



HAL
open science

Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aigües myéloïdes à cytogénétique défavorable : validation du concept de "caryotype monosomique" sur une cohorte du GOELAMS de 384 patients

Aurore Perrot

► To cite this version:

Aurore Perrot. Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aigües myéloïdes à cytogénétique défavorable : validation du concept de "caryotype monosomique" sur une cohorte du GOELAMS de 384 patients. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01732863

HAL Id: hal-01732863

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732863v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

le 25 juin 2009

par

Aurore Perrot

Née le 8 Août 1979 à Nancy

Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aiguës myéloïdes à cytogénétique défavorable

– validation du concept de ‘caryotype monosomique’ sur une cohorte du GOELAMS de 384 patients –

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LEDERLIN	Président
Monsieur le Professeur Philippe JONVEAUX	Juge
Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER	Juge
Madame le Docteur Isabelle LUQUET	Juge
Monsieur le Docteur Francis WITZ	Juge

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

le 25 juin 2009

par

Aurore Perrot

Née le 8 Août 1979 à Nancy

Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aiguës myéloïdes à cytogénétique défavorable

– validation du concept de ‘caryotype monosomique’ sur une cohorte du GOELAMS de 384 patients –

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Pierre LEDERLIN	Président
Monsieur le Professeur Philippe JONVEAUX	Juge
Monsieur le Professeur Pierre FEUGIER	Juge
Madame le Docteur Isabelle LUQUET	Juge
Monsieur le Docteur Francis WITZ	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHELLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERÉ - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPIÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETAYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur François LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGÉ
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hé Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre Lederlin, Président de thèse
Professeur de Médecine Interne

Pour cette ultime présidence dont vous me faites l'honneur

Pour votre enseignement quotidien de l'hématologie mais aussi de toute la médecine et son histoire, de la Lorraine et sa géographie

Pour votre énergie et votre enthousiasme pour la clinique

Pour votre rigueur modèle dans la prise en charge des patients

Pour votre confiance, votre soutien

Et enfin pour le plaisir de travailler dans votre service, pour les contre-pétries et les blagues du premier mercredi du mois...

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Jonveaux, Juge

Professeur de Génétique

Pour avoir spontanément accepté de juger cette thèse

Et pour l'apport de votre expertise cytogénétique

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect et ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Pierre Feugier, Juge

Professeur d'Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)

Pour avoir accepté de juger ce travail

Et plus encore pour tout le reste, ta confiance, ton soutien, ton *coaching* politico-scientifique...

Pour ta disponibilité, et ton énergie, mise au service de tous

Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma considération.

A Madame le Docteur Isabelle Luquet, Juge

Docteur en Médecine

Pour avoir accepté de juger cette thèse, nécessitant de vous déplacer jusqu'à Nancy

En espérant qu'elle sera à la hauteur de vos attentes,

Pour vos conseils concernant la cytogénétique

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma considération et de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur Francis Witz, Directeur de Thèse et Juge,

Docteur en Médecine

Pour m'avoir confié ce travail, clés en main, loin de la galère des dossiers poussiéreux...

En espérant qu'il sera à la hauteur de vos espérances

Pour votre disponibilité face à mes questions, pour vos relectures attentives

Egalement pour les visites au secteur protégé pendant lesquelles vous partagez l'étendue de vos connaissances cliniques et scientifiques

Veillez trouver ici le témoignage de ma grande admiration et de ma sincère reconnaissance.

A mes 'autres maîtres' pendant mon externat et mon internat, et surtout

Monsieur le Professeur Bordigoni pour votre investissement clinique, vos propositions de sujets de travail et vos encouragements, sachez que nous espérons tous vous revoir bientôt

Monsieur le Professeur Lecompte pour votre rigueur notamment linguistique, pour tout ce que vous m'avez appris, pour mes premières consultations en doublure et votre soutien dans différents domaines

Messieurs les Professeurs May, Rabaud, Gérard, PoureI, Fiévé

Madame le Pr Kanny qui m'avait conseillé après quelques minutes d'oral de CSCT de ne pas me présenter au concours de l'internat... finalement je pense que j'ai bien fait d'y croire un peu....

A ceux à qui j'ai voulu ressembler et qui m'ont fait progresser vers une médecine que j'aime

A Cyrille Hulin, tu as accompagné mes premiers pas d'externe puis d'interne, ton sens clinique, ta compétence et ton humanité resteront pour moi modèles

A Peter Maurer, pour ton dévouement extraordinaire, tes connaissances de la médecine et tes réflexes de réanimation (j'ai essayé d'en copier un ou deux...)

A Laurent Thomas, pour tes qualités médicales et humaines qu'il faut chercher 'dans ta zone d'ombre', et pour m'avoir persuadée de ne pas quitter Nancy...

A Alexandra Salmon, pour ta rigueur dans le travail, et pour ton humanité, ta disponibilité, ta simplicité et ton énergie communicative

A Jean-François Lesesve, pour toutes vos connaissances partagées, et pour le journal des sports du lundi...

A Dana Ranta pour ta grande compétence ; Serge Bologna pour ton efficacité et ton organisation, et... tes talents d'auteur-compositeur ; Brigitte Witz pour votre rigueur et votre dévouement pour les malades ; Agnès Guerci-Bresler, pour les WE d'astreinte souvent avec vous... ; Caroline Bonmati, notamment pour l'assistance technique voies veineuses centrales...

A tous les autres qui m'ont aussi appris ce métier

Véronique Latger-Cannard, Sylvain Salignac, Marie Hacquart, Julien Perrin, Mesdames André et Briquel, Mr Devignes

Bernard Christian pour votre éternelle bonne humeur et la visite du mercredi, Véronique Dorvaux, Isabelle Guibaud, Sorin Visanica

Than Lecompte, Laurence Neimann

Jérôme Larché, respect devant ton engagement humanitaire, Marie Conrad pour ta compétence, ton dynamisme et ta gentillesse, Bruno Lévy pour m'avoir permis de continuer à venir me perfectionner un peu en réa

Aux équipes parisiennes,

Gérard Socié, Patricia Ribaud, Vanderson Rocha, Agnès Devergie, Marie Robin, Anna Petropoulou pour votre accueil à St Louis, votre enseignement et votre optimisme de greffeurs...
...ainsi que Emmanuel Raffoux, Nicolas Boissel et Jean-Baptiste Micol pour les biblio, les gardes et votre sympathie

Jean-Paul Vernant et Véronique Leblond, ainsi que Nathalie Dhédin, Madalina Uzunov, Sylvain Choquet, Andréa Toma et Stéphanie Nguyen pour votre accueil chaleureux dans votre service de la Pitié, pour des gardes ou des travaux 'en collaboration'
– et désolée de vous avoir fait faux-bond, à l'insu de mon plein gré...

Aux rencontres professionnelles devenues de véritables amitiés

Cécile, partie progressivement plus à l'Ouest, pour le boulot, les vacances (sportives ou non...), l'hébergement à Paris, et tant de choses.

Jean-Christophe, pour les fabuleux cours à la fac de pharma et le reste !

Laurence, Sabrina, Marie-Pierre et Arnaud, Chantal, Delphine et Mathieu pour le footing ou la piscine, les chutes à vélo, les soirées gastronomiques ou arrosées, les concerts...

A tous mes co-internes, en particulier Cécile, Mathilde, Brice, Thio, Pauline, Anne-Agathe, Vincent pour les semestres en hémato ; JC, Guillaume et Sandrine pour le diagnostic de primo-infection à virus ourlien à l'âge de 70 ans et tant de bons moments ; Nicolas et Dina pour les débuts en réa ; Marguerite pour ta gentillesse et ta bonne humeur ; Anne (et tes photos de l'évasion Guyanaise) ; Cynthia pour le soutien mutuel des premières déconvenues du DEA ; Caroline, Damien et Ji-Phang pour la fabuleuse ambiance 'Trèfle 3'... ; et tous les autres... Axelle, Guillaume (pour ton grain de folie et tes conseils), Céline...

A Frédérique, Maeva, Sophie, Philippe et Bouady... pour votre compréhension !

A Seb, pour ton humanité dont profite actuellement la réa neuro-chir.

Aux équipes paramédicales des services d'Hématologie de Nancy, Metz et Paris, de Réa : pour le boulot mais aussi les repas 'presque parfaits' des soirs de garde ou des WE d'astreinte.

Au personnel administratif de mes différents stages, et notamment Thérèse, toujours efficace face à mes nombreuses demandes...

A ma famille

A mes parents, pour les détails pratiques, votre soutien, votre présence depuis toujours... je ne saurais énumérer tout ce que vous m'avez apportée, je suis là aujourd'hui beaucoup grâce à vous.

A ma sœur, Mélo, une grande année pour toi aussi, docteur ! Contente que tu sois revenue d'outre Rhin, pour le basket et le reste...

A mon frère, Robin, la vie passe, avec ses aléas, et après le bon gamin tu es devenu un "bon gars" ; j'espère te convaincre que la médecine peut être mieux que ce que tu as dû subir...

A "parrain", seul modèle médical de mon enfance, et quel modèle ! Même si la seule religion à laquelle tu m'aies initiée n'est pas celle des églises...

Au reste de la famille dispersée dans les Vosges, en Auvergne, en Belgique, en Bretagne, en Guyane ou au fond de la Moselle, merci à ceux qui ont pu se libérer aujourd'hui

A ceux qui nous manquent, en particulier notre Gaby, notre Jeanne, Mémé, et Fabrice, toi qui as malheureusement aussi connu la Médecine A

Aux amis de toujours

Cécile, la distance et les années qui passent n'ont tellement rien changé à l'amitié née en classe-sportive, tu es restée dans le sport et moi je suis toujours un peu en classe... promis je passe cet été en Champagne !

A ceux perdus de vue puis retrouvés grâce aux nouvelles technologies

A ceux rencontrés sur les bancs de la fac, Julie - pour tellement de choses et tout d'abord nos virées dans le désert ou à Mada, l'escalade, le ski de rando (*no comment*), nos coups de gueules contre l'incompétence, l'intolérance et les 'cardinaux en costumes' ; Malo, pour cet oral mémorable du CSCT et pour la coloc, et Vincent ; Sabine ma plus 'vieille' rencontre de fac ; Caro ('M^{me} le Professeur') ; Seb (bon alors, tu vas la passer cette thèse ?) et Anne ; Mathieu ; Malie partie loin dans les montagnes avec Damien ; Hélène, pour la coloc et le petit journal *people* ; Alex et Van pour votre ingratitude de ne jamais revenir à Nancy ; Fanny ; Noura et Laurent ; Estelle ; Maud ; Charles ; PA le suédois, Antoine et ... les autres

A ceux des terrains de basket, Fred et Régis, Virg et Xavier, Eliane, Marine, Mélo, Céline, Manu, Anne-So, Virg (l'autre), Julie, David et surtout Nicoletta pour m'avoir fait parfois réviser la pédiatrie et ne pas m'avoir virée de l'entraînement à chaque retard – merci aussi au TGV qui m'a permis cette année de presque toujours venir perdre avec vous...

Aux membres du GOELAMS

et plus particulièrement ceux du Conseil Scientifique notamment messieurs Bruno Lioure, Arnaud Pigneux, Jacques Delaunay, Jean-Luc Harousseau qui m'ont permis de réaliser ce travail.

