguë myélomonocytaire <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 20\%</math> des blastes médullaires</li> <li>- <math>\geq 20\%</math> des cellules médullaires sont des neutrophiles ou leurs précurseurs.</li> <li>- <math>\geq 20\%</math> des cellules médullaires sont des monocytes ou leurs précurseurs</li> </ul> </li> </ol>

<b>LAM sans particularité</b>	<p>5. Leucémie aiguë monocyttaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 20\%</math> des blastes médullaires</li> <li>- <math>\geq 80\%</math> des blastes sont de la lignée monocyttaire (monoblaste, promonocyte, monocyte)</li> <li>- Monoblastique : majorité des cellules de la lignée monocyttaire sont des monoblastes</li> <li>- Monocytaire : majorité des cellules de la lignée monocyttaire sont des promonocytes.</li> </ul> <p>6. Leucémie aiguë érythrocytaire : 2 types</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythroleucémie : <math>\geq 20\%</math> des blastes médullaires et <math>\geq 50\%</math> des précurseurs érythroïdes au niveau de la moelle osseuse.</li> <li>- Erythroleucémie pure : Un taux de blastes faibles et des précurseurs érythroïdes <math>&gt; 80\%</math></li> </ul> <p>7. Leucémie aiguë mégacaryocytaire : <math>\geq 50\%</math> des blastes médullaires sont de la lignée mégacaryocytaire.</p> <p>8. Leucémie aiguë basophilique</p> <p>9. Panmyélose aiguë avec une myélofibrose</p> <p>10. Sarcome myéloïde</p>
-------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*MPO: Myéloperoxydase. Jaffe et al. IARC press; 2001.*

## Annexe 6

### Classification de l'organisation mondiale de santé (OMS) 2008 des leucémies aiguës myéloïdes<sup>65</sup>.

Type	Description
<b>LAM avec une anomalie cytogénétique récurrente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec t (8 ; 21) (q22 ; q22)</li> <li>• LAM avec inv (13) (p13.1q22) ou t (16; 16) (p13.1 ; q22)</li> <li>• LAP avec t (15 ; 17) (q22 ; q12)</li> <li>• LAM avec t (9 ; 11) (p22 ; q23)</li> <li>• LAM avec t (6 ; 9) (p23 ; q34)</li> <li>• LAM avec inv (3) (q21q26.2) ou t(3 ; 3)(q21, q26.2)</li> <li>• LAM avec t (1 ; 22) (p13 ; q13)</li> <li>• Entité provisoire : LAM avec mutation du gène NPM1.</li> <li>• Entité provisoire : LAM avec mutation du gène CEBPA.</li> </ul>
<b>LAM avec altération évoquant un syndrome myélodysplasique</b>	
<b>Hémopathies myéloïdes induites</b>	
<b>LAM sans particularité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM sans différenciation</li> <li>• LAM sans maturation</li> <li>• LAM avec maturation</li> <li>• LAM myélomonocytaire</li> <li>• LAM monoblastique et monocytaire</li> <li>• Leucémie myéloïde érythroïde (Erythroleucémie, leucémie érythroïde pure)</li> <li>• LA mégacaryoblastique</li> <li>• LA à basophiles</li> <li>• LAM avec myélofibrose</li> </ul>
<b>Sarcome granulocytaire</b>	
<b>Prolifération myéloïde et trisomie 21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie transitoire de l'hématopoïèse</li> <li>• LAM associée à la trisomie 21</li> </ul>

<b>Leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes</b>	
<b>LA de lignée indéterminée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA indifférenciée</li> <li>• LA mixtes</li> </ul> <p>LA mixtes avec t (9 ; 22) (q34 ; q11.2) ; BCR-ABL1</p> <p>LA mixtes avec (v, 11q23) ; MLL réarrangé</p> <p>LA mixtes avec B/myéloïdes LA mixtes avec T/myéloïdes</p>

*LAM : Leucémie aiguë myéloïde, LA : Leucémie aiguë.v : Variable. Döhner H et al. Blood. 2010; 115:453-474*

## Annexe 7

### Classification de l'organisation mondiale de santé (OMS) 2016 des leucémies aiguës myéloïdes<sup>39</sup>.

Type	Description
<b>LAM avec une anomalie cytogénétique récurrente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM avec t (8 ; 21) (q22 ; q22) RUNX1- RUNX1T1</li> <li>• LAM avec inv (16) (p13.1q22) ou t (16 ; 16) (p13.1 ; q22) ; CBFβ-MYH11</li> <li>• LAP avec t (15 ; 17) (q22 ; q12) PML-RARA</li> <li>• LAM avec t (9 ; 11) (p22 ; q23) ; MLLT3-MLL</li> <li>• LAM avec t (6 ; 9) (p23 ; q34), DEK-NUP214 LAM avec inv (3) (q21q26.2) ou t (3 ; 3) (q21 ; q26.2) ; RPN1-EV1.</li> <li>• LAM avec t (1 ; 22) (p13 ; q13) ; RBM15-MKL1.</li> <li>• LAM avec mutation du gène NPM1.</li> <li>• LAM avec mutation du gène CEBPA.</li> <li>• Entité provisoire : LAM avec BCR-ABL1</li> <li>• Entité provisoire : LAM avec mutation RUNX1</li> </ul>
<b>LAM avec altération évoquant un syndrome myélodysplasique</b>	
<b>Hémopathies myéloïdes induites</b>	
<b>LAM sans autre particularité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LAM sans différenciation</li> <li>• LAM sans maturation</li> <li>• LAM avec maturation</li> <li>• LAM myélomonocytaire</li> <li>• LAM monoblastique et monocytaire</li> <li>• Leucémie érythroïde pure</li> <li>• LA mégacaryoblastique</li> <li>• LA à basophiles</li> <li>• LAM avec myélofibrose</li> </ul>
<b>Sarcome granulocyttaire</b>	
<b>Prolifération myéloïde et trisomie 21</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalie transitoire de l'hématopoïèse</li> <li>• LAM associée à la trisomie 21</li> </ul>

<b>Leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes</b>	
<b>Leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes</b>	
<b>LA de lignée indéterminée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA indifférenciée</li> <li>• LA mixtes</li> </ul> <p>LA mixtes avec t (9 ; 22) (q34 ; q11.2) ; BCR-ABL1</p> <p>LA mixtes avec (v, 11q23) ; KMT2A réarrangé</p> <p>LA mixtes avec B/myéloïdes</p> <p>LA mixtes avec T/myéloïdes</p>
<b>néoplasies myéloïdes avec des prédispositions génétiques</b>	

*LAM : Leucémie aiguë myéloïde, LA : Leucémie aiguë.v : Variable. Arber DA et al. Blood 2016; 127: 2391–2405.*

## Annexe 8

### Classification de l'organisation mondiale de santé (OMS 2016) des néoplasies myéloïdes avec des prédispositions génétiques<sup>39</sup>.

<b>Néoplasie myéloïdes avec prédisposition familiale sans antécédent hématologique ou autres dysfonction organique</b>
LAM avec mutation germinale CEBPA
Néoplasie myéloïde avec mutation germinale DDX41
<b>Néoplasie myéloïdes avec prédisposition familiale avec antécédent des désordres plaquettaire</b>
Néoplasie myéloïde avec mutation germinale RUNX1
Néoplasie myéloïde avec mutation germinale ANKRD26
Néoplasie myéloïde avec mutation germinale ETV6
<b>Néoplasie myéloïdes avec prédisposition familiale avec d'autres dysfonctions organiques</b>
Néoplasie myéloïde avec mutation germinale GATA2
Néoplasie myéloïde associée à un désordre biologique des télomères
Leucémie myélo-monocytaire juvénile associée à une neurofibromatose, un syndrome de Noonan ou syndrome de Noonan like
Néoplasie myéloïde associée à un syndrome d'insuffisance médullaire

*LAM* : Leucémie aiguë myéloïde. Arber DA et al. *Blood* 2016; 127: 2391–2405.

## Annexe 9

### Différents systèmes de classification cytogénétique pour définir les groupes pronostiques dans les LAM<sup>112</sup>.

Groupes pronostiques	MRC	SWOG/ECOG	CALGB <sup>a</sup>	GIMEMA/AML 10	GERMAN AMLCG
<b>Favorable</b>	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16; 16)	t(8;21), t(8;21) sans del (9q) ou caryotype complexe, inv(16)/t(16;16)/del(16q)	t(15;17), inv(16)/t(16;16), del(9q)	t(15;17), t(8;21), inv(16)/t(16;16)	t(8;21), inv(16)/t(16; 16)
<b>Intermédiaire</b>	Normal Del (7q) +8, del(9q), anomalie (11 q23), +21, +22	Normal -Y, +6, +8, del(12p)	Normal -Y, del(5q), del(7q), t(9;11), +11, del(11q), anomalie (1 2p), +13, del,(20q), +21	Normal -Y	Normal Caryotype non complexe
<b>Défavorable</b>	anomalies 3q, -5/del (5q), -7, ≥5 anomalies	Anomalies (3q), 5/del(5q),t(6;9), 7/del(7q), t(9;22), les anomalies(9q), (11q), (17p), (20q), (21q), ≥ 3anomalies	inv(3)t(3;3 ), t(6;9), t(6;11), -7, +8 isolé ou avec une autre anomalie cytogénétique, t(11;19), ≥3aberrations	Atres anomalies	inv(3)/t(3;3), -5/del(5q), -7/del (7q), anomalies (11q23), del(12p), anomalie(17p)

**CALGB:** Cancer and Leukemia Group B; **GERMAN AMLCG:** German AML Cooperative Group; **GIMEMA/AML10:** Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; **MRC:** Medical Research Council; **SWOG/ECOG:** Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group. <sup>a</sup> Patients avec t (15;17) ou t (9;22) ne sont pas inclus dans cette analyse. Byrd JC et al. Blood 2002; 100: 4325-4336.

## Annexe 10

### Posologie et spectre d'activité des médicaments anti infectieux

Médicament	Classe thérapeutiques	Posologie	Spectre d'action	Commentaires
<b>Tromethoprim/ Sulfamethoxasole</b>	Antibiotique	Prophylaxie : 1 comprimé par jour 3 fois par semaine. Curatif : 15mg/kg	Actif contre <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Les manifestations cutanées ou hématologiques imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement.
<b>Vancomycine</b>	Antibiotique	15 mg/kg toutes les 12 heures. <i>Clostridium difficile</i> : 125 me <i>per os</i> toute les 6 heures	Actif contre les bactéries Gram positif.	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine. Néphrotoxicité et ototoxicité.
<b>Cefipime</b>	Antibiotique	2 g IV toutes les 8 heures.	Bactéries Gram positif et négatif. Faible activité contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Absence d'activité contre <i>Enterococcus spp</i> (Bactérie anaérobie).	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine.

Médicament	Classe thérapeutiques	Posologie	Spectre d'action	Commentaires
<b>Céftazidime</b>	Antibiotique	2 g IV toutes les 8 heures	Bonne activité contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , les entérobactéries. Faible activité contre les bactéries à Gram positif. Absence d'activité contre <i>Enterococcus spp</i> (Bactérie anaérobie).	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine. Une positivité du test de Coombs a été observée au cours du traitement par les céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par la ceftazidime
<b>Piperacelline</b>	Antibiotique	4,5 g IV toutes les 6 heures	Bonne activité contre les bactéries Gram négatif. Bonne activité contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et les entérobactéries. Faible activité contre les germes anéorobiques.	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine. Il fausse positivement le test de Galactomannan.

Médicament	Classe thérapeutiques	Posologie	Spectre d'action	Commentaire
<b>Métronidazole</b>	Antibiotique	500 mg perfusion toutes les 6 heures. 500 mg <i>per os</i> toutes les 6 à 8 heures.	Actif contre les germes anaérobiques.	
<b>Fluconazole</b>	Antifongique	400 mg <i>per os</i> ou injectable	Actif contre les <i>Candida</i> , coccidioidomycosis, <i>Candida neoformans</i> .	
<b>Caspofugin</b>	Antifongique	70 mg IV une dose, puis 50 mg par jours (35 mg par jours en cas d'une atteinte hépatique modéré). 70 mg IV par jours dans le traitement des Aspergilloses réfractaires	Actif contre les <i>Candida</i> et <i>Asperigelus sp.</i>	Bien toléré. L'efficacité dans les candidoses a été comparée par rapport au Fluconazole.
<b>Voriconazole</b>	Antifongique	6 mg/kg IV toutes les 12 heures deux doses, puis 4 mg/kg toutes les 12 heures ou 200 mg <i>per os</i> toute les 12 heures.	Actif contre les <i>Candida</i> et <i>Asperigelus sp.</i> Actif contre <i>C. neoformans</i> . Traitement standard des infections aspergillaires invasives. Faible activité contre les Zygomycetes	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine. Risque de trouble métabolique, carcinome à cellules squameuse et hyperphosphatémie.

Médicament	Classe thérapeutiques	Posologie	Spectre d'action	Commentaire
<b>Posaconazole</b>	Antifongique	300 mg <i>per os</i> ou IV deux fois par jour une dose, puis 300 mg par jour. 200 mg par jour en solution buvable	Actif contre candida, <i>Aspergillus sp</i> , <i>C. neoformans</i> et Certains zygomycètes	Les inhibiteurs de la pompe de proton augmentent la concentration plasmatique de Posaconazole oral Très peu d'étude sur son efficacité comme un traitement curatif des infections fongiques invasives. La forme liquidienne est administrée au milieu des repas ou avec des suppléments nutritionnels ou avec des boissons gazeuses acidifiées.
<b>Aciclovir</b>	Antiviral	Prophylaxie : 400 à 800 mg/j. Curatif : 5 mg/kg en intraveineuse toutes les 8 heures pendant 7 à 10 jours	HSV et VZV	la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine. Hydratation pour éviter les cristaux rénale

*HSV : Herpes simplex virus, VZV : Varicella zoster virus. IV : Intraveineuse.*

## Annexe 11

### Les médicaments du protocole d'induction des LAM (3 +7)

Médicament	Présentation	Posologie	Effets secondaires	Commentaires
<b>Aracytine</b>	solution injectable ou pour perfusion : ampoule de 100 mg, 500 mg, 1g et 2 g	100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue pendant 7 jours	Toxicité hématologique, troubles cérébraux et cérébelleux (fortes doses), Conjonctivite hémorragique réversible, Dysphagie, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée.	Collyre à base corticoïde en cas de fortes doses
<b>Rubidmycine</b>	Solution pour perfusion : ampoule de 10 mg, 20 mg et 50 mg	45 mg/m <sup>2</sup> , 60 mg/m <sup>2</sup> , 90 mg/m <sup>2</sup> . Perfusion de 30min Pendant 3 jours	Toxicité hématologique, nausées et vomissements, extravasation avec risque de nécrose, cardiomyopathie pouvant évoluer vers la défaillance cardiaque congestive.	Une surveillance hématologique et cardiaque. Les dose cumulative tolérée 600mg/m <sup>2</sup>
<b>Adriamycine</b>	Solution pour perfusion : ampoule de 10 mg et 50 mg	30 mg/m <sup>2</sup> . Perfusion de 30 min pendant 3 jours.	Toxicité hématologique, nausées et vomissements, extravasation avec risque de nécrose, cardiomyopathie pouvant évoluer vers la défaillance cardiaque congestive.	Une surveillance hématologique et cardiaque. Les doses cumulative tolérée 550 mg/m <sup>2</sup>

## Annexe 12

### FICHE TECHNIQUE : Influence des facteurs pronostiques sur la réponse après une chimiothérapie d'induction dans les leucémies aiguës myéloïdes *de novo* chez les sujets jeunes en dehors des leucémies aiguës promyélocytaires.

#### CARACTERISTIQUES GENERALES

NOM .....

PRENOM .....

AGE 1\_\_1\_1

SEXE HOMME 1\_\_1 FEMME 1\_\_1

PROFESSION .....

ADRESSE (W) .....

STRUCTURE .....

HOSPITAIRE

TABAC 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

ATCD .....

PRISE DE  
MEDICAMENTS 1\_\_1 oui 1\_\_1 non Si oui : .....

DATE DE DEBUT DES TROUBLES 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

DATE DE DIAGNOSTIC 1\_\_1\_\_11\_\_1\_\_1 1\_\_1\_\_1\_\_1\_\_1

CIRCONSTANCES DE

DECOUVERTE Sd anémique 1\_\_1 Sd infectieux 1\_\_1

Sd hémorragique 1\_\_1 ADP 1\_\_1

SPMG 1\_\_1 HPMG 1\_\_1

Autres 1\_\_1

SI AUTRES MANIFESTATIONS .....

#### EXAMEN CLINIQUE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC



## CYTOMETRIE DE FLUX

CD 34	1__1 Positif 1__1 Négatif
CD 117	1__1 Positif 1__1 Négatif
CD 11c	1__1 Positif 1__1 Négatif
CD13	1__1 Positif 1__1 Négatif
CD33	1__1 Positif 1__1 Négatif
MPO	1__1 Positif 1__1 Négatif
MARQUEUR ABERRANT	

## BILAN BIOCHIMIQUE

NA <sup>+</sup>	1__1__1__1 1__1
K <sup>+</sup>	1__1__1.1__1
TGO	1__1__1__1
TGP	1__1__1__1
BILURIBINE TOTALE	1__1__1__1
BILURIBINE DIRECTE	1__1__1__1
ALBUMINE	1__1__1__1
PROTIDES TOTAUX	1__1__1__1
GLYCEMIE	1__11__1__1
UREE	1__1,1__1__1
CREATININE	1__1__1,1__1
CLEARANCE DE LA CREATININE	1__1__1__1
ACID URIQUE	1__1__1__1

TP

TCA

FIBRINOGENE

D-DIMERE

COMPLEXE SOLUBLE

HIV  Positive  Négative

HCV  Positive  Négative

HbS  Positive  Négative

LDH

ECHOCARDIOGRAPHIE (FE)

**CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION (3 j DE RUBIDOMUCINE et 7 j D'ARACYTINE)**

DATE DE DEBUT

INFECTION  oui  non

ANTIBIOTHERAPIE  oui  non

HEMORRAGIE  oui  non

**EVALUATION DU TRAITEMENT D'INDUCTION**

DATE D'EVALUATION

EVALUATION  
 RC  RP  ECHEC   
 DECES TOXIQUE   
 DECES LIE A LA MALADIE

RECHUTE  oui  non

DATE DE RECHUTE

DECES  oui  non Si Oui, La  
 cause de décès : .....