A Anne-Christine Rat pour l'apport de son expertise statistique dans cette étude.

Aux rencontres avec certains malades... autant de leçons de vie....

SERMENT

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons, et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	20
GENERALITES ET PROBLEMATIQUE	22
I. LES LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES	22
A. DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES	22
B. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES	23
C. CLASSIFICATIONS DES LAM	25
D. IMPACT DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES LAM	27
1. Réalisation d'une analyse cytogénétique	27
2. Valeur pronostique de la cytogénétique	28
3. Apports de la biologie moléculaire	32
E. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES	34
1. Facteurs pronostiques liés au patient	34
2. Facteurs pronostiques liés à la leucémie	35
3. Facteurs pronostiques liés au traitement	38
4. Facteurs pronostiques en situation de rechute	39
F. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES LAM	40
1. Moyens thérapeutiques	40
2. Stratégie thérapeutique chez les sujets jeunes	52
3. Stratégie thérapeutique chez les sujets âgés	54
II. LAM DE PRONOSTIC CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	58
A. DEFINITION DU GROUPE 'CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE'	58
B. DESCRIPTION DES DIFFERENTES ANOMALIES CYTOGENETIQUES CONSTITUANT LE GROUPE DE PRONOSTIC DEFAVORABLE	59
1. Les anomalies de nombre (monosomies, trisomies...)	59
2. Les anomalies de structure (translocations équilibrées...)	61
C. SOUS-CLASSIFICATIONS DU GROUPE DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	66
1. Caryotype complexe	66
2. Notion de caryotype monosomique	67
D. TRAITEMENTS DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	70
1. Chez les sujets jeunes	70
2. Chez les sujets âgés	71
OBJECTIFS DE L'ETUDE	73

PATIENTS, MATERIELS ET METHODES	75
I. PATIENTS	75
II. ETUDE CYTOGENETIQUE	76
III. TRAITEMENT	76
IV. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	77
V. ANALYSE STATISTIQUE	77
RESULTATS	79
I. POPULATION ETUDIEE	79
A. DESCRIPTION DES 823 SUJETS DE MOINS DE 60 ANS	79
B. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE MOINS DE 60 ANS	81
1. Âge	81
2. Leucocytose	82
3. Caractère secondaire de la LAM	82
4. Cytogénétique	83
5. Analyse multivariée	84
C. DESCRIPTION DES 624 SUJETS DE PLUS DE 60 ANS	85
D. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE PLUS DE 60 ANS	87
1. Protocole	87
2. Âge	88
3. Caractère secondaire de la LAM	89
4. Leucocytose	89
5. Cytogénétique	90
6. Analyse multivariée	91
II. ANALYSE GLOBALE DE LA POPULATION DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	92
A. CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC	92
B. CARACTERISTIQUES EVOLUTIVES	92
III. ANALYSE DE CHAQUE ANOMALIE CYTOGENETIQUE	95
A. SYNDROME 3q21q26	95
1. Caractéristiques clinico-biologiques	95
2. Taux de réponse complète et d'échec	95
3. Données de survie	96
B. ANOMALIES DU CHROMOSOME 5	97
1. Caractéristiques clinico-biologiques	97
2. Taux de réponse complète et d'échec	97

3. Données de survie	98
C. ANOMALIES DU CHROMOSOME 7	100
1. Caractéristiques clinico-biologiques	100
2. Taux de réponse complète et d'échec	100
3. Données de survie	101
D. ANOMALIES 11Q23	102
1. Caractéristiques clinico-biologiques	102
2. Taux de réponse complète et d'échec	103
3. Données de survie	103
4. Cas des translocations t(9;11)	104
E. TRANSLOCATION T(6;9)	106
F. TRANSLOCATION T(9;22)	106
G. SYNTHESE	107
IV. ANALYSE DES CARYOTYPES COMPLEXES ET DES CARYOTYPES MONOSOMIQUES	108
A. CARYOTYPES COMPLEXES	108
1. Taux de réponse et d'échec	108
2. Rechutes et analyses de survie	108
3. Cas des caryotypes très complexes	110
B. CARYOTYPES MONOSOMIQUES	113
1. Description de la population MK	113
2. Taux de réponse et d'échec	113
3. Rechutes et analyses de survie	114
4. Concept MK et LAM de pronostic favorable ou intermédiaire	117
V. ANALYSE MULTIVARIEE	119
<u>DISCUSSION</u>	<u>121</u>
<u>CONCLUSION</u>	<u>124</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>125</u>
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>130</u>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Classification FAB des LAM -----	25
Tableau 2 : Révision 2008 de la classification OMS des leucémies aiguës et néoplasies associées -----	26
Tableau 3 : Bases de la nomenclature des anomalies cytogénétiques -----	28
Tableau 4 : Classifications cytogénétiques pronostiques anglaise et française -----	29
Tableau 5 : Groupes pronostiques cytogénétiques chez les sujets âgés selon le MRC -----	30
Tableau 6 : Réponses et survies des quatre catégories cytogénétiques de Breems <i>et al.</i> -----	69
Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs influençant la réponse et la survie globale chez les sujets de moins de 60 ans -----	84
Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs influençant la réponse et la survie globale chez les sujets de plus de 60 ans -----	91
Tableau 9 : Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic des LAM à cytogénétique défavorable -----	92
Tableau 10 : Réponses et survies des sujets porteurs de LAM avec cytogénétique défavorable -----	93
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des taux de réponse et des survies médianes des différentes anomalies du groupe cytogénétique défavorable -----	107
Tableau 12 : Caractéristiques descriptives des LAM à cytogénétique défavorable selon le statut MK -----	113
Tableau 13 : Analyse multivariée des paramètres influençant les taux de RC et d'échec -----	119
Tableau 14 : Analyse multivariée des paramètres influençant la survie sans rechute et la survie globale des LAM à cytogénétique défavorable -----	120
Figure 1 : Survie globale selon la cytogénétique chez les sujets âgés selon le CALGB -----	30
Figure 2 : Survie globale selon l'index pronostique du MRC chez les sujets âgés -----	31
Figure 3 : Survie globale par groupe cytogénétique selon la modalité de consolidation (auto - allogreffe) ----	44
Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes de leucémogénèse myéloïde et des principales cibles thérapeutiques -----	47
Figure 5 : Exemple d'une délétion 5q dans une LAM -----	59
Figure 6 : Survie globale selon le nombre de monosomies autosomiques dans les LAM -----	61
Figure 7 : Exemples d'anomalies de la région 3q21q26 dans les LAM -----	62
Figure 8 : Exemples de remaniements de la région 11q23 dans les LAM -----	63
Figure 9 : Exemple d'une translocation t(6;9) dans une LAM -----	65
Figure 10 : Survie globale de LAM du sujet âgé à caryotype complexe (en comparaison aux caryotypes normaux) dans une étude du CALGB -----	66
Figure 11 : Survie globale selon les catégories cytogénétiques de Breems <i>et al.</i> -----	69
Figure 12 a-b : Survie globale selon la modalité de consolidation 'autogreffe' (bras A + B) versus 'allogreffe' (bras M + m) dans les groupes de pronostic intermédiaire et défavorable du protocole LAM 2001 -----	71
Figure 13 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon l'âge -----	79
Figure 14 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon le caractère <i>de novo</i> ou secondaire -----	79
Figure 15 : Répartition des sujets de moins de 60 ans selon la leucocytose -----	80
Figure 16 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon la cytogénétique -----	80
Figure 17 : Evaluation de la réponse après chimiothérapie d'induction chez les sujets de moins de 60 ans ---	80
Figure 18 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans dans le protocole LAM 2001 -----	81

Figure 19 : Survie globale selon l'âge dans le protocole LAM 2001 -----	81
Figure 20 : Survie globale des patients de moins de 60 ans selon la leucocytose -----	82
Figure 21 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon le caractère <i>de novo</i> ou secondaire -----	83
Figure 22 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon la cytogénétique -----	83
Figure 23 : Répartition des patients de plus de 60 ans selon l'âge – protocoles LAM SA 4 et SA 2002 -----	85
Figure 24 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon le caractère <i>de novo</i> ou secondaire -----	85
Figure 25 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon la leucocytose -----	86
Figure 26 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon la cytogénétique -----	86
Figure 27 : Evaluation de la réponse après chimiothérapie d'induction chez les sujets âgés -----	87
Figure 28 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans -----	87
Figure 29 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le protocole de traitement -----	88
Figure 30 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon l'âge -----	88
Figure 31 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le caractère <i>de novo</i> ou secondaire -----	89
Figure 32 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon la leucocytose -----	89
Figure 33 : Survie globale selon la cytogénétique chez les sujets âgés de plus de 60 ans -----	90
Figure 34 : Survie globale des LAM à cytogénétique défavorable -----	93
Figure 35 : Survie globale des moins de 60 ans porteurs de LAM avec anomalie 3q21q26 -----	96
Figure 36 : Survie sans événement des moins de 60 ans porteurs de LAM avec anomalie 3q21q26 -----	96
Figure 37 : Survie globale des patients porteurs de LAM avec anomalies du 5 -----	98
Figure 38 : Incidence cumulative de rechute chez les patients porteurs de LAM avec anomalies du 5 -----	98
Figure 39 : Survie globale des patients de moins de 60 ans avec anomalies du 5 -----	99
Figure 40 : Survie globale des patients avec anomalies du 7 -----	101
Figure 41 : Survie sans événement des patients avec anomalies du 7 -----	102
Figure 42 : Survie globale des patients avec anomalies 11q23 en dehors de la t(9;11) -----	103
Figure 43 : Incidence cumulative de rechute chez les patients avec anomalies 11q23 sauf t(9;11) -----	104
Figure 44 : Survie globale chez les patients présentant une t(9;11) -----	105
Figure 45 : Survie sans événement chez les patients présentant une t(9;11) -----	105
Figure 46 : Incidence cumulative de rechute chez les patients présentant une t(9;11) -----	105
Figure 47 : Survie sans événement selon le statut 'caryotype complexe' -----	109
Figure 48 : Survie globale selon le statut 'caryotype complexe' -----	109
Figure 49 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype complexe' -----	110
Figure 50 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype très complexe' -----	111
Figure 51 : Survie sans événement des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype très complexe' --	111
Figure 52 : Incidence cumulative de rechute selon le statut 'caryotype très complexe' -----	112
Figure 53 : Incidence cumulative de rechute des LAM à cytogénétique défavorable selon le statut MK -----	114
Figure 54 : Incidence cumulative de rechute chez les sujets de plus de 60 ans selon le statut MK -----	115
Figure 55 : Survie sans événement des sujets avec LAM à cytogénétique défavorable selon le statut MK ---	115
Figure 56 : Survie globale des LAM à cytogénétique défavorable selon le statut 'caryotype monosomique' 116	
Figure 57 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon le statut 'caryotype monosomique' -----	116
Figure 58 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype monosomique' -----	117