DATE DE DECES

DATE DES DERNIERES NOUVELLES

## Annexe 13

### Antibiothérapie additionnelle au traitement empirique adaptée selon les signes cliniques<sup>274</sup>.

Site	Signe	Évaluation	Germe cible	Traitement
La bouche	• Ulcération nécrotique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prélèvement bactériologique</li> <li>• Biopsie de la lésion (leucémie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Germes anaérobies</li> <li>• HSV</li> <li>• Candidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métronidazole</li> <li>• Aciclovir</li> <li>• Fluconazole, Caspofugin, Voriconazole</li> </ul>
	• Muguet		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazole, Caspofugin, Voriconazole</li> </ul>
	• Lésions vésiculaires		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir</li> </ul>
Œsophage	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brulure retro sternale</li> <li>• Dysphagie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopie si résistance au traitement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSV</li> <li>• Candidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir</li> <li>• Fluconazole, Caspofugin, Voriconazole</li> </ul>
Sinus nasal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensibilité des sinus</li> <li>• Cellulite périorbitaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scanner des sinus</li> <li>• Évaluation ophtalmique</li> <li>• Biopsie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cocci gram positif</li> <li>• Aspergillose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycine si cellulite</li> <li>• Voriconazole, Caspofugin</li> </ul>
Abdomen	• Douleur abdominale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Échographie ou scanner</li> <li>• Bilan hépatique, Lipase, Amylase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> <li>• Germes anaérobies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycine oral et Ou Métronidazole</li> </ul>
	• Douleur péri rectale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspection de la zone péri rectale</li> <li>• Échographie abdominale et pelvienne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Germes anaérobies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soins locaux</li> <li>• Métronidazole</li> </ul>
	• Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Copro parasitologie des selles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clostridium difficile</li> <li>• Parasitose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycine oral et Ou Métronidazole</li> </ul>

Site	Signe	Évaluation	Germe cible	Traitement
Voie urinaire	• Signes urinaires	• ECBU des urines		• Adapté en fonction de germe identifié
Poumon	• Infiltration pulmonaire	• Hémoculture • Scanner thoracique • Biopsie si possible		• Azithromycine ou Fluoroquinolone • Voriconazole, Caspofungin • Bactrim si suspicion de <i>pneumocystis jirovicii</i> • Vancomycine si suspicion de bactéries gram-positif
Peau	• Cellulite ou infection cutanée	• Aspiration ou biopsie	• Gram positif	• Vancomycine
	• Lésions vésiculaires		• HSV	• Aciclovir
	• Papules disséminées	• Biopsie	• Gram-positif • Mycose • Virus	• Vancomycine • Fluconazole, Caspofungin • Aciclovir
Voie veineuse	• Inflammation de site	• Écouvillon de site pour culture • Hémoculture		• Ajouter la Vancomycine si résistance au traitement empirique après 48 heures
	Infection de tunnel ou phlébite septique	• Hémoculture Culture sur le cathéter	Gram positif	• Ablation de cathéter Vancomycine
Système nerveux	• Signes neurologique	• Ponction lombaire • Scanner voir IRM • Consultation neurologique		• Traitement empirique Si suspicion de méningite, on ajoute la vancomycine et l'ampicilline Si encéphalite : Aciclovir

*ECBU : Examen cyto bactériologique des urines. HSV : Herpès simplex viru. IRM : imagerie par résonance magnétique. Robert Baden L, NCCN Guidelines Version 2. 2016.*

## Annexe 14

### Antibioprophylaxie à adopter dans les LAM<sup>273, 274</sup>.

Prophylaxie des infections		Médicaments	Posologie	Grade de recommandation
Bactériennes		Ciprofloxacine <i>PO</i>	500 mg deux fois par jour	IB
Fongiques		Posaconazole <i>PO*</i>	200 mg trois fois par jour	IA
		Fluconazole <i>PO</i>	400 mg par jour	IIB
Virales (HSV)	Séronégative	Acyclovir <i>PO</i>	200mg trois fois par jour	IIIC
	Séropositive	Acyclovir <i>PO</i>	200mg trois fois par jour	IA

*PO* : Per OS. **HSV** : Herpès simplex virus. \*Posaconazole inhibiteur le cytochrome p450 hépatique plus que le Fluconazole et peut réduire le métabolisme des drogues de chimiothérapie. **I** : essais comparatifs randomisés de forte puissance, méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. **II** : essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes. **III** : études cas-témoins. **A** : Preuve scientifique établie. **B** : Présomption scientifique. **C** : Faible niveau de preuve scientifique. Freifeld AG CID 2011;52<sup>273</sup>. Robert Baden L, NCCN Guidelines Version 2. 2016<sup>274</sup>.



# **Références bibliographiques**

## **Bibliographie :**

1. M Benakli et al Approche épidémiologique des leucémies aiguës myéloïdes en Algérie Revue Algérienne d'Hématologie N° 00, Mars 2009.
2. Gunnar Juliusson, Petar Antunovic, Åsa Derolf et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009 ; 113:4179-4187.
3. Baer MR, Greer JP. Acute myeloid leukemia in adults. Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition. 2009. 1844- 1890.
4. Boggs DR, Wintrobs MM, Cartwright GE. The acute leukemias : Analysis of 322 cases and review of littérature. Medecine. 1962. 41 : 163- 225.
5. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute non lymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. J Clin Oncol. 1987 ; 5(9) :1364-72.
6. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2006; 47(7):1245-1252.
7. Valcarcel D, Montesinos P, Sanchez-Ortega I et al. A Scoring System to Predict the Risk of Death During Induction With Anthracycline Plus Cytarabine-Based Chemotherapy in Patients With De Novo Acute Myeloid Leukemia. Cancer 2012 ; 118:410–417.
8. Savic A, Kvrjic V, Rajic N. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. Leuk Res 2012; 36: 479– 482.

9. Fruchart C, Lenormand B, Bastard C, et al. Correlation between CD34 expression and chromosomal abnormalities but not clinical outcome in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 1996 ; 53(3) :175-980.
10. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, et al. Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1999; 94(3):1086-1099.
11. Löwenberg B, Griffin JD, Tallman MS. Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003; 82-101.
12. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet*. 2006 ; 368(9550):1894-1907.
13. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t (8; 21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood*. 2002; 99(10):3517-3523.
14. Kansal R. Acute myeloid leukemia in the era of precision medicine : recent advances in diagnostic classification and risk stratification. *Cancer Biol Med* 2016 ; 13 : 41- 54.
15. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 107(9):3481-3485.
16. Ventura GJ, Hester JP, Smith TL, Keating MJ. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis : risk factors for early mortality in induction. *Am J Hematol*. 1988 ; 27:34-37.
17. Bhatnagar F, Das-Gupta E, Smith C, et al. The incidence of and mortality from leukaemias in the UK: a general population-based study. *BMC Cancer* 2009; 9:252.
18. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107(9): 2099–107.

19. SEER cancer statistics review, 1975–2011. National Cancer Institute, Bethesda. <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2011/>
20. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2002; 32(2):50–8.
21. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood* 2007; 109(2): 431–48.
22. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC; 2008.
23. Ley TJ, Mardis ER, Ding L, et al. DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* 2008; 456:66–72.
24. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med* 2009; 361(11): 1058–66.
25. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, et al. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(31): 12950–5.
26. Kampen KR: The discovery and early understanding of leukemia. *Leuk Res* 2012; 36:6-13.
27. Piller G: Leukaemia: A brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol* 2001; 112: 282-292.
28. Friedreich N: A new case of leukemia [in German]. *Virchows Arch Pathol Anat* 1857; 12: 37- 58.
29. Freireich EJ: The history of leukemia therapy: A personal journey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012; 12: 386-392.

- 30.** Cutler EG, Bradford EH: Action of iron, cod liver oil, and arsenic on the globular richness of the blood. *Am J Med Sci* 1970; 75:74-84.
- 31.** Minot GR, Buckman TE and Isaacs R: Chronic myelogenous leukemia, age, incidence, duration and benefit derived from irradiation. *JAMA* 1924; 82: 1489-1494.
- 32.** Farber S, Diamond LK: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948; 238: 787-793.
- 33.** Frei E, Holland JF, Schneiderman MA, et al: A comparative study of two regimens of combination chemotherapy in acute leukemia. *Blood* 1958; 13: 1126-1148.
- 34.** Frei E, Karon M, Levin RH, et al: The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965; 26: 642-656.
- 35.** Ferrara F: New agents for acute myeloid leukemia: Is it time for targeted therapies? *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21: 179-189.
- 36.** Emil J, Peter H, David P. The Leukemias: A Half-Century of Discovery. *J Clin Oncol.* 2014, 32 (31): 3463-3469.
- 37.** 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; 33:451-458.
- 38.** Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3849.
- 39.** Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ; 127: 2391–2405.

- 40.** Yates JW, Wallace HJ Jr, Ellison RR, et al : Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973 57:485-488.
- 41.** Berman E, Heller G, Santorsa J, et al: Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1991; 77: 1666-1674.
- 42.** Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, et al: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-319.
- 43.** Wang J, Yang YG, Zhou M, et al: Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin cytarabine with daunorubicin cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One* 2013; 8: e60699.
- 44.** Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
- 45.** Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med*; 1979; 301:597-599.
- 46.** Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009; 301:2349-2361.
- 47.** Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 80 - 97.
- 48.** Ley TJ, Ding L, Walter MJ, McLellan MD, Lamprecht T, Larson DE et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2424 - 2433.

- 49.** Yan XJ, Xu J, Gu ZH, Pan CM, Lu G, Shen Y et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DNA methyltransferase gene DNMT3A in acute monocytic leukemia. *Nat Genet* 2011; 43: 309 – 315
- 50.** Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, James C, Trannoy S, Masse A et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med* 2009; 360: 2289 - 2301.
- 51.** Ernst T, Chase AJ, Score J, Hidalgo-Curtis CE, Bryant C, Jones AV et al. Inactivating mutations of the histone methyltransferase gene EZH2 in myeloid disorders. *Nat Genet* 2010; 42: 722 - 726.
- 52.** Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell* 2010; 18: 553 - 567.
- 53.** Greaves M. Darwin and evolutionary tales in leukemia. The Ham-Wasserman Lecture. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 3-12.
- 54.** Weissman I. Stem cell research: paths to cancer therapies and regenerative medicine. *JAMA* 2005; 294: 1359 - 1366.
- 55.** Miyamoto T, Weissman IL, Akashi K. AML1/ETO-expressing nonleukemic stem cells in acute myelogenous leukemia with 8; 21 chromosomal translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7521 -7526.
- 56.** Abrahamsson AE, Geron I, Gotlib J, Dao KH, Barroga CF, Newton IG et al. Glycogen synthase kinase 3beta missplicing contributes to leukemia stem cell generation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 3925 - 3929.
- 57.** Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast crisis CML. *N Engl J Med* 2004; 351: 657 - 667.

- 58.** Cloos J, Goemans BF, Hess CJ, van Oostveen JW, Waisfisz Q, Corthals S et al. Stability and prognostic influence of FLT3 mutations in paired initial and relapsed AML samples. *Leukemia* 2006; 20: 1217 - 1220.
- 59.** Mullighan CG, Phillips LA, Su X, Ma J, Miller CB, Shurtleff SA et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2008; 322: 1377-1380.
- 60.** Kuster L, Grausenburger R, Fuka G, Kaindl U, Krapf G, Inthal A et al. ETV6/RUNX1-positive relapses evolve from an ancestral clone and frequently acquire deletions of genes implicated in glucocorticoid signaling. *Blood* 2011; 117: 2658 - 2667.
- 61.** van Delft FW, Horsley S, Colman S, Anderson K, Bateman C, Kempinski H et al. Clonal origins of relapse in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 117: 6247 - 6254.
- 62.** Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, Cai X, Stocco G, Crews K et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112: 4178- 4183.
- 63.** Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of French, American, British cooperative group. *Annals of Internal Medicine*, 1985, 103 : 626 ; 629.
- 64.** Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France : IARC Press ; 2001.
- 65.** Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010; 115(3): 453-474.

- 66.** Richard L. Bakst, Martin S. Tallman et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118(14):3785-3793
- 67.** Khalidi HS, Medeiros LJ, Chang KL, et al. The immunophenotype of adult acute myeloid leukemia: High frequency of lymphoid antigen expression and comparison of immunophenotype, French-American-British classification, and karyotypic abnormalities. *American Journal of Clinical Pathology* 1998; 109: 211–20.
- 68.** De Labarthe A, Pautas C, Thomas X, et al. Allogeneic stem cell transplantation in second rather than first complete remission in selected patients with good-risk acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(8): 767–73.
- 69.** Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1909–18.
- 70.** Golomb HM, Rowley JD, Vardiman JW, et al. ‘Microgranular’ acute promyelocytic leukemia: a distinct clinical, ultrastructural, and cytogenetic entity. *Blood* 1980; 55(2):253–9.
- 71.** McKenna RW, Parkin J, Bloomfield CD, et al. Acute promyelocytic leukaemia: a study of 39 cases with identification of a hyperbasophilic microgranular variant. *Br J Haematol* 1982; 50:201–14.
- 72.** Neame PB, Soamboonsrup P, Leber B, et al. Morphology of acute promyelocytic leukemia with cytogenetic or molecular evidence for the diagnosis: characterization of additional microgranular variants. *American Journal of Hematology* 1997; 6: 131- 42.
- 73.** Garand R, Duchayne E, Blanchard D, et al. Minimally differentiated erythroleukaemia (AML M6 ‘variant’): a rare subset of AML distinct from AML M6. *Br J Haematol.* 1995; 90: 868–75.
- 74.** Eguchi M, Ozawa T, Sakakibara H, et al. Ultrastructural and ultracytochemical differences between megakaryoblastic leukemia in children and adults. Analysis of 49 patients. *Cancer* 1992; 70(2): 451–8.

- 75.** Zipursky A, Christensen H, De Harven E. Ultrastructural studies of the megakaryoblastic leukemias of Down syndrome. *Leuk Lymphoma* 1995; 18(3–4):341–7.
- 76.** Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; 24(24):3904–11.
- 77.** Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETOpositive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood* 2006; 107(5):1791-1799.
- 78.** Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood* 2006; 107(9):3463-3468.
- 79.** Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006; 106(5):1090-1098.
- 80.** Hoyle CF, de Bastos M, Wheatley K, et al. AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9th AML trial. *Br J Haematol* 1989; 72(1):45-53.
- 81.** Kayser S, Dohner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood* 2011; 117(7):2137-2145.
- 82.** Chang H, Brandwein J, Yi QL, Chun K, Patterson B, Brien B. Extramedullary infiltrates of AML are associated with CD56 expression, 11q23 abnormalities and inferior clinical outcome. *Leuk Res* 2004; 28(10):1007-1011.
- 83.** Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002; 100(13):4372-4380.

- 84.** Park S, Picard F, Dreyfus F. Erythroleukemia : a need for a new definition. *Leukemia* 2002; 16(8):1399-1401.
- 85.** Haferlach T, Schoch C, Loffler H, et al. Morphologic dysplasia in *de novo* acute myeloid leukemia (AML) is related to unfavorable cytogenetics but has no independent prognostic relevance under the conditions of intensive induction therapy: results of a multiparameter analysis from the German AML Cooperative Group studies. *J Clin Oncol* 2003; 21(2):256-265.
- 86.** Amadori S, Venditti A, Del Poeta G, et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0): a distinct clinico-biologic entity with poor prognosis. *Ann Hematol* 1996; 72(4):208-215.
- 87.** Colita A, Belhabri A, Chelghoum Y, Charrin C, Fiere D, Thomas X. Prognostic factors and treatment effects on survival in acute myeloid leukemia of M6 subtype: a retrospective study of 54 cases. *Ann Oncol* 2001; 12(4):451-455.
- 88.** Tallman MS, Neuberg D, Bennett JM, et al. Acute megakaryocytic leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Blood* 2000; 96(7): 2405-2411.
- 89.** Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood* 2006; 107(3):880-884.
- 90.** Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood* 2002; 99(12):4326-4335.
- 91.** Lee EJ, Yang J, Leavitt RD, et al. The significance of CD34 and TdT determinations in patients with untreated *de novo* acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1992; 6(11):1203-1209.
- 92.** de Nully Brown P, Jurlander J, Pedersen-Bjergaard J, Victor MA, Geisler CH. The prognostic significance of chromosomal analysis and immunophenotyping in 117 patients with *de novo* acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 1997; 21(10):985-995

- 93.** Lamy T, Goasguen JE, Mordelet E, et al. P-glycoprotein (P-170) and CD34 expression in adult acute myeloid leukemia (AML). *Leukemia* 1994; 8(11):1879-1883.
- 94.** Porwit-MacDonald A, Janossy G, Ivory K, et al. Leukemia-associated changes identified by quantitative flow cytometry. IV. CD34 overexpression in acute myelogenous leukemia M2 with t (8; 21). *Blood* 1996; 87(3):1162-1169.
- 95.** Adriaansen HJ, Boekhorst PA, Hagemeyer AM, van der Schoot CE, Delwel HR and van Dongen JJ. Acute myeloid leukemia M4 with bone marrow eosinophilia (M4Eo) and inv(16)(p13q22) exhibits a specific immunophenotype with CD2 expression. *Blood* 1993; 81(11):3043-3051.
- 96.** Chang H, Salma F, Yi QL, Patterson B, Brien B, Minden MD. Prognostic relevance of immunophenotyping in 379 patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2004; 28(1):43-48.
- 97.** Del Poeta G, Stasi R, Venditti A, et al. Prognostic value of cell marker analysis in *de novo* acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1994; 8(3):388-394.
- 98.** Baer MR, Stewart CC, Lawrence D, et al. Expression of the neural cell adhesion molecule CD56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood* 1997;90(4): 1643-1648.
- 99.** Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96(12):3948-3952.
- 100.** Kern W, Voskova D, Schoch C, Hiddemann W, Schnittger S, Haferlach T. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 104(10):3078-3085.