ABRÉVIATIONS

AREB-T : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes en Transformation
 BAALC : *Brain And Acute Leukemia, Cytoplasmic*
 BGMT : Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse
 CALGB : *Cancer And Leukemia Group B*
 CBF : *Core Binding Factor*
 CD : Cluster de Differentiation
 CEBP α : *CCAAT/Enhancer Binding Protein alpha*
 COG : *Children's Oncology Group*
 CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
 CSP : Cellules Souches Périphériques
 DFS : *Disease-Free Survival* (Survie sans maladie ou sans rechute)
 ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
 EFS : *Event-Free-Survival* (Survie sans événement)
 EGIL : *European Group for the Immunological Characterization of Leukemia*
 ERG : *Ets-Related Gene*
 FAB : Franco-Américano-Britannique (classification)
 FISH : *Fluorescent In-Situ Hybridization*
 FLT3 : *FMS-Like Tyrosine Kinase 3*
 GM-CSF : *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*
 GOELAMS : Groupe Ouest-est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang
 HLA : *Human Leukocyte Antigen*
 HOVON : *Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group*
 ISCN : *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*
 IWCL : *International Workshop on Chromosomes in Leukemia*
 LA / LAM : leucémie aiguë / leucémie aiguë myéloblastique
 LRF : *Leukemia Research Found*
 MDR1 : *Multi Drug Resistance 1*
 MIC : Morphologie Immunologie Cytogénétique
 MLL : *Mixed Lineage Leukemia*
 MPO : Myéloperoxydase
 MRC : *Medical Research Council*
 NHEJ : *Non Homologous End-Joining*
 NPM1 : *Nucleophosmin*
 NS : Non Significatif
 OERTC : Organisation Européenne de Recherche sur le Traitement du Cancer
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé (WHO : *World Health Organization*)
 OS : *Overall Survival* (Survie globale)
 RR : Risque Relatif
 RT-PCR : *Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction*
 SAAK : *Swiss Group for Clinical Cancer Research*
 SEER : *Surveillance Epidemiology and Ends Results Program*
 SWOG : *SouthWest Oncology Group*
 VEGF : *Vascular Endothelium Growth Factor*
 WT1 : *Wilm's Tumor Gene 1*

INTRODUCTION

La leucémie aiguë myéloïde ou myéloblastique (LAM) est une des hémopathies malignes les plus fréquentes survenant principalement chez l'adulte, et dont l'incidence augmente avec l'âge.

Le diagnostic de LAM doit être évoqué devant des caractéristiques cliniques et biologiques communes combinant un syndrome d'insuffisance médullaire et un syndrome tumoral. Il s'agit en réalité d'un groupe hétérogène de maladies très différentes avec un pronostic extrêmement variable, notamment en termes de réponse à la chimiothérapie d'induction.

La grande hétérogénéité dans l'évolution a conduit à identifier des facteurs pronostiques permettant une stratification en différents groupes de risque en vue d'une adaptation du traitement aux probabilités de rechute et de survie.

Un des facteurs pronostiques majeurs est la cytogénétique des blastes au diagnostic : la présence de certaines anomalies clonales permet en effet de prédire la réponse au traitement, la durée de la rémission mais aussi la survie. La valeur pronostique de ces anomalies a essentiellement été démontrée chez les patients les plus jeunes (moins de 60 ans), permettant l'identification de 3 groupes pronostiques :

- Les anomalies dites de bon pronostic ainsi que celles de pronostic intermédiaire constituent deux catégories à l'heure actuelle bien étudiées sur le plan moléculaire, et les essais cliniques récents se basent sur cette caractérisation moléculaire pour orienter les choix thérapeutiques.

- Le groupe d'anomalies cytogénétiques de pronostic défavorable est en revanche plus mal connu. Si le pronostic des LAM à cytogénétique défavorable reste mauvais (35 % de survie à 2 ans pour les sujets de moins de 60 ans et moins de 10 % à 2 ans chez les patients plus âgés), plusieurs études récentes suggèrent la possibilité de distinguer, au sein de ce groupe, des anomalies de pronostic défavorable et d'autres de pronostic très défavorable.

L'intérêt de cette distinction réside en la possibilité d'identifier les patients pouvant tirer bénéfice d'une chimiothérapie d'induction standard et ceux qui devraient être orientés vers d'autres stratégies thérapeutiques, utilisant des drogues au mode d'action différent, et ayant une toxicité éventuellement moindre que le traitement conventionnel.

Nous avons souhaité nous intéresser à ce sous-groupe de patients porteurs d'une LAM de pronostic cytogénétique défavorable pour lesquels les traitements conventionnels ont une efficacité limitée et paraissent souvent inadaptés en terme de balance efficacité/toxicité.

Ce travail comporte 5 parties :

- Une première partie introduit la problématique en présentant quelques généralités sur la LAM et en exposant les principales études ayant permis d'établir l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques sur l'évolution en termes de réponse à la chimiothérapie et en termes de survie. Nous aborderons plus particulièrement les rares essais qui se sont intéressés au sous-groupe de LAM de pronostic défavorable, les voies de recherche actuelles ainsi que les nouvelles options thérapeutiques visant à améliorer le pronostic dans ce groupe.

- Une seconde partie présente les objectifs de notre travail, basés sur les données de la littérature récente, afin d'identifier des sous-groupes différents au sein des LAM de pronostic cytogénétique défavorable.

- Une troisième partie est consacrée à la description des patients, des matériels et méthodes. Y sont précisées les caractéristiques de l'ensemble des patients étudiés, les protocoles dans lesquels ils ont été inclus, les modalités de l'analyse cytogénétique, les paramètres de réponse et de survie considérés, ainsi que l'analyse statistique réalisée.

- Une quatrième partie expose les résultats. Elle comporte tout d'abord une présentation de l'ensemble des patients inclus dans les protocoles thérapeutiques dont les données ont été utilisées, afin de déterminer les facteurs pronostiques de notre population, chez les sujets jeunes et les sujets âgés, et de valider la valeur pronostique de la cytogénétique. Nous focalisons ensuite notre attention sur le groupe des patients à cytogénétique défavorable, en décrivons les caractéristiques, en recensons les anomalies cytogénétiques et en établissons la réponse au traitement d'induction et la survie en fonction des différents sous-groupes cytogénétiques.

- une dernière partie permet de discuter nos résultats, notamment en ce qui concerne la valeur pronostique de chaque type d'anomalie. Les résultats de classification en caryotype complexe ou monosomique seront intégrés aux données récentes de la littérature et aux stratégies actuelles de traitement des LAM. Enfin sera abordé le bénéfice tiré de la chimiothérapie intensive pour chaque sous-groupe cytogénétique, et discuté l'apport de nouveaux types de traitement.

GENERALITES ET PROBLEMATIQUE

I. LES LEUCEMIES AIGÜES MYELOÏDES

A. DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le terme de 'leucémie' (ou leucémie ou leucocythémie) fait son entrée dans le langage médical français en 1856 [4], et les premiers cas de patients atteints de cette maladie nouvelle ont été décrits simultanément et indépendamment par le français Alfred Donné, l'écossais John Bennett et l'allemand Rudolph Virchow qui la définissaient comme un syndrome associant maladie mortelle, hypertrophie d'organes (rate, foie, ganglions lymphatiques) et excès de globules blancs dans le sang [142].

La découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par Ernst Neumann en 1869 conduisit au concept de leucémies myélogènes, distinguée des leucémies lymphatiques par Paul Ehrlich en 1898, alors qu'en 1889 Wilhelm Epstein avait déjà décrit des cas d'évolution rapide qu'il nomma leucémies aiguës et qu'il distingua de la transformation aiguë des leucémies chroniques.

Les leucémies aiguës myéloïdes peuvent actuellement être définies comme un ensemble de proliférations malignes aboutissant à l'accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de précurseurs des cellules sanguines (blastes) de nature myéloïde avec blocage à un stade précoce de leur différenciation (*hiatus leukaemicus* d'Otto Naegeli).

Le diagnostic est suspecté sur un hémogramme devant une bi- ou pancytopenie et/ou la présence de cellules blastiques mais doit être affirmé par la réalisation d'un myélogramme, la lecture du frottis médullaire devant objectiver, au sein d'une moelle riche, la présence de plus de 20 % de blastes non lymphoïdes.

Les recommandations actuelles, dans les protocoles du GOELAMS, précisent la nécessité d'adjoindre à l'aspiration médullaire une étude immunophénotypique qui doit permettre de confirmer l'appartenance des blastes à la lignée myéloïde, d'objectiver le type de LAM, l'existence éventuelle d'une leucémie biphénotypique, ainsi que d'appliquer la classification GEIL des LAM. Ainsi, il est recommandé d'effectuer les marquages CD33, CD71, CD45, CD11b, CD16, CD14, CD13, CD34, CD38, CD64, CD10, CD24, MPO, CD117, CD65, HLA-DR et CD56.

Une analyse cytogénétique doit également être pratiquée, avec caryotype conventionnel, hybridation *in situ* (FISH) et biologie moléculaire à la recherche des transcrits *PML-RARA* en cas de LA promyélocytaire, *AML1-ETO* et *CBFB-MYH11* pour les LAM non promyélocytaires, et à la recherche de mutations de *FLT3*, *NPM1* et *CEBP α* pour les LAM à caryotype normal.

B. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES

Les leucémies aiguës représentent moins de 3 % des cancers, et les LAM environ 25 % de l'ensemble des leucémies. L'incidence globale des LAM est d'environ 3,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an. Cette incidence augmente progressivement avec l'âge, surtout après 50 ans (de 1 cas pour 100 000 habitants/an avant 30 ans jusqu'à plus de 20 cas/100 000 habitants/an après 80 ans). Selon le dernier rapport du programme américain de surveillance épidémiologique, le SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results Program*), l'âge médian au diagnostic est de 67 ans, avec une légère prédominance masculine et une prédominance chez les noirs américains par rapport à la race blanche. La prévalence des LAM est par ailleurs en progression constante en raison de l'allongement de l'espérance de vie [52].

Sur le plan étiologique, la majorité des LAM survient sans élément étiologique identifiable, en dehors des LAM dites secondaires.

✓ Ces **LAM secondaires** peuvent survenir à la suite de l'évolution d'un état pré-leucémique (syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique), d'une exposition professionnelle ou accidentelle à un agent leucémogène, et d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'une radiothérapie. Nous n'aborderons pas ici l'histoire naturelle de certaines hémopathies chroniques (maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, splénomégalie myéloïde, mais aussi certaines aplasies médullaires) dont l'acutisation est fréquente.

Concernant les agents carcinogènes toxiques, la classique exposition au benzène (hydrocarbure aromatique utilisé comme solvant industriel), décrite dès 1928, peut entraîner diverses hémopathies et notamment des LAM. Ces dernières sont reconnues comme maladies professionnelles si l'exposition au benzène (usines de production de vernis, peintures, émaux, plastiques, encres, pneus, lubrifiants, colorants, détergents, explosifs...) est supérieure à un an. L'exposition aux radiations ionisantes est également reconnue comme facteur étiologique, notamment depuis l'étude de 82 000 personnes suite aux explosions nucléaires d'Hiroshima et Nagasaki.