- 101.** Feller N, van der Pol MA, van Stijn A, et al. MRD parameters using immunophenotypic detection methods are highly reliable in predicting survival in acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2004; 18(8):1380-1390.
- 102.** Van der Kolk DM, de Vries EG, van Putten WJ, et al. P-glycoprotein and multidrug resistance protein activities in relation to treatment outcome in acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2000; 6(8):3205-3214.
- 103.** List AF. Role of multidrug resistance and its pharmacological modulation in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996; 10(6):937-942.
- 104.** Murren JR. Modulating multidrug resistance: can we target this therapy? *Clin Cancer Res* 2002; 8(3):633-635.
- 105.** Naito K, Takeshita A, Shigeno K, et al. Calicheamicin-conjugated humanized anti-CD33 monoclonal antibody (gemtuzumabzogamicin, CMA-676) shows cytotoxic effect on CD33-positive leukemia cell lines, but is inactive on P-glycoprotein-expressing sublines. *Leukemia* 2000; 14(8):1436-1443.
- 106.** Marzac C, Teyssandier I, Calendini O, et al. Flt3 internal tandem duplication and P-glycoprotein functionality in 171 patients with acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2006; 12(23):7018-7024.
- 107.** van den Heuvel-Eibrink MM, Wiemer EA, de Boevere MJ, et al. MDR1 gene-related clonal selection and P-glycoprotein function and expression in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2001; 97(11): 3605-3611.
- 108.** Schaich M, Soucek S, Thiede C, Ehniger G, Illmer T. MDR1 and MRP1 gene expression are independent predictors for treatment outcome in adult acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2005; 128(3):324-332.
- 109.** Legrand O, Simonin G, Beauchamp-Nicoud A, Zittoun R, Marie JP. Simultaneous activity of MRP1 and Pgp is correlated with in vitro resistance to daunorubicin and within vivo resistance in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94(3):1046-1056.

- 110.** Benderra Z, Faussat AM, Sayada L, et al. MRP3, BCRP, and P-glycoprotein activities are prognostic factors in adult acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11(21) :7764-7772.
- 111.** Filipits M, Pohl G, Stranzl T, et al. Expression of the lung resistance protein predicts poor outcome in *de novo* acute myeloid leukemia. *Blood* 1998; 91(5):1508-1513.
- 112.** Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Retreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100(13):4325–36.
- 113.** Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96(13):4075-4083.
- 114.** Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood* 2006; 108(10):3280-3288.
- 115.** Grimwade D, Walker H, Harrison G, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98(5): 1312-1320.
- 116.** Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood* 2006; 108(1):63-73.
- 117.** Van der Holt B, Breems DA, BernaBeverloo H, et al. Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express

adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial. *Br J Haematol* 2007; 136 (1):96-105.

**118.** O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10 (8):984-1021.

**119.** Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17(12):3767-3775.

**120.** Byrd JC, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv (16) (p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol* 2004;22(6): 1087-1094.

**121.** Mrozek K, Heinonen K, Lawrence D, et al. Adult patients with *de novo* acute myeloid leukemia and t (9; 11)(p22; q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 1997;90(11):4532–8.

**122.** Marcucci G, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Abnormal cytogenetics at date of morphologic complete remission predicts short overall and disease-free survival, and higher relapse rate in adult acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B study 8461. *J Clin Oncol* 2004; 22(12): 2410-2418.

**123.** Fung HC, Stein A, Slovak M ; et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9(12):766-771.

**124.** Chalandon Y, Barnett MJ, Horsman DE, et al. Influence of cytogenetic abnormalities on outcome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8(8): 435-443.

- 125.** Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, et al. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. *Blood* ; 2007;110:409-417.
- 126.** Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res* 2005; 11(4):1416-1424.
- 127.** Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992; 10(7): 1103-1111.
- 128.** Mandelli F, Petti MC, Ardia A, et al. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia: a multicentric study from the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Eur J Cancer* 1991; 27(6):750-755.
- 129.** Berman E, Arlin ZA, Gaynor J, et al. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia*. 1989; 3(2):115-121.
- 130.** Arlin Z, Case DC Jr, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia*. 1990; 4(3):177-183.
- 131.** Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361(13):1249-1259.
- 132.** Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118(14):3832-3841.
- 133.** Wei Li, Xiaoyuan Gong, Mingyuan Sun, et al. High-Dose Cytarabine in Acute Myeloid Leukemia Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9 (10); e110153.

- 134.** Roelof Willemze, Stefan Suci, Giovanna Meloni, et al. High-Dose Cytarabine in Induction Treatment Improves the Outcome of Adult Patients Younger Than Age 46 Years With Acute Myeloid Leukemia: Results of the EORTC-GIMEMA AML-12 Trial. *J Clin Oncol* 2014; 32(3):219-228.
- 135.** Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*.1990; 75(1):27-32.
- 136.** Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH, et al. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10).*Blood*. 1997; 89(7):2311-2318.
- 137.** Estey EH, Thall PF, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ARAC, fludarabine+ ARAC, and topotecan + ARAC based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*. 2001; 98(13):3575-3583.
- 138.** Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P, et al. The value of fludarabine in addition to ARAC and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients.*Blood*. 2004; 103(8):2908-2913.
- 139.** Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JIO, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood*. 2006; 107(12):4614-4622.
- 140.** List AF, Kopecky KJ, Willman CL, et al. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 2001; 98(12):3212-3220.
- 141.** Estey EH. Growth factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* .2001; 14(1):175-187.

- 142.** Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 349(8):743-752.
- 143.** Büchner T, Berdel WE, Hiddemann W. Priming with granulocyte colony stimulating factor relation to high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia [comment]. *N Engl J Med.* 2004; 350(21): 2215-2216.
- 144.** Cassileth PA, Begg CB, Bennett JM, et al. A randomized study of the efficacy of consolidation therapy in adult acute non lymphocytic leukemia. *Blood* 1984; 63(4):843-847.
- 145.** Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res.* 1998; 58(18):4173-4179.
- 146.** Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, et al. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet.*1998; 351(9104):700-708.
- 147.** Moore JO, George SL, Dodge RK, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B study 9222. *Blood.* 2005; 105(9): 3420-3427.
- 148.** Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, et al. Risk adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the German Multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia.* 2003; 17(8): 1521-1528.
- 149.** Breems DA, Löwenberg B. Acute myeloid leukemia and the position of autologous stem cell transplantation. *Semin Hematol.* 2007;44(4):259-266.
- 150.** Suci S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid

leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102(4):1232-1240.

**151.** Peter A, Cassileth, M.D, David P et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-56.

**152.** Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75(3): 555-562.

**153.** Kumar L. Leukemia : management of relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1994; 12(8): 1710-1717.

**154.** McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97(11): 3390-3400.

**155.** Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007; 109(9):3658-3666.

**156.** Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission : a meta-analysis. *Cancer*. 2005; 103(8):1652-1658.

**157.** Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:217-223

**158.** Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JL, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias : “what is the best recipe ?” *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(7): 565-574.

- 159.** Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19(12):2304-2312.
- 160.** Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005; 105(4):1810-1814.
- 161.** Schlenk RF, Benner A, Krauter J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol.* 2004; 15(18):3741-3750.
- 162.** Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t (8; 21) differ from those of patients with inv (16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(24): 5705-5717.
- 163.** Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv (16)/t (16; 16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Inter-group. *Blood.* 2003 ; 102(2):462-469.
- 164.** Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t (8; 21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14(2):187-196.
- 165.** Marcucci G, Metzeler KH, Schwind S, et al. Age-related prognostic impact of different types of DNMT3A mutations in adults with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 742-50.

- 166.** Thol F, Damm F, Lüdeking A, Winschel C, Wagner K, Morgan M, et al. Incidence and prognostic influence of DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29(21):2889-96.
- 167.** Gaidzik VI, Schlenk RF, Paschka P, Stölzle A, Späth D, Kuendgen A, et al. Clinical impact of DNMT3A mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a comprehensive analysis of the AML Study Group (AML5SG). *Blood.* 2013; 121(23):4769-77.
- 168.** Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, Zimmermann AS, Röck J, Paschka P, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol.* 2011; 29(10):1364-72.
- 169.** Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Becker H, Metzeler KH, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. *J Clin Oncol.* 2012; 30(25):3109-18.
- 170.** Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9(10):579-90.
- 171.** Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood.* 2012; 119(9):2114-21.
- 172.** Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* 1998; 92(7):2322-2333.
- 173.** Kern W, Haferlach T, Schoch C, et al. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AM-LCG) 1992 trial. *Blood.* 2003; 101(1):64-70.

- 174.** Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* 1999; 107(1):69-79.
- 175.** Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood.* 1992; 80(4):1090-1093.
- 176.** Schiller G, Feig SA, Territo M, et al. Treatment of advanced acute leukaemia with allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors. *Br J Haematol.* 1994; 88(1):72-78.
- 177.** Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant.* 2000; 26(11):1157-1163.
- 178.** Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29(4):291-295.
- 179.** Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006; 108(3):1092-1099.
- 180.** Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012, 30:2670-2677.
- 181.** Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al : Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010, 28:562-569.

- 182.** Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007, 109:1114-1124.
- 183.** Hassanein M, Atenafu EG, Schuh AC, et al : High-dose cytarabine-based consolidation shows superior results for older AML patients with intermediate risk cytogenetics in first complete remission. *Leuk Res* 2013; 37:556-560.
- 184.** McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al: Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2010; 28:1878-1887.
- 185.** Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol.* 2005; 23(9):1969-1978.
- 186.** Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996; 87(5):1710-1717.
- 187.** Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN, Phillips GL, Herzig GP. High dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1985; 3(7):992-997.
- 188.** Ho AD, Lipp T, Ehninger G, et al. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia an active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol.* 1988; 6(2):213-217.
- 189.** Verdonck LF, Petersen EJ, Lokhorst HM, et al. Donor leukocyte infusions for recurrent hematologic malignancies after allogeneic bone marrow transplantation: impact of infused and residual donor T cells. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22(11):1057-1063.
- 190.** Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute

myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2007; 25(31): 4938-4945.

**191.** Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(8):721-727.

**192.** Lubbert M. DNA methylation inhibitors in the treatment of leukemias, myelodysplastic syndromes and hemoglobinopathies : clinical results and possible mechanisms of action. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 249:135-164.

**193.** Zhu WG, Lakshmanan RR, Beal MD, Otterson GA. DNA methyltransferase inhibition enhances apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors. *Cancer Res* 2001; 61(4):1327-1333.

**194.** Stone RM, DeAngelo DJ, Klimek V, et al. Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood* 2005; 105(1):54-60.

**195.** Levis M, Ravandi F, Wang ES, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* 2011; 117(12):3294-3301.

**196.** Zhang W, Konopleva M, Shi YX, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(3):184-198.

**197.** Fiedler W, Serve H, Dohner H, et al. A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood* 2005; 105(3):986-993.

**198.** De Angelo DJ, Stone RM, Heaney ML, et al. Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Blood* 2006; 108(12):3674-3681.

- 199.** Piloto O, Wright M, Brown P, Kim KT, Levis M, Small D. Prolonged exposure to FLT3 inhibitors leads to resistance via activation of parallel signaling pathways. *Blood* 2007; 109(4):1643-1652.
- 200.** Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001; 97(11):3574-3580.
- 201.** Bross PF, Beitz J, Chen G, et al. Approval summary: gemtuzumab ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2001;7(6):1490-1496.
- 202.** Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2005; 104(7):1442-1452.
- 203.** Amadori S, Suci S, Stasi R, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as single-agent treatment for frail patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: final results of AML-15B, a phase 2 study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Leukemia Groups. *Leukemia* 2005; 19(10):1768-1773.
- 204.** Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(4):369-377.
- 205.** Brune M, Castaigne S, Catalano J, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. *Blood* 2006; 108(1):88-96.
- 206.** Greiner J, Dohner H, Schmitt M. Cancer vaccines for patients with acute myeloid leukemia definition of leukemia-associated antigens and current clinical protocols targeting these antigens. *Haematologica* 2006; 91(12): 1653-1661.

- 207.** Keilholz U, Letsch A, Busse A, et al. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. *Blood* 2009; 113(26):6541-6548.
- 208.** Van Tendeloo VF, Van de Velde A, Van Driessche A, et al. Induction of complete and molecular remissions in acute myeloid leukemia by Wilms' tumor 1 antigen-targeted dendritic cell vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(31):13824-13829.
- 209.** Giles FJ, Shen Y, Kantarjian HM, et al. Leukapheresis reduces early mortality in patients with acute myeloid leukemia with high cell counts but does not improve long term survival. *Leuk Lymphoma*. 2001;42(1-2):67-73.
- 210.** Bug G, Anargyrou K, Tonn T, et al. Impact of leukapheresis on early death rate in adult acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Transfusion*. 2007; 47(10):1843-1850.
- 211.** Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. *Lancet*. 1986; 2(8518):1236-1241
- 212.** Sanders KE, Ha CS, Cortes-Franco JE, et al. The role of craniospinal irradiation in adults with a central nervous system recurrence of leukemia. *Cancer*. 2004; 100(10):2176-2180.
- 213.** Feliu J, Juarez S, Ordonez A, Garcia-Paredes ML, Gonzalez-Baron M, Montero JM. Acute leukemia and pregnancy. *Cancer* 1988; 61(3):580-584
- 214.** Greenlund LJ, Letendre L, Tefferi A. Acute leukemia during pregnancy : a single institutional experience with 17 cases. *Leuk Lymphoma* 2001; 41(5-6):571-577.
- 215.** Chelghoum Y, Vey N, Raffoux E, et al. Acute leukemia during pregnancy: a report on 37 patients and a review of the literature. *Cancer* 2005; 104(1): 110-117.
- 216.** Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Rev* 2008; 22(5):247-259.

- 217.** Resnik R. Cancer during pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 341(2):120-121.
- 218.** Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008; 26(35):5684-5688.
- 219.** Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol*. 2006; 55(7):809-818.
- 220.** Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007; 25(34):5471-5489.
- 221.** Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348-359.
- 222.** Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-851.
- 223.** Donnelly JP, Maschmeyer G, Daenen S. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia-ciprofloxacin versus cotrimoxazole plus colistin. The EORTC-Gnotobiotic Project Group. *Eur J Cancer* 1992; 28:873-878.
- 224.** Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1988; 84:847-854.
- 225.** Selby PJ, Powles RL, Easton D, et al. The prophylactic role of intravenous and long-term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Cancer* 1989; 59:434-438.
- 226.** Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 103(2):479-485.

- 227.** Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995 ; 9: 1783–1786
- 228.** Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26:2767-78.
- 229.** 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* 2003, 21:4642-4649
- 230.** Bekadja MA, Hamladji RM, Belhani M et al. A population-based study of the epidemiology and clinical features of adults with acute myeloid leukemia in Algeria : report on behalf of the Algerian acute leukemia study group. *Hematol Oncol Stem Cel Ther* 2011 ; 4(4) : 161-166.
- 231.** Hamdi S, Dali M, Benkhoudja FZ. Aspects cliniques et thérapeutiques des leucémies aiguës myéloïdes chez les sujets jeunes  $\leq 60$  ans. *Rev Alg d'Hématol.*N°6-7 .2012, 53- 58.
- 232.** Dali N, Ait Seddik K, Aftisse H et al. Clinical, evolutionary and therapeutic aspects of acute myeloid leukaemias in patients < 60 years (AML 3 excluded). XI<sup>ème</sup> congrés maghrébin d'hématologie 23-24 mai 2014 Agadir, Maroc. 89 (Abstract CA 44).
- 233.** Ben Neji H, Jaber D, Kefi S et al. Treatment outcome of young adult acute myeloblastic leukemia : results of aziza othmana hematology center. XI<sup>ème</sup> congrés maghrébin d'hématologie 23-24 mai 2014 Agadir, Maroc. 25 (Abstract CO 5)
- 234.** American Cancer Society Inc. *Cancer Facts & Figures 2016*. Atlanta GA : American Cancer Society 2016.