Enfin, les leucémies radio- et chimio-induites constituent la majorité des LAM secondaires. Décrites dès les années 1970, les LAM chimio-induites ont d'abord été mises en évidence après traitement de maladies de Hodgkin, liées à l'utilisation d'agents alkylants. Un autre type de LAM chimio-induites a été décrit à la fin des années 1980, rapporté à l'utilisation d'inhibiteurs de topoisomérase II qui peuvent être des agents intercalants (anthracyclines, amsacrine) ou des épipodophyllotoxines (étoposide) [52]. A noter qu'il existe un lien fort entre le type de chimiothérapie en cause et l'existence de certaines anomalies cytogénétiques :

- Les LAM induites par les agents alkylants surviennent entre 2 et 10 après la chimiothérapie d'une maladie de Hodgkin ou d'un cancer du sein ou de l'ovaire, et sont fréquemment précédées d'une phase de pancytopenie ou myélodysplasie. Le risque dépend du type d'alkylants (plus important avec le melphalan qu'avec le cyclophosphamide, mais moins qu'avec une association d'alkylants comme dans le protocole MOPP). Dans ces LAM, le sous-type FAB est souvent M 6 ou M 7 et des signes de dysplasie multilignée sont fréquents en cytologie. Sur le plan cytogénétique, ces LAM sont associées à la présence d'anomalies cytogénétiques dans plus de 90 % des cas, concernant le plus souvent les chromosomes 5 et 7 [150].

- Les LAM liées à l'utilisation d'inhibiteurs de topo-isomérase II surviennent plus rapidement (1 à 3 ans après une chimiothérapie pour cancer du sein -traité par épirubicine-, cancer du testicule, LAL de l'enfant -traitée par étoposide- voire sclérose en plaques traitée par novantrone) et généralement sans phase cytopénique. Il s'agit le plus souvent de LAM 4 ou M 5, auxquelles sont associées des anomalies de la région 11q23, sous la forme de translocations impliquant le gène *MLL* qui a un rôle fondamental dans la leucémogénèse.

✓ Concernant les **LAM *de novo***, on connaît de nombreux facteurs favorisants, qu'on différencie classiquement en facteurs génétiques et familiaux d'une part et facteurs environnementaux d'autre part.

Parmi les pathologies génétiques constitutionnelles, on peut citer la trisomie 21, le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Schwachman-Diamond, la maladie de Kostman, le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie-télangiectasie, la neurofibromatose de Recklinghausen, l'ostéogénèse imparfaite et le syndrome de Li- Fraumeni [52, 146].

Concernant les facteurs environnementaux, les facteurs favorisants principaux sont un niveau socio-économique élevé [30], un surpoids ou une obésité (risque relatif de 1,52) [111], et il est désormais admis que le tabagisme et l'utilisation de pesticides peuvent être des cofacteurs de la leucémogénèse. L'augmentation du risque de LAM chez les fumeurs, évoquée dès les années 1970, a été récemment confirmée par une étude américaine, avec un risque relatif de 1,4 à 2 selon la consommation de tabac [116], et une prédominance de certains sous-types cytogénétiques notamment la t(8;21) [130]. Le lien entre utilisation de pesticides et survenue de lymphomes est bien argumenté ; pour ce qui est des LAM, il semble que le risque soit lié plus précisément à l'usage d'insecticides organochlorés et organophosphorés [138]. Une exposition prénatale à différents pesticides est associée au développement de leucémies avec t(8;21) chez l'enfant [109], et une méta-analyse belge met en évidence une augmentation d'incidence de LAM (avec un sur-risque évalué à plus de 6) chez des agriculteurs utilisateurs de pesticides et plus particulièrement de dibenzodioxines et dibenzofuranes polychlorinés [182].

Un autre facteur environnemental est l'exposition aux rayonnements électromagnétiques : une méta-analyse montre qu'une exposition supérieure à 0,4 μ Tesla multiplie par deux le risque de survenue d'une leucémie [2] ; une étude suisse met en évidence une relation directe entre risque leucémique et quantité d'exposition aux champs électromagnétiques de basse fréquence [129]. En revanche, il n'a pas été retrouvé de sur-risque chez des travailleurs exposés aux émissions diesel [28].

C. CLASSIFICATIONS DES LAM

La classification morphologique des hémopathies myéloïdes, proposée par le groupe franco-américano-britannique (FAB) dès 1976 et modifiée en 1982, reposait sur une distinction des LAM selon des critères qualitatifs de morphologie et de cytochimie, et quantitatifs de dénombrement de blastes dans le sang ou dans la moelle [14]. (Tableau 1).

Type FAB	Nom	Proportion
LAM 0	LAM indifférenciée	3 à 5 %
LAM 1	LAM peu différenciée	15 à 20 %
LAM 2	LAM avec différenciation	25 à 30 %
LAM 3	LA promyélocytaire	5 à 10 %
LAM 4	LAM myélo-monocytaire	20 à 30 %
LAM 5	LA monoblastique	10 %
	5a/5b = sans/avec différenciation	
LAM 6	LA érythroblastique	3 à 5 %
LAM 7	LA mégacaryoblastique	5 %

Tableau 1 : Classification FAB des LAM (d'après [14]).

Cette classification s'est imposée pendant deux décennies et les développements des méthodes de cytogénétique à partir des années 1980, de l'immunophénotypage puis de la biologie moléculaire ont rapidement confirmé la solidité des bases de cette classification FAB. Mais ces progrès ont aussi souligné le besoin d'une nouvelle nosologie pour prendre en compte de façon globale l'ensemble des données biologiques obtenues à l'aide des nouvelles techniques. Une classification MIC (Morphologie, Immunologie, Cytogénétique) est née de ces réflexions [128], mais n'a pas été utilisée en pratique clinique, et c'est ultérieurement que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) s'est penchée sur le sujet.

Premièrement, il avait été démontré que le pronostic des patients dont la blastose se situait entre 20 et 30 % et classés selon le système FAB en syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) était similaire à celui des LAM avec un taux de blastes supérieur à 30 %. Le seuil de blastose médullaire de 30 % a par conséquent été abaissé à 20 % [88].

Par ailleurs, les études moléculaires de décryptage des mécanismes de la leucémogénèse ont mis en évidence des translocations récurrentes dans certaines LAM, avec présence d'un marqueur moléculaire dans 30 à 40 % des LAM. Parfois les anomalies morphologiques permettent de prédire les anomalies cytogénétiques (LAM 3, LAM 4eo). L'OMS a souhaité intégrer ces anomalies récurrentes dans la classification des LAM.

La prise en compte des caractéristiques moléculaires en plus des données morphologiques et cliniques a permis d'évoluer vers un démembrement plus précis des LAM, avec pour résultat la classification évolutive WHO ou OMS des hémopathies malignes [88], finalisée en 2001 [95].

L'OMS a récemment publié, en collaboration avec l'association européenne d'hématopathologie et la société d'hématopathologie, la révision 2008 de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes [183]. Cette dernière édition incorpore de nouvelles anomalies cytogénétiques récurrentes, distingue la t(9;11) des autres anomalies 11q23 de MLL, modifie la notion de dysplasie multilignée en prenant en compte les antécédents et la cytogénétique, et ajoute trois entités : le sarcome granuleux, les proliférations associées à la trisomie 21 et la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes. (Tableau 2)

LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	<p>LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; <i>RUNX1-RUNX1T1</i></p> <p>LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1q22) ; <i>CBFB-MYH11</i></p> <p>LAP avec t(15;17)(q22;q12) ; <i>PML-RARA</i></p> <p>LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; <i>MLLT3-MLL</i></p> <p>LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; <i>DEK-NUP214</i></p> <p>LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; <i>RPN1-EVI1</i></p> <p>LAM (mégacaryocytaire) avec t(1;22)(p13;q13) ; <i>RBM15-MKL1</i></p> <p>Entités à venir : LAM avec mutation de <i>NPM1</i>, LAM avec mutation de <i>CEBPA</i></p>
LAM avec critères de myélodysplasie	
LAM et MDS secondaires à des thérapeutiques	
LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes	<p>LAM avec différenciation minimale (M0-FAB)</p> <p>LAM sans maturation</p> <p>LAM avec maturation</p> <p>LAM avec différenciation myélo-monocytaire</p> <p>LAM monocyttaire et monoblastique</p> <p>LAM érythroblastique (LAM érythrocytaire pure et érythroleucémie)</p> <p>LAM mégacaryoblastique</p> <p>LAM à différenciation basophile</p> <p>LAM avec myélofibrose</p>
Sarcome granuleux	
Myéloproliférations associées à la trisomie 21	<p>Myélopoïèse anormale transitoire</p> <p>Leucémie myéloïde associée à la trisomie 21</p>
Leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes	

Tableau 2 : Révision 2008 de la classification OMS des leucémies aiguës et néoplasies associées (d'après [185]).

D. IMPACT DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES LAM

Si des anomalies de la mitose et des variations du nombre de chromosomes étaient connues depuis le XIX^{ème} siècle, la nomenclature des chromosomes humains fut fixée vers 1960, période à laquelle la recherche d'anomalies chromosomiques dans les leucémies débuta [7, 70]. La cytogénétique des leucémies a pris rapidement deux directions, celle de l'étude de la fréquence des leucémies dans les maladies chromosomiques (lien entre leucémies et mongolisme [188] ou syndrome de Klinefelter), et celle de la recherche d'anomalies dans les chromosomes des patients leucémiques (découverte concomitante d'anomalies chromosomiques dans les leucémies aiguës [7] et dans la leucémie myéloïde chronique [6]). L'introduction en cytogénétique des techniques de bandes chromosomiques au début des années 1970 permit d'identifier précisément chaque chromosome et de caractériser des remaniements chromosomiques présents dans les cellules leucémiques.

1. Réalisation d'une analyse cytogénétique

Le prélèvement contenant des blastes est mis en culture et traité pour obtenir un nombre suffisant de cellules mitotiques qui seront analysées en cytogénétique conventionnelle. Dans la plupart des cas, cette étape suffit pour mettre en évidence et caractériser une anomalie cytogénétique, puis la formuler selon la nomenclature internationale (ISCN) [100].

Après numération du prélèvement de sang ou de moelle réalisé sur tube hépariné, les cellules sont mises en culture à 2 millions de cellules/mL dans un milieu synthétique sans adjonction de mitogène, à 37° C, pendant 24 à 48 heures. La culture est arrêtée avec blocage des cellules en prométaphase par adjonction d'un poison du fuseau mitotique (colchicine ou dérivés) suivie d'un choc hypotonique (en vue d'une dispersion optimale des chromosomes) et de plusieurs fixations avant étalement sur lame. Le marquage ou '*banding*' chromosomique classique est réalisé grâce à une dénaturation par la chaleur et/ou par la trypsine suivie d'une coloration au Giemsa, donnant respectivement des bandes R (Reverse) et des bandes G (Giemsa).

Dans un caryotype, la définition du caractère clonal d'une anomalie repose sur la présence de deux mitoses au moins possédant le même gain chromosomique (même chromosome surnuméraire) ou la même anomalie de structure, et par la présence de trois mitoses présentant la même perte chromosomique.

Les anomalies de nombre sont essentiellement représentées par les trisomies (gain d'un chromosome), les monosomies (perte d'un chromosome entier) et les anomalies de structure, qui peuvent concerner les bras courts (p) ou longs (q) des chromosomes. Ces bras sont divisés par le marquage chromosomique en régions (de 1 à 4 selon la longueur des bras) et en bandes (de 1 à 8 selon la taille des régions) : ainsi, 11q23 désigne la bande n°3 de la région n°2 du bras long du chromosome 11. Les anomalies de structure sont essentiellement les translocations, les insertions et les délétions (qui peuvent être interstitielles ou terminales).

Pour être interprétable, le caryotype doit être, en théorie, réalisé sur un minimum de 20 métaphases, même s'il est admis que 15 mitoses peuvent être suffisantes en cas d'anomalie clonale. Le tableau 3 présente la nomenclature des principales anomalies cytogénétiques rencontrées.

Type d'anomalies	Anomalie	Description de l'anomalie	Nomenclature
Caryotype normal	Aucune	/	46, XX (ou XY) [20]
Anomalies de nombre	Hypodiploïdie	< 46 chromosomes	42, XX
	Hyperdiploïdie	> 46 chromosomes	49, XY
	Pseudodiploïdie	46 chr + anomalie de nombre ou structure	46, XY, +15, -11
	Haploïdie	23 chromosomes	23, X
	Tri/tétraploïdie	69 / 92 chromosomes	92 <4n>, XXXX
	Trisomie	3 exemplaires d'un chromosome	47, XY, +21
	Monosomie	1 seul exemplaire d'un chromosome	45, XY, -7
Anomalies de structure	Translocation	Région p23 du 6 échangée avec la q34 du 9	t(6;9)(p23;q34)
	Inversion	Inversion des 2 régions q21 et q26	inv(3)(q21q26)
	Délétion interstitielle	Délétion à l'intérieur d'un bras	del(5)(q21q34)
	Délétion terminale	Délétion de la partie terminale d'un bras	del 5q
	Chromosome dérivé	Dérivé d'un remaniement de structure	der(8)t(1;8)(p11;p11)
	Marqueur inconnu	Marqueur non identifié	+mar

Tableau 3 : Bases de la nomenclature des anomalies cytogénétiques.

Dans les LAM, les anomalies sont acquises et non aléatoires. Elles peuvent être spécifiques ou récurrentes d'un type d'hémopathie, et on distingue les anomalies primaires (présentes dans toutes les cellules du clone leucémique) des anomalies secondaires (qui leur sont surajoutées et présentes dans un ou plusieurs sous-clones).

Des anomalies cytogénétiques clonales acquises sont observées chez 50 à 60 % des patients présentant une LAM *de novo*, 59 % chez les enfants [148] et 52 % chez les adultes [38].

2. Valeur pronostique de la cytogénétique

La relation entre la présence d'anomalies cytogénétiques et l'évolution était pressentie dès 1982 par Fraisse *et al.* [71] et a été démontrée pour la première fois sur une large étude prospective multicentrique lors du 4^{ème} Workshop International sur les Chromosomes dans la Leucémie (IWCL 1982). Entre 1987 et 1992, plusieurs études ont étudié la valeur pronostique de ces anomalies et ont montré que les LAM avec anomalies cytogénétiques avaient un pronostic moins favorable que celles à caryotype normal, de façon indépendante des autres facteurs pronostiques tels que l'âge, le taux de leucocytes au diagnostic et la réponse au traitement d'induction. Ces études mettent en évidence que certaines anomalies peuvent avoir un meilleur pronostic que les caryotypes normaux, telles l'inversion du 16, la translocation t(8;21) ou la translocation t(15;17), mais les résultats sont discordants [15, 69, 101, 127, 153].

Le groupe BGMT (Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse) a analysé en 1995 la cytogénétique de 201 patients porteurs d'une LAM *de novo* et a distingué trois groupes de pronostics différents : le

groupe dont l'évolution était la plus favorable comportait les LAM avec t(8;21), t(15;17) ou inv(16) avec une survie médiane à 5 ans entre 43 et 50 %, un groupe intermédiaire défini notamment par les trisomies 8 avait une survie médiane à 5 ans de 27 % et une évolution très péjorative était mise en évidence (survie médiane entre 1 et 10 mois et probabilité de survie à 5 ans de 5 %) pour les patients porteurs de LAM avec délétion 5q ou monosomie 5, réarrangements de la région 11q23, délétion 7q ou monosomie 7 [49].

Ces résultats ont été confirmés par de plus larges séries, celle du MRC (*Medical Research Council*) en 1998 qui avait inclus 1 612 patients dans le protocole MRC AML10 [83], celle de l'intergroupe SWOG/ECOG en 2000 qui avait analysé 609 patients au diagnostic de LAM *de novo* [164] et celle du CALGB en 2002 qui avait étudié 1 213 patients [38].

Ainsi une stratification des patients en fonction de la cytogénétique permet de distinguer trois groupes de pronostics différents avec influence sur la survie sans rechute mais également la survie globale. Le tableau 4 présente les classifications anglaise et française ; les différences avec les classifications d'autres groupes sont détaillées en annexe (Annexe 1).

Groupe pronostique	Classification anglaise (MRC AML10)	Survie à 10 ans	Rechute à 10 ans	Classification GOELAMS	Survie à 5 ans	DFS à 5 ans
Bon pronostic	t(8;21) inv(16) t(15;17)	66 %	35 %	t(8;21) inv(16) t(15;17)	62,5 %	58 %
Pronostic intermédiaire	caryotype normal autres anomalies, y compris les anomalies en 11q23	41 %	51 %	caryotype normal autres anomalies, y compris t(9;11)	50 %	48 %
Mauvais pronostic	anomalies 3q -7 del5q/-5 t(9;22) t(6;9) caryotype complexe (>5 anomalies)	14 %	76 %	anomalies 3q del7q/-7 del5q/-5 t(9;22) t(6;9) caryotype complexe (≥ 3 anomalies) anomalies en 11q23 sauf t(9;11)	19 %	11,6 %

Tableau 4 : Classifications cytogénétiques pronostiques anglaise et française (d'après [50, 84]).

Les résultats de cette stratification cytogénétique ont permis d'étudier l'impact pronostique des différentes modalités thérapeutiques notamment de consolidation au sein de chaque groupe.

Cette stratification cytogénétique a été mise au point par l'analyse de patients jeunes, de moins de 60 ans, et peu d'études se sont intéressées à la validité de cette classification chez les sujets âgés. L'équipe britannique du MRC a évalué cette classification cytogénétique chez 1 314 sujets, d'âge médian de 66 ans [valeurs extrêmes : 44-91], inclus dans l'essai MRC AML11 entre novembre 1990 et juin 1998.

Sur le plan cytogénétique, seulement 7,3 % des patients avaient des anomalies de bon pronostic, 48 % des patients avaient un caryotype normal, et 19,8 % des anomalies les classant dans le groupe

défavorable. Les sujets restants (24,9 %) avaient des anomalies de pronostic intermédiaire. Dans cet essai, l'évolution est fortement corrélée à la cytogénétique [82], comme cela est présenté dans le tableau 5.

Catégorie	Nombre de sujets	RC	Rechute à 5 ans	Survie à 5 ans
Groupe favorable	78 (7,3%)	72 %	53 %	37 %
Caryotype normal	507 (48 %)	63 %	78 %	15 %
Groupe intermédiaire	269 (24,9 %)	54 %	86 %	10 %
Groupe défavorable	211 (19,8 %)	32 %	88 %	4 %

Tableau 5 : Groupes pronostiques cytogénétiques chez les sujets âgés selon le MRC (d'après [83]).

Notons qu'au sein du groupe défavorable étaient décrits dans cette étude 145 patients porteurs d'anomalies complexes (≥ 5 anomalies), avec un taux de RC de 26 % et d'un taux de survie à 5 ans de 2 %.

Le CALGB a également évalué (dans l'essai 8461) l'impact de la cytogénétique sur la réponse et la survie chez 635 patients âgés de plus de 60 ans, et montre que la cytogénétique au diagnostic est un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée, associé à l'âge et l'hyperleucocytose [64] (Figure 1).

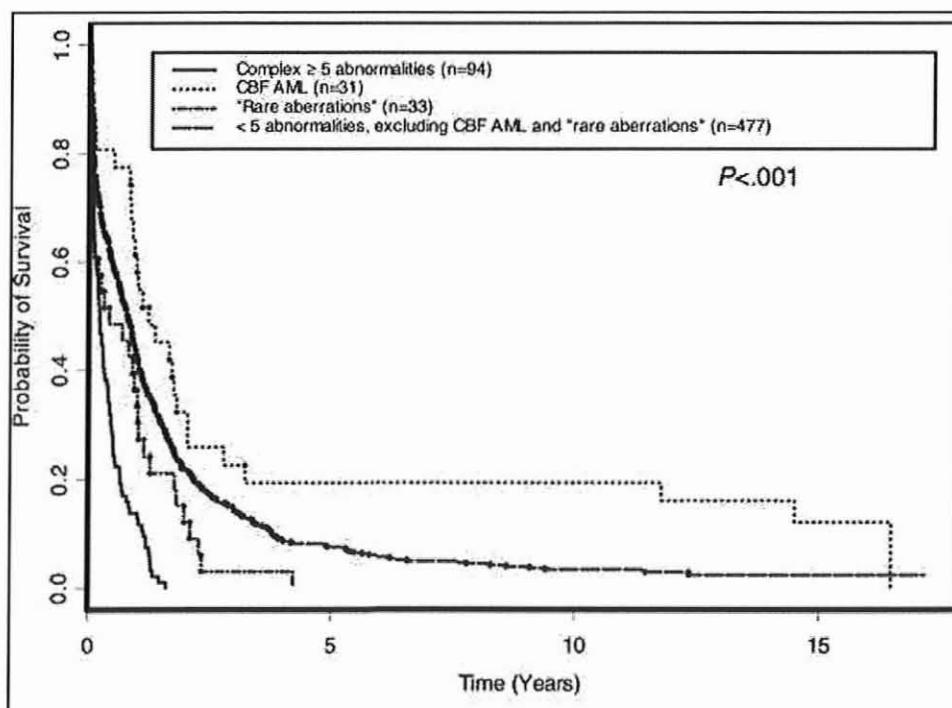


Figure 1 : Survie globale selon la cytogénétique chez les sujets âgés selon le CALGB [65].

L'expérience du GOELAMS, dans un essai multicentrique évaluant de manière randomisée en double aveugle l'intérêt de l'adjonction de GM-CSF au protocole d'induction classique, porte sur 232 patients âgés de 55 à 75 ans et inclus entre mai 1992 et novembre 1994. Sont distingués un groupe de 71 patients avec caryotype normal ou anomalies de pronostic favorable (avec 77 % de

rémission complète à l'issue du traitement d'induction) et un groupe de 27 patients ayant des données cytogénétiques analysables les classant dans les groupes 'intermédiaire' et 'défavorable' (avec 42 % de RC, $p = 0,003$). En analyse multivariée, les 2 seuls facteurs pronostiques influençant la survie globale sont la leucocytose et le caryotype [192]. Dans l'essai suivant (LAM SA4), l'obtention de la rémission complète chez les 291 patients âgés de 60 à 75 ans évaluables est significativement diminuée dans le groupe cytogénétique défavorable (*odds ratio* à 5 en analyse multivariée, $p < 0,0001$) [manuscrit soumis].