- 235.** Jonas Björk, Bertil Johansson, Karin Broberg, et al. Smoking as a risk factor for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia and its relation to cytogenetic findings: A case–control study. *Leuk Res.* 33 (6), 2009, 788–791
- 236.** Sara S, Robert Oum et al. *De Novo* Acute Myeloid Leukemia Risk Factors, A Texas case-control study. *Cancer* 2012 ; 118 : 4589 ; 4596.
- 237.** Kasim K, Levallois P, Gomez M. Lifestyle factors and the risk of adulte leukemia in Canada. *Cancer causes control.* 2005 ; 16 : 489- 500.
- 238.** Jmili NB, Sendi-Senana H, Khelif A et al. Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS. *J. Afr. Cancer* 2010, 2 : 25- 32
- 239.** Dumoucel S, Prieur AM, Mousset G, et al. Quand évoquer une leucémie devant des arthralgies avec hémogramme normal ? *Arch. Pediatr* 2008, 5(5):1018–8
- 240.** Zenhäusern R, Zwicky C, Solenthaler M, et al. Leucémies aiguës de l'adulte. *Forum Med Suisse:* 2003 ; 29–30
- 241.** Nafil H, Tazi I, Faez S et al. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca. *J. Afr. Cancer* 2012, 4:79-83.
- 242.** Al Faleh A, Al-Quozi A, Alaskar A et al. Clinical features and outcome of acute myeloid leukemia, a single institution experience in Saudi Arabia. *Journal of Applied Hematology.* 2015 ; 6(1) : 6-12
- 243.** Robertson MJ, Ritz J. Prognostic significance of the surface antigens expressed by leukemic cells. *Leuk Lymphoma* 1994 ; 13(suppl 1):15–22.
- 244.** Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia : the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10). *Br J Haematol* 1990 ; 76: 340–347.

- 245.** S. Fares, M. Lamchahab, B. Oukkache et al. Marqueurs aberrants au cours des leucémies aiguës myéloblastiques. XI<sup>ème</sup> congrès maghrébin d'hématologie 23-24 mai 2014 Agadir, Maroc. 42 (Abstract CA 2)
- 246.** Ollivier Legrand, Jean-Yves Perrot, Marion Baudard et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia : proposal of a prognostic score. *Blood*. 2000 ; 96:870-877
- 247.** P Montesinos, I Lorenzo, G Martín et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia : identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008. 93(1): 67-74.
- 248.** Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ. Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1984 ; 64:975–980.
- 249.** Preisler H, Davis RB, Kirshner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia : a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 1987 ; 69: 1441–1449.
- 250.** Tricot G, Boogaerts MA, Vlietinck R, et al. The role of intensive remission induction and consolidation therapy in patients with acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 1987 ; 66:37–44
- 251.** Champlin R, Gajewski J, Nimer S, et al. Postremission chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia : improved survival with high-dose cytarabine and daunorubicin consolidation treatment. *J Clin Oncol* 1990 ; 8: 1199–1206.
- 252.** Ashrafi F, Shahnazari R, Samimi MA et al. Results of treatment of acute myeloid leukemia in central part of Iran. *Advanced Biomedical Research*. 2013 : 2 (2) : 1- 5.
- 253.** Chelghoum Y, Danaïla C, Belhabri A et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2002 13: 1621–1627.

- 254.** Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1993 ; 153:469-475.
- 255.** Pasqualetti P, Festuccia V, Acitelli P, et al. Tobacco smoking and risk of haematological malignancies in adults : a case-control study. *Br J Haematol.* 1997 ; 97:659-662.
- 256.** Hendrik JM, de Jonge, Valk PJM et al. Prognostic impact of white blood cell count in intermediate risk acute myeloid leukemia : relevance of mutated NPM1 and FLT3-ITD. *Haematologica* 2011 ; 96(9) :1310-1317.
- 257.** Bacher U. Kern W. Schnittger S et al. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in *de novo* acute myeloid leukemia : a study on 2,235 patients. *Ann Hematol* 2005; 84: 785–791.
- 258.** Amadori S, Venditti A, Del Poeta G, et al. Minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0) : a distinct clinico-biologic entity with poor prognosis. *Ann Hematol* 1996 ; 72:208–215.
- 259.** Gupta V, Minden MD, Yi QL et al. Prognostic significance of trisomy 4 as the sole cytogenetic abnormality in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2003; 27:983–991.
- 260.** Haferlach T, Winkemann M, Loffler H et al. The abnormal eosinophils are part of the leukemic cell population in acute myelomonocytic leukemia with abnormal eosinophils (AML M4Eo) and carry the pericentric inversion 16 : a combination of May–Grunwald–Giemsa staining and fluorescence in situ hybridization. *Blood* 1996 ; 87:2459–2463.
- 261.** Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia : the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10). *Br J Haematol* 1990 ; 76: 340–347.
- 262.** Suarez L, VidrialesMB, Garcia-Larana J, SanzG, MorenoMJ, Lopez A, et al. CD34+ cells from acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and normal bone marrow display different apoptosis and drug resistance-associated phenotypes. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10(22) :7599–606.

- 263.** Hong-Hu Z, Yan-Rong L, Hao J et al. CD34 expression on bone marrow blasts is a novel predictor of poor prognosis independent of FLT3-ITD in acute myeloid leukemia with the NPM1-mutation. *Leuk Res* 2013; 37: 624– 630.
- 264.** Solary E, Casasnovas RO, Campos L, et al. Surface markers in adult acute myeloblastic leukemia : correlation of CD19+, CD34+ and CD14+/DR phenotypes with shorter survival. Groupe d'Etude Immunologique des Leucemies (GEIL). *Leukemia* 1992 ; 6: 393–399.
- 265.** Jensen AW, Hokland M, Jorgensen H, et al. Solitary expression of CD7 among T-cell antigens in acute myeloid leukemia: identification of a group of patients with similar T-cell receptor beta and delta rearrangements and course of disease suggestive of poor prognosis. *Blood* 1991 ; 78:1292–1300.
- 266.** Jae-Yong Kwak, Tian-Ze Ma, Min-Jeong Yoo et al. The comparative analysis of serum proteomes for the discovery of biomarkers for acute myeloid leukemia. *Experimental hematology*. 2004 32 (9) : 836–842.
- 267.** Krim A, yafour N, MA Bekadja et al. Daunorubicine 90 mg/m<sup>2</sup> versus 60 mg/m<sup>2</sup> dans le traitement d'induction des leucémies aiguës myéloblastiques du sujet jeune : expérience du service d'hématologie et de thérapie cellulaire EHU 1<sup>er</sup> Novembre, Oran, Algérie. *Hématologie* 2017 : 23 (supplément 2) : 122-123 (Abstract 07-28).
- 268.** Xueyan Chen, Hu Xie, Brent L et al. Relation of Clinical Response and Minimal Residual Disease and Their Prognostic Impact on Outcome in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2010: 33:1258-1264.
- 269.** Hahn A, Giria S, Yaghmour G et al. Early mortality in acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2015; 39: 505–509.
- 270.** Stalfelt AM, Brodin H, Pettersson S et al. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML) : a study of cause of death, place of death and type of care during the last week of life. *Leuk Res* 2001 ; 25 : 673–680.

- 271.** Walter RB, Othus M, Borthakur G et al. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol* 2011 ; 29:4417-4423.
- 272.** Vardiman JW, Thiele J, Arber DA et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114: 937-51.
- 273.** Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2011:52
- 274.** Robert Baden L, Swaminathan S, Angarone M et al. Prevention and treatment of Cancer related-infections. *NCCN Guidelines Version 2*. 2016.
- 275.** Jan M, and Majeti R. Clonal evolution of acute leukemia genomes. *Oncogene*. 2013; 32, 135 – 140

## Résumé :

### **Influence des facteurs pronostiques sur la réponse après une chimiothérapie d'induction dans les leucémies aiguës myéloïdes de *novo* chez les sujets jeunes en dehors des leucémies aiguës promyélocytaires.**

**Introduction :** Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes hétérogènes du point de vue clinique, biologique, cytogénétique, moléculaire et thérapeutique. Le protocole (3+7) (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine) reste le traitement standard des LAM des sujets jeunes ; il permet d'obtenir entre 60% et 80% de rémissions complètes (RC). Le but de ce travail est d'identifier les facteurs influençant la réponse à une cure d'induction du protocole (3+7) chez les LAM de *novo* des sujets jeunes.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude cohorte pronostique prospective (01/06/2012 au 31/12/2015) multi centrique (EHU d'Oran, CHU d'Oran et CHU de Tlemcen). On a inclus les patients LAM de *novo* âgés entre 15 et 60 ans. Les LAM3 ont été exclus de l'étude.

**Résultats :** Sur les 106 patients exploités dans ce travail, La RC a été obtenue chez 57 patients (53,8%) ; il y a eu plus de RC dans les groupes d'âge [(15- 20 ans), RC : 8 (72,7%),  $p : 0,07$ ], [(21- 30 ans), RC : 17 (60,7%),  $p : 0,08$ ] et [(31-40 ans), RC : 8 (66,7%),  $p : 0,08$ ] par rapport aux patients âgés entre 51 et 60 ans, sans que cette différence soit statistiquement significative. La LAM0 a balancé négativement la réponse au traitement d'induction (OR : 1,84. IC 95% : 1,23-2,58.  $p : 0,05$ ). Quinze patients (14,1%) sont décédés lors du traitement ; chez 7 patients (46,7%) les décès sont dûs à la toxicité du traitement et chez 8 (53,3%), le décès est lié à la maladie. Les infections ont été en cause dans 11 cas (73,3%). L'âge et le PS n'ont pas influé le risque de décès en induction. Un taux de créatinine sérique  $> 11\text{mg/l}$  (OR : 3,6. IC 95% : 1,04- 12,27.  $p : 0,042$ ) et un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/l (OR : 1,11, IC 95% : 1,02- 1,21,  $p : 0,04$ ) ont prédit le risque de décès en induction.