L'impact pronostique majeur de la cytogénétique au diagnostic persiste donc chez les sujets âgés. L'analyse conjointe de deux protocoles du MRC et LRF (*Leukemia Research Found*), les essais MRC AML11 et LRF AML14 ayant inclus entre 1990 et 2006 un total de 2 483 patients de plus de 60 ans, a permis de proposer un index pronostique chez les sujets âgés. Le score pronostique prend en compte la catégorie d'âge (60-64, 65-69, 70-74 et 75 ans et plus), le caractère *de novo* ou secondaire de la LAM, le *performans status*, l'importance de la leucocytose et la cytogénétique au diagnostic. En fonction de ces caractéristiques sont distingués 3 groupes, de bon pronostic, de pronostic standard et de mauvais pronostic. Etabli sur la cohorte de l'essai AML11, cet index a été validé sur l'essai AML14 et ce, dans les deux bras de traitement (intensif et non intensif). Soulignons qu'à l'intérieur de ce score pronostique, le seul fait d'avoir une cytogénétique défavorable exclut le patient du groupe de bon pronostic, et l'association à un seul critère autre (âge ≥ 65 ans, PS ≥ 1 , GB ≥ 10 G/L ou LAM secondaire) le fait passer dans le groupe de mauvais pronostic dont la survie globale médiane est à moins de 6 mois [191] (Figure 2).

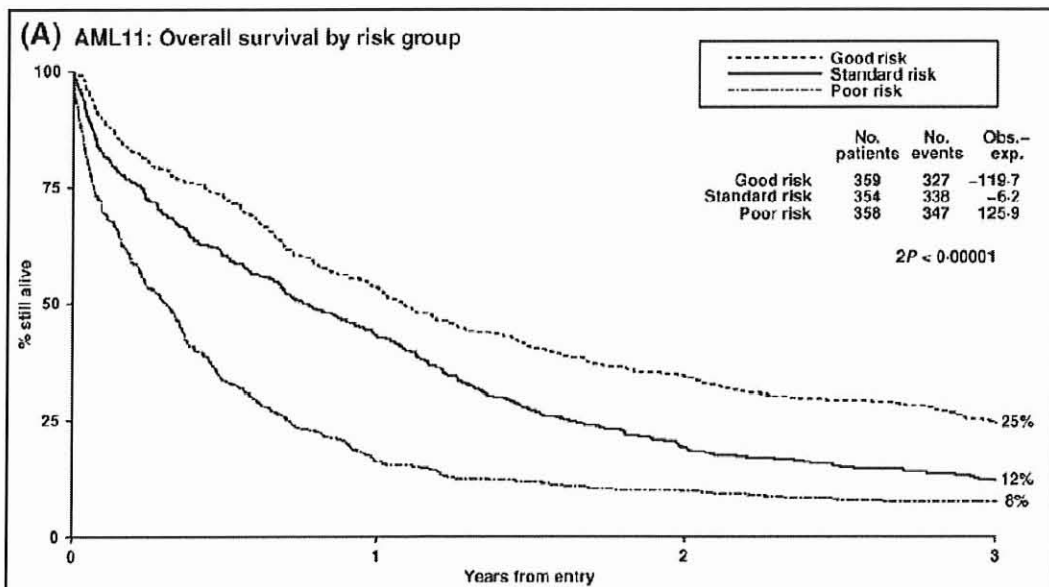


Figure 2 : Survie globale selon l'index pronostique du MRC (prenant en compte âge, PS, taux de GB, caractère *de novo* et cytogénétique) chez les sujets âgés [193].

3. Apports de la biologie moléculaire

En complément de la cytogénétique conventionnelle, les progrès récents et continus de la biologie moléculaire (par technique cytogénétique sensibilisée par une sonde fluorescente FISH et/ou réaction de transcription inverse puis amplification RT-PCR) permettent actuellement de démembrer les différentes anomalies constituant les différents groupes pronostiques établis par les études précédentes.

Dans le groupe de cytogénétique favorable, c'est l'hybridation *in situ* fluorescente (FISH) qui permet de confirmer les remaniements *PML-RAR α* , *CBF α -ETO* et *CBF β -MYH11*, dont la présence est parfois difficile à affirmer en cytogénétique conventionnelle. La biologie moléculaire sur sang ou sur moelle met en évidence les transcrits de fusion : il n'y en a qu'un seul type pour *CBF α -ETO* alors que 10 transcrits *CBF β -MYH11* différents ont été décrits. Le type de transcrit n'a pas d'impact pronostique, l'intérêt de la biologie moléculaire dans ce groupe cytogénétique comporte donc la confirmation diagnostique et l'évaluation de la maladie résiduelle après traitement.

C'est sans aucun doute le groupe des LAM à caryotype normal qui a le plus bénéficié des avancées moléculaires récentes, puisque la caractérisation d'une LAM à caryotype normal est désormais décisionnelle pour la plupart des groupes, notamment dans le protocole actuel du GOELAMS destiné aux pronostics intermédiaires. Les anomalies moléculaires recherchées sont :

- les mutations du récepteur tyrosine kinase *FLT3* (*FMS-like tyrosine kinase 3*) qui peuvent être la duplication interne en tandem (*FLT3-ITD*) ou la mutation D835, identifiées respectivement dans 30 et 7 % des LAM à caryotype normal : la valeur pronostique péjorative de *FLT3-ITD* a été mise en évidence par plusieurs études rétrospectives [105], puisque associée à une augmentation du taux de rechute. Son rôle pronostique dans un contexte thérapeutique (auto- ou allogreffe) est en cours d'évaluation par les différents groupes [73]

- les mutations de l'exon 12 du gène de la nucléophosmine (*NPM1*), à l'origine d'une expression cytoplasmique aberrante de la protéine correspondante : présentes dans environ 50 % des LAM à caryotype normal, les mutations de *NPM1* ont été montrées être un facteur de bon pronostic indépendant sur la survie globale et la survie sans événement [158, 184] mais d'autres études ne retrouvent sa valeur pronostique favorable sur la survie globale que pour les patients n'exprimant pas la mutation *ITD* de *FLT3* [54, 177]

- les mutations de *CEBP α* (*CCAAT/Enhancer Binding Protein alpha*) présentes dans 9 % des LAM, et associées à une meilleure survie sans rechute et une meilleure survie globale [114].

La recherche de ces anomalies permet actuellement de réserver les indications d'allogreffe des patients avec LAM à caryotype normal aux formes associant deux facteurs péjoratifs sur les trois (*NPM1*-, *FLT3*+, *CEBP α* -).

Les autres anomalies étudiées, non actuellement décisionnelles, sont l'hyper-expression de *BAALC* (*Brain And Acute Leukemia, Cytoplasmic*) qui serait un facteur de mauvais pronostic en terme de rechute et de survie globale, dans les LAM à caryotype normal (série de 307 patients du protocole AML96) [8], l'hyper-expression de *WT1* (*Wilm's Tumor gene 1*) présente dans 90 % des LAM et utilisée comme marqueur de maladie résiduelle, et l'hyper-expression de *ERG* (*Ets-Related Gene*) qui serait un facteur indépendant de mauvais pronostic en terme de rechute et de survie globale (essai du CALGB 9621) [125].

Les avancées moléculaires concernant les différentes anomalies constituant le groupe de pronostic cytogénétique défavorable seront présentées dans le chapitre II B de cette première partie.

E. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES

Dès 1953, Jean Bernard soulignait “l’inégale sensibilité des leucémies aiguës aux tentatives thérapeutiques”[17]. On peut distinguer deux types de facteurs pronostiques : ceux en rapport avec les caractéristiques clinico-biologiques pré-thérapeutiques et ceux en rapport avec l’évolution sous traitement.

1. Facteurs pronostiques liés au patient

L’âge et le sexe

L’âge est un des facteurs pronostiques les plus importants pour le résultat du traitement d’induction. Les taux de RC observés après des chimiothérapies comparables dans de grandes séries, chez les enfants, les adultes jeunes (30-50 ans) et les sujets âgés (plus de 60 ans) sont respectivement de 80 %, 60-70 % et moins de 50 %. L’impact sur la survie à long terme est plus délicat à analyser compte tenu de stratégies de consolidation souvent différentes, mais la survie sans rechute à 5 ans chez les enfants, les adultes jeunes et les patients âgés est de 50 %, 30 à 40 % et moins de 20 %. Cet impact négatif de l’âge avancé est en partie expliqué par l’incidence plus élevée des autres facteurs péjoratifs comme les leucémies secondaires et les caryotypes de pronostic défavorable. Contrairement aux leucémies aiguës lymphoblastiques, il n’y a pas de différence dans l’évolution des LAM en fonction du sexe.

Les antécédents d’anomalies hématologiques ou de traitement par radio-chimiothérapie

Le caractère secondaire de la LAM est classiquement considéré tellement défavorable (taux de réponse < 50 % et survie à 5 ans historiquement < 20 %), que les patients ayant des antécédents de cancer ou d’anomalies hématologiques sont le plus souvent exclus des protocoles thérapeutiques. Une étude israélienne monocentrique a pu colliger 94 patients avec une LAM ou un syndrome myélodysplasique secondaire : 46 % des patients avaient été traités par chimiothérapie, 11 % par radiothérapie et 43 % par l’association des deux. Le délai médian de survenue de la LAM est de 45 mois et le pronostic très mauvais (survie médiane inférieure à 10 mois dans cette série) [152]. Ce pronostic est en majeure partie lié au caryotype et au phénotype MDR (*Multi Drug Resistance*) qui décrit la capacité des cellules leucémiques à refouler les drogues cytotoxiques : cet efflux est associé à l’expression de différentes protéines membranaires (dont la P-glycoprotéine codée par le gène *MDR1*) et participe directement et indépendamment à la résistance leucémique [113].

L’état général

Évalué par les scores de *performans status* PS (OMS, ECOG...), la dénutrition (albuminémie) et les scores de comorbidités, l’état général ne constitue pas un facteur de risque de chimiorésistance mais de décès précoce en cours de chimiothérapie d’induction, par infection le plus souvent, ou un facteur de risque de rechute en cas d’impossibilité d’administrer un traitement à dose optimale. Ce problème est essentiellement le fait des sujets âgés.

2. Facteurs pronostiques liés à la leucémie

L'existence d'un syndrome tumoral ou d'une atteinte méningée

Une hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies mais surtout splénomégalie et parfois hépatomégalie) peut se rencontrer dans les LAM, particulièrement les LAM4 et LAM5.

Une localisation neuro-méningée est observée plus souvent en rechute, dans les LAM à composante monocyttaire (LAM 4, M 4eo, M 5) mais aussi dans les LAM 7 [135].

Il existe d'autres manifestations extra-hématologiques : d'une part des localisations cutanées dans 10 % des cas de LAM, sous la forme de nodules ou placards avec infiltration blastique du derme, d'un syndrome de Sweet ou sous forme de *pyoderma gangrenosum* (conférant un pronostic défavorable [56]) ; et d'autre part, des chloromes de siège variable (os, peau, orbite, sinus, tractus digestif ou génito-urinaire) plus fréquents dans les LAM avec t(8;21). Le pronostic de ces LAM avec chloromes ou sarcomes granulocytaires est moins favorable par rapport aux autres LAM avec t(8;21) [174].

La leucocytose

Un des premiers facteurs pronostiques mis en évidence, outre l'aspect cytologique, est l'importance de la leucocytose [72]. Plusieurs études ont démontré que le taux de leucocytes était un critère pronostique indépendant et ceci quel que soit l'âge des patients [120, 197]. Il existe néanmoins des discordances au niveau du seuil de leucocytes discriminant, mais la plupart des études ont mis en évidence qu'une leucocytose supérieure à 30 ou 50 G/L était associée à une réduction du taux de rémission complète et surtout à une augmentation des rechutes, notamment neuro-méningées. Le taux de leucocytes est particulièrement discriminant dans les LAM présentant une cytogénétique favorable (t(8;21), inv(16), t(15;17)), avec même création d'un index combinant leucocytose et taux de blastes circulants pour les LAM avec t(8;21) [133]. Une leucocytose très importante > 100 G/L est une indication de traitement urgent, les formes très hypercytaires sont par conséquent exclues des protocoles actuels du GOELAMS, qui prévoient une stratification selon les résultats de la cytogénétique, obtenus en moyenne en 5 jours.

Le sous-type dans la classification FAB

Le type de la classification FAB ne semble pas être un paramètre pronostique indépendant de la cytogénétique et de la biologie moléculaire [14]. Toutefois, les LAM de phénotype rare, incluant LAM 0, 6 et 7 (à l'exclusion des LAM 7 des syndromes de Down) sont associées à un mauvais pronostic aussi bien en terme d'obtention que de durée de rémission complète [46]. Le mauvais pronostic des LAM 0 s'explique en partie par le fait qu'elles sont généralement observées dans une population plus âgée et associées à une fréquence plus élevée de caryotypes de mauvais pronostic. Classiquement, les LAM 5 sont également associées à un pronostic plus défavorable. Dans une étude du MD Anderson, le pronostic défavorable des 37 cas de LAM 7 étudiées dépasse l'impact cytogénétique [134].

Les anomalies morphologiques

Des signes de dysmyélopoïèse importante, portant sur deux ou trois lignées sont observés essentiellement dans des LAM secondaires et plus rarement dans les LAM de novo [84]. Les signes de dysplasie multilignée sont considérés significativement plus fréquents chez le sujet âgé, associés à une cytogénétique défavorable, souvent de type complexe, et entachés d'une mauvaise réponse aux traitements. Une étude allemande s'est attachée à analyser le lien entre dysmyélopoïèse et pronostic chez 1 766 patients dont 1 332 traités par chimiothérapie intensive : alors qu'un lien significatif relie myélodysplasie et cytogénétique défavorable, les patients avec dysmyélopoïèse n'étaient pas plus âgés et n'avaient pas une survie altérée après analyse multivariée, notamment par rapport aux données cytogénétiques et de biologie moléculaire [189].

L'immunophénotype

La valeur pronostique des différents marqueurs du clone myéloïde est controversée. Néanmoins, les LAM présentant des marqueurs lymphoïdes associés (score > 2 selon l'EGIL) ont un pronostic très défavorable, lié le plus souvent à la présence associée du chromosome Philadelphie ou d'une anomalie du gène *MLL* [39]. Certaines études ont également démontré le caractère péjoratif de l'expression du CD34, marqueur fortement associé à l'immaturité (LAM 0) ou à la co-expression de la glycoprotéine P (*MDR1*). D'autre part, une étude italienne suggère que l'expression du CD56 est associée à un mauvais pronostic dans les LAM promyélocyaires et ce indépendamment du type FAB ou de la cytogénétique [53]. Enfin, un travail lyonnais a évalué l'impact pronostique de quatre marqueurs (CD13, CD15, CD33 et CD34) chez 273 patients de plus de 60 ans porteurs de LAM non M3. Les auteurs ont défini 3 sous-groupes immunophénotypiques (groupe 1 avec positivité CD34 et CD33 ou négativité CD34 et CD33, groupe 2 avec CD34+ et CD33- et groupe 3 avec CD34- et CD33+), dont l'évolution est significativement différente en terme de survie globale, respectivement de 4 %, 13 % et 22 % à 5 ans. Cette sous-classification garde sa valeur pronostique dans les LAM à caryotype normal [143].

Autres facteurs pronostiques biologiques et voies de recherche

- **Etude des pharmacogènes** : la raison principale de l'intérêt porté aux pharmacogènes réside dans la notion que la résistance aux drogues, et notamment l'aracytine, est un facteur d'échec de la chimiothérapie dans les LAM. La 5'-nucléotidase est une enzyme qui limite la formation du métabolite actif de l'aracytine et dont l'expression est corrélée *in vitro* à une résistance de lignées cellulaires à l'aracytine. Une étude lyonnaise a montré que des patients porteurs de polymorphismes augmentant l'expression de la 5'-nucléotidase avaient une diminution significative de la survie sans maladie et chez les plus jeunes également de la survie globale (à 15,5 mois vs 39 mois, $p = 0,01$). L'expression de cette enzyme est un facteur indépendant en analyse multivariée [74].

- **Rôle du complexe de réparation de l'ADN** : des anomalies de la réparation de l'ADN exposent au risque de développement de mutations ou autres anomalies géniques qui constitue un des facteurs physiopathologiques de la leucémogénèse. Un des mécanismes de la réparation de l'ADN utilise la fusion des extrémités ('*end-joining*'), ce qui peut entraîner une perte de matériel : ce

mécanisme NHEJ (*Non-Homologous End-Joining*) utilise un complexe protéique dont font partie les protéines RAD51 et XRCC3. Une étude du COG (*Children's Oncology Group*) a récemment montré que le risque de LAM était augmenté chez des sujets porteurs de polymorphismes de gènes codant pour RAD51 ou XRCC3 ; de plus, une hétérozygotie pour le polymorphisme Thr241Met de *XRCC3* était associée à une augmentation de la survie sans maladie par diminution des rechutes, notamment si la chimiothérapie utilisait des agents générant des cassures double-brin de l'ADN (daunorubicine, étoposide) [23].

- Rôle de l'angiogénèse : tout comme dans les tumeurs solides, l'angiogénèse semble jouer un rôle physiopathologique important dans les LAM. Différents travaux ont, dans ce sens, mis en évidence une augmentation de l'angiogénèse médullaire et une augmentation des concentrations sériques de facteurs angiogéniques. Il a notamment été montré que la concentration d'angiopoïétine-2 (régulateur de l'angiogénèse agissant via le récepteur à tyrosine kinase Tie-2) était plus élevée dans les LAM par rapport à des contrôles [157] et qu'une concentration d'angiopoïétine-2 élevée était associée à une réduction de la survie globale à 14,7 % à 3 ans versus 64,7 % pour des plus faibles concentrations, de façon indépendante en analyse multivariée (RR de 4,07). De même, la NRP1 neuropiline-1 (récepteur membranaire des sémaphorines et du *Vascular Endothelium Growth Factor* VEGF –et par ailleurs du virus leucémogène HTLV1) est surexprimée jusqu'à 5 fois dans les moelles de 76 patients porteurs de LAM par rapport aux contrôles, une surexpression élevée de NRP1 étant associée à une diminution de la survie globale à 5 ans (16 vs 49 %, $p = 0,05$) [107].

Un autre marqueur de l'angiogénèse est la densité micro-vasculaire médullaire, qui a été montrée augmentée en phase active de maladie et diminuée en période de rémission. Une nouvelle technique d'IRM utilisant un traceur de faible poids moléculaire peut apprécier la micro-vascularisation médullaire en mesurant la densité vasculaire, le flux sanguin et la perméabilité. Une étude récente [162] montre une corrélation inverse entre les niveaux de perfusion et de vascularisation médullaires à l'IRM et les survies globale et sans maladie, confirmant l'importance pronostique (persistante en analyse multivariée -ratio de 9,2) de l'angiogénèse dans les LAM.

- Rôle de la machinerie apoptotique : la notion instinctive que les molécules impliquées dans l'apoptose puissent jouer un rôle dans la leucémogénèse et dans la résistance aux chimiothérapies dans les LAM a été prouvée par une étude néerlandaise qui a analysé par RT-PCR quantitative l'expression de 31 gènes impliqués dans l'apoptose dans des blastes de 120 patients porteurs de LAM. Parmi les 12 gènes anti-apoptotiques et les 19 pro-apoptotiques exprimés, l'analyse de trois seulement, le gène anti-apoptotique *BIRC3* et les deux gènes pro-apoptotiques *BAX* et *BMF*, permettait d'établir un modèle prédictif de la survie, en distinguant trois groupes de patients avec des survies médianes significativement différentes de 8 mois, 16 mois et 85 mois [94].

L'intérêt essentiel de la mise en évidence de ces facteurs pronostiques biologiques 'de recherche' est de suggérer de nouvelles cibles thérapeutiques.

3. Facteurs pronostiques liés au traitement

Impact du délai entre diagnostic et traitement

Les progrès dans la caractérisation moléculaire des LAM conduisant à un traitement plus ciblé en fonction des anomalies présentes au diagnostic peut diminuer la rapidité de la mise en route du traitement, puisque les analyses cytogénétiques et moléculaires sont relativement chronophages. Une étude américaine a évalué l'impact du délai entre diagnostic et début du traitement sur la réponse et la survie sur une cohorte rétrospective de 1 660 LAM. Chez les patients jeunes (moins de 60 ans), l'allongement du délai diagnostic-traitement était associé à une diminution du taux de réponse complète et une diminution de la survie ; ce facteur persistait en analyse multivariée, mais n'était pas significatif chez les patients âgés de plus de 60 ans [161]. Ce travail suggère qu'il est possible de retarder le traitement des LAM uniquement chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Obtention de la rémission complète et facteurs prédictifs de la réponse

L'obtention d'une réponse complète à l'issue d'une seule cure de chimiothérapie d'induction constitue un facteur pronostique essentiel pour la survie sans maladie et la survie globale. En cas d'échec, des traitements de rattrapage permettent néanmoins de mettre en rémission certains patients ; mais pour limiter le taux d'échec post-induction (d'impact pronostique très défavorable), les stratégies actuelles visent à identifier précocement les patients mauvais répondeurs.

A l'instar de l'évaluation de la cortico-sensibilité à J8 dans les LAL de l'enfant, il paraît donc important d'utiliser des facteurs prédictifs de résistance à la chimiothérapie d'induction, afin de pouvoir renforcer précocement l'intensité du traitement. C'est l'objectif de la réalisation d'un myélogramme à J15 dans la plupart des protocoles thérapeutiques afin de détecter les patients mauvais répondeurs auxquels sera administrée une 2^{ème} cure d'induction ou un renforcement. Une étude allemande avait en effet mis en évidence dès 2003, dans une cohorte de 449 patients traités par un protocole de double induction, que la blastose médullaire à J16 constituait un facteur pronostique indépendant à la fois pour la rémission complète et pour les survies globale, sans événement et sans rechute [104].

Dans le cadre de la recherche de facteurs pronostiques encore plus précoces a été évaluée la vitesse de clairance sanguine des blastes : le GOELAMS a étudié de façon quotidienne par cytométrie en flux le pourcentage de cellules blastiques circulantes chez 130 patients en cours de chimiothérapie d'induction pour LAM [108]. La pente de décroissance de la blastose sanguine ou le délai nécessaire pour obtenir une réduction d'au moins 90 % des blastes circulants étaient associés significativement à la probabilité d'obtenir une rémission complète. Plus simplement, l'évaluation de la clairance blastique à J5 influence la réponse et la survie. Une autre étude, publiée en 2007, portant sur 86 LAM non promyélocyaires de l'adulte, montre que la médiane de disparition des blastes sanguins est de 5 jours et distingue deux groupes : les patients dont les blastes disparaissent en moins de 6 jours ont un taux de rechute de 33 %, versus 75 % pour les autres ($p < 0,001$) [58].