**Conclusion :** A défaut de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, la LAM0 constitue une entité de mauvais pronostic par rapport aux autres formes cytologiques. Comparativement aux données de la littérature, nous avons obtenu un taux de décès plus élevé et dans la majorité des cas, il est secondaire aux complications infectieuses, ce qui nous incite à mettre en place une antibioprophylaxie et un traitement curatif empirique adapté et précoce.

---

**Mots clés :** Leucémie aiguë myéloïdes de *novo* des sujets jeunes, réponse au traitement d'induction, décès en induction.

## المخلص:

تاثير العوامل التنبئية الاستجابة للعلاج الكيميائي عند اللوكيميا الحادة المحببة (ل ح م) الاولية عند الشباب من غير ل ح م 3.

**المقدمة:** ل ح م عبارة عن سرطانات غير متجانسة من حيث الأعراض السريرية، البيولوجية و حدة الاستجابة للعلاج. النظام 7+3 ( 3 ايام انثراسكلين و 7 ايام اراستين) لا يزال العلاج المثالي عند المرضى الشباب، ويستطيع ان يوفر بين 60% الى 80 % شفاء كامل. الهدف من هذا العمل هو تحديد العوامل المؤثرة على الاستجابة لهذا العلاج في ل ح م الأولي عند الشباب.

**المرضى و الوسائل:** هذا العمل عبارة عن دراسة فوجية مستقبلية (٢٠١٢/٦٠/٠١ الى ٢٠١٢/٣١/٠١) متعددة المراكز (المؤسسة الاستشفائية الجامعية لوهران، المركز الاستشفائي الجامعي بوهران و بتلمسان). قد قمنا بتضمين ل ح م الأولية عند المرضى المتروحة أعمارهم من ٥١ و ٠٦ سنة، أيضا استبعدنا ل ح م ٣.

**النتائج:** ٦١٠ مريضا عولج في هذا العمل. تم تسجيل ٨,٣٥% (٧٥) مريض في شفاء كامل. الفئات العمرية (٢٠-٥١ عام)، (٢١-٣٠ عام) و (٣١-٤٠ عام) استجابت أفضل من الفئة العمرية (١٥-٠٦ عام) لكن دون ان نسجل دلالة احصائية. ل ح م ٠ استجابتها اسوء من باقي ل ح م. ١٤,١% (٥١ حالة) توفوا أثناء العلاج. ٣,٧٣% (١١ حالة)، الأمراض المعدية كانت السبب في الوفاة. مستوى الكرياتين في الدم اكثر من ١١ مغ/دل و الألبومين أقل من ٥٣ غ/ل يضاعف من الاستقراء بالموت.

**الاستنتاج:** في غياب البيولوجيا الوراثية الخلوية والجزئية، ل ح م تشكل أخطر أصناف ل ح م من حيث الاستجابة للعلاج. في هذا العمل سجلنا معدل للوفيات أعلى مقارنة م بالتقارير العلمية. مما يلزمنا وضع نظام وقائي بالمضادات الحيوية و علاج تجريب للأمراض المعدية مكيف و مبكر.

---

كلمات البحث: لوكيميا الحادة المحببة الاولية عند الشباب، الاستجابة للدواء، وفات اثناء العلاج

## Abstract :

### **A prognosis factor of induction chemotherapy response in young adult's acute myeloid leukemia *de novo*, outside acute promyelocytic leukemia.**

**Introduction :** They Acutes myeloids leukemias (AML) are heterogeneous maligns neoplasms on clinical, biological, cytogenetic, molecular presentation and response to treatment. The 3 + 7 regime (3 days of Anthracycline and 7 days of Aracytine) is the standard treatment for AML in young adults, complete remission (RC) is achieved in 60% and 80% cases. The aim of this study is to identify the factors influencing the response to (3 + 7) induction cure in the young adults AML *de novo*.

**Patients and methods :** This is a prospective cohort study (01/06/2012 to 31/12/2015) multicenter (EHU of Oran, CHU of Oran and CHU of Tlemcen). AML *de novo* patients aged between 15 and 60 years were included. AML3 was excluded from the study.

**Results :** 106 have been exploited in this work. CR was obtained in 53.8% (57) patients. , There were more CRs in the age groups [(15-20 years), CR : 8 (72.7%),  $p$  : 0.07], [(21-30 years), CR : 17 (60.7%),  $p$  : 0.08] and [(31-40 years), CR : 8 (66.7%),  $p$  : 0.08] compared with patients ages between 51 and 60 years, without statistically significant. The AML0 negatively balanced the response to the induction treatment (OR : 1.84, 95% CI : 1.23-2.58,  $p$  : 0.05). 14.1% (15) patients died during treatment ; in 46.7% of the cases (7 patients) the deaths were due to the toxicity of the treatment, and in 53.3% of the cases (8 patients), the deaths were related to the disease. Infections were responsible for 73.3% (11 cases) of deaths. Age and PS did not affect the risk of death induction in our patients. A serum créatinine level > 11mg /l (OR : 3.6, 95% CI : 1.04-12.27,  $p$  : 0.042) and serum albumin low than <35 g /l (OR : 1, 11, CI : 95% : 1, 02- 1, 21,  $p$  : 0, 04) predicted the risk of death induction.

**Conclusion :** In the absence of cytogenetic and molecular biology, AML0 is poor prognosis compared to other cytological forms. We have found a high death rate compared to the literature, and in the majority, it is secondary to infectious complications, which prompts us to introduce antibioprohylaxis and an adapted and early empirical curative treatment.

---

**Key words :** Younger adult's acute myeloid leukemia *de novo*, induction therapy response, induction therapy death.

## Résumé :

### **Influence des facteurs pronostiques sur la réponse après une chimiothérapie d'induction dans les leucémies aiguës myéloïdes *de novo* chez les sujets jeunes en dehors des leucémies aiguës promyélocyaires.**

**Introduction :** Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont des hémopathies malignes hétérogènes du point de vue clinique, biologique, cytogénétique, moléculaire et thérapeutique. Le protocole (3+7) (3 jours d'Anthracycline et 7 jours d'Aracytine) reste le traitement standard des LAM des sujets jeunes ; il permet d'obtenir entre 60% et 80% de rémissions complètes (RC). Le but de ce travail est d'identifier les facteurs influençant la réponse à une cure d'induction du protocole (3+7) chez les LAM *de novo* des sujets jeunes.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude cohorte pronostique prospective (01/06/2012 au 31/12/2015) multi centrique (EHU d'Oran, CHU d'Oran et CHU de Tlemcen). On a inclus les patients LAM *de novo* âgés entre 15 et 60 ans. Les LAM3 ont été exclus de l'étude.

**Résultats :** Sur les 106 patients exploités dans ce travail, La RC a été obtenue chez 57 patients (53,8%) ; il y a eu plus de RC dans les groupes d'âge [(15- 20 ans), RC : 8 (72,7%),  $p$  : 0,07], [(21- 30 ans), RC : 17 (60,7%),  $p$  : 0,08] et [(31-40 ans), RC : 8 (66,7%),  $p$  : 0,08] par rapport aux patients âgés entre 51 et 60 ans, sans que cette différence soit statistiquement significative. La LAM0 a balancé négativement la réponse au traitement d'induction (OR : 1,84. IC 95% : 1,23-2,58.  $p$  : 0,05). Quinze patients (14,1%) sont décédés lors du traitement; chez 7 patients (46,7%) les décès sont dûs à la toxicité du traitement et chez 8 (53,3%), le décès est lié à la maladie. Les infections ont été en cause dans 11 cas (73,3%). L'âge et le PS n'ont pas influé le risque de décès en induction. Un taux de créatinine sérique  $> 11\text{mg/l}$  (OR : 3,6. IC 95% : 1,04- 12,27.  $p$  : 0,042) et un taux d'albumine sérique inférieur à 35 g/l (OR : 1,11, IC 95% : 1,02- 1,21,  $p$  : 0,04) ont prédit le risque de décès en induction.

**Conclusion :** A défaut de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, la LAM0 constitue une entité de mauvais pronostic par rapport aux autres formes cytologiques. Comparativement aux données de la littérature, nous avons obtenu un taux de décès plus élevé et dans la majorité des cas, il est secondaire aux complications infectieuses, ce qui nous incite à mettre en place une antibioprophylaxie et un traitement curatif empirique adapté et précoce.

---

**Mots clés :** Leucémie aiguë myéloïdes *de novo* des sujets jeunes, réponse au traitement d'induction, décès en induction.

**Auteur :** Dr BENZINEB Brahim-Maitre-assistant en hématologie- CHU de Tlemcen.

**Directrice de thèse :** Pr MESLI Naima- Professeur en hématologie- CHU de Tlemcen.