Un autre facteur prédictif de la réponse au traitement est la récupération lymphocytaire après traitement d'induction ou intensification avec autogreffe des LAM : une étude de la *Mayo Clinic* a en effet montré, chez 102 patients présentant une LAM et traités entre 1998 et 2002 par une chimiothérapie d'induction, que les patients ayant un taux absolu de lymphocytes $> 0,5$ G/L à J15, J21, J28 post-induction et juste avant la consolidation avaient une survie sans maladie et une survie globale significativement meilleures. La récupération lymphocytaire était un facteur indépendant en analyse multivariée [13]. La même équipe avait déjà mis en évidence en 2002 qu'une lymphocytose $> 0,5$ G/L à J15 d'une intensification avec autogreffe de CSP était associée à une meilleure survie globale (> 14 mois vs 10 mois) et sans événement (105 mois vs 9 mois) dans des LAM du sujet jeune. L'hypothèse avancée est celle d'un effet négatif d'une lymphopénie à J15 qui serait associée à une immunodépression avec diminution du contrôle immunologique anti-tumoral autologue [145]. Ceci ouvre peut-être la voie à un nouveau concept de thérapie cellulaire et d'immunothérapie basé sur des réinjections de lymphocytes du patient post-induction ou post-autogreffe.

4. Facteurs pronostiques en situation de rechute

Malgré les progrès thérapeutiques, la fréquence des rechutes demeure élevée et les réponses aux traitements de la rechute sont décevantes avec une durée de seconde rémission souvent brève. Les facteurs pronostiques des rechutes de LAM sont aussi connus. Une étude hollandaise s'est intéressée à 667 patients de moins de 60 ans porteurs de LAM non promyélocytaire en 1^{ère} rechute. Les quatre facteurs pronostiques mis en évidence sont la durée de la première rémission, les anomalies cytogénétiques au diagnostic, l'âge à la rechute et les antécédents de greffe de cellules souches. La combinaison de ces quatre facteurs permet de distinguer trois groupes de risque : le groupe favorable a une survie globale de 46 % à 5 ans, le groupe intermédiaire de 18 % à 5 ans et le groupe défavorable de 4 %. A noter néanmoins que 2/3 des patients se trouvent dans le dernier groupe, avec une survie de 16 % à 1 an : pour ces patients, des approches palliatives ou expérimentales doivent probablement être préférées [34].

F. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES LAM

1. Moyens thérapeutiques

Données historiques

Au XIX^{ème} siècle, les traitements utilisés étaient purement palliatifs, combinant fortifiants et analgésiques. La description des groupes sanguins par Karl Landsteiner en 1905 a permis une utilisation progressive des transfusions pour lutter contre l'anémie et les hémorragies dans les leucémies aiguës. Une des premières thérapeutiques 'spécifiques' fut le recours à des injections intra-médullaires de colchicine (en raison de la mise en évidence de son action inhibitrice sur les mitoses végétales) [18].

Si l'efficacité de ces dernières a été remise en cause, le résultat transitoire mais spectaculaire des premières tentatives d'exsanguino-transfusion par Marcel Bessis et Jean Bernard en 1947 a permis l'obtention des premières rémissions, souvent incomplètes mais parfois complètes, de leucémies aiguës [21]. Les rechutes étaient néanmoins systématiques et de moins en moins sensibles à ce traitement [22], par ailleurs difficile à mettre en œuvre puisqu'il nécessitait de grandes quantités de sang frais.

Parallèlement on assistait outre-Atlantique aux débuts de la chimiothérapie des leucémies aiguës, lorsque Sidney Farber et ses collaborateurs du *Children's Hospital* de Boston annoncèrent en juin 1948 des rémissions temporaires chez 16 enfants traités avec de l'aminoptérine, un antagoniste de l'acide folique [66]. D'autres anti-foliques furent testés, notamment l'améthoptérine, jugé plus efficace et moins toxique par voie orale, commercialisé sous le nom de Méthotrexate[®], qui devint par la suite l'anti-folique de référence. L'association anti-folique - cortisone fut remplacée par l'association triple de 6-mercaptopurine, d'améthoptérine et de cortisone, qui était considérée en 1964 comme le meilleur traitement alors disponible.

En 1965, des études américaines suggérant un effet du méthylgag sur les LAM, fut testée une triple association de 6-mercaptopurine, de méthylgag et d'améthoptérine, qui permit l'obtention de 38 % de rémission complète, néanmoins accompagnée d'une importante toxicité digestive et hématologique [19]. Au printemps 1967, les chimiothérapeutes commencèrent à utiliser la rubidomycine combinée à d'autres agents de chimiothérapies : utilisée seule, elle permettait d'obtenir 50 % de rémission complète -mieux que la cytosine arabinoside seule (33 %) ou que l'association de méthylgag et de 6-mercaptopurine (35 %).

Des désaccords entre différentes équipes concernant les doses utilisées, la durée du traitement, la sensibilité selon l'âge ou selon le type cytologique et cytochimique [47] aboutirent à la création en 1954 du groupe coopératif CALGB (*Cancer And Leukemia Group B*), au sein du *National Cancer Institute* américain. En France, le 1^{er} groupe qui s'est constitué en 1984 est le groupe BGMT (Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse) puis le groupe GOELAMS a été créé en 1986 par son regroupement avec des centres d'Hématologie de l'Ouest, des centres Parisiens qui avaient constitué dans les années 1980 le groupe POF (Paris-Ouest-France) et des centres d'Hématologie de l'Est. Le groupe ALFA est un autre groupe français, réunissant des centres de Paris, Lyon et Lille notamment.

Traitement d'induction

Le traitement d'induction est la première phase du traitement qui a pour but d'obtenir une rémission complète. Durant les quatre dernières décennies, différentes études ont permis d'établir un schéma d'induction standard associant une anthracycline à de la cytarabine selon le classique schéma '3+7', soit une anthracycline administrée pendant 3 jours et de l'araC pendant 7 jours.

La cytarabine (aracytine ou araC) est un anti-pyrimidique appartenant donc à la famille des anti-métabolites, qui agit en inhibant la synthèse d'ADN par incorporation et par inhibition de l'ADN polymérase. Elle a été initialement utilisée en monothérapie à la dose de 20 mg/m²/j par voie sous-cutanée pendant 21 jours ou 100 mg/m²/j en perfusion continue pendant 7 jours, ce qui permettait d'obtenir 30 % de rémission complète. La cytotoxicité de la cytarabine est dépendante de son incorporation intracellulaire, cycle-dépendante, et de sa transformation par phosphorylation en son métabolite actif, l'araC tri-phosphate (TP), l'accumulation de l'araC-TP étant proportionnelle à la dose de cytarabine administrée. Des posologies de 1 à 3 g/m² en bolus pendant 5 à 7 jours permettent également un passage de la barrière hémato-méningée et donc une prophylaxie neuro-méningée mais peuvent être associées à une toxicité cérébelleuse inconstamment réversible.

Les anthracyclines sont des anticancéreux d'origine naturelle (antibiotiques produits par des actinobactéries du genre *Streptomyces*) découverts en 1963. Ils appartiennent au groupe des intercalants et inhibent l'activité de la topo-isomérase II ; la plupart des anthracyclines produit des radicaux libres oxygénés responsables d'une toxicité notamment cardiaque qui est cumulative. La daunorubicine est l'anthracycline de référence, elle offrait historiquement en monothérapie 50 % de réponse complète (RC) à la posologie de 60 mg/m² /j pendant 3 jours.

Le schéma classique '3+7' a été décrit pour la première fois par Yates *et al.* en 1973 aux doses suivantes : aracytine 100 mg/m²/j pendant 7 jours et daunorubicine 45 mg/m²/j pendant 3 jours [194]. Ce schéma permettait d'obtenir 63 % de réponses complètes dans l'étude pilote de Yates, et ceci a été confirmé par plusieurs autres études, toutes rapportant des taux de RC entre 60 et 70 %.

Par la suite, différentes stratégies ont été envisagées pour augmenter le taux de réponse complète et diminuer le taux d'échec à l'issue de la chimiothérapie d'induction.

- La comparaison de la daunorubicine avec d'autres agents intercalants comme la mitoxantrone, ou surtout une nouvelle anthracycline, l'idarubicine, dont les demi-vies prolongées peuvent être un atout pour vaincre les résistances leucémiques, a été la grande question des années 1980. La majorité des études réalisées réunies dans une méta-analyse [1] sont en faveur de l'idarubicine pour l'obtention de la réponse complète, voire pour la survie sans rechute. Notons néanmoins qu'il existe une hétérogénéité dans les doses d'anthracyclines utilisées avec un fréquent 'sous-dosage' de daunorubicine. L'essai AML10 de l'EORTC avait lui randomisé des doses équivalentes de daunorubicine, d'idarubicine et de mitoxantrone chez plus de 2 000 patients, sans observer de différence selon l'agent intercalant utilisé, en termes de taux de rémission ou de survie [50].

- Une seconde stratégie visant à augmenter les taux de RC est l'utilisation de hautes doses d'aracytine (qui a montré un intérêt en consolidation pour diminuer les rechutes), définies par une posologie $\geq 1 \text{ g/m}^2$ par dose. Cette stratégie a été nommée par les allemands (les premiers à la tester en 1992 [36]) la 'double induction'. Trois essais randomisés ont comparé dans les années 1990 un protocole d'induction standard et un régime plus intensif utilisant des hautes doses d'AraC : une étude australienne [24] et une étude du SWOG [190] publiées toutes deux en 1996 et un essai du groupe coopératif allemand publié en 1999 [37] ont inclus au total près de 700 patients de 15 à 64 ans. Une méta-analyse de ces 3 études montre que le schéma intensif avec hautes doses d'AraC semble permettre l'obtention d'un taux supérieur de réponse complète (66 % vs 52 %), d'un taux inférieur d'échec primaire (19 % vs 26 %) sans augmenter les décès toxiques (16 % vs 12 %), mais aucune différence n'est significative [103]. Il existe une augmentation de la survie sans maladie à 4 ans mais pas de la survie globale.

- Une autre approche a été d'ajouter au traitement d'induction classique une troisième molécule pouvant augmenter l'effet antileucémique.

Dans cette optique a été testée la lomustine (CCNU), qui est un anti-néoplasique cytostatique alkylant de la famille des nitroso-urées. Son action passe par une alkylation de l'ADN et de l'ARN, ce qui perturbe les synthèses protéiques et les divisions cellulaires. Le groupe BGMT a évalué entre 1995 et 2001 (essai BGMT 95) l'ajout de lomustine, administrée par voie orale à 200 mg/m^2 à J1, à une induction standard de type '5+7' chez des sujets âgés porteurs d'une LAM. L'analyse de 364 patients n'a pas mis en évidence de différence de taux de réponse complète, mais il existe une tendance à une augmentation de la survie globale (survie médiane de 12 mois dans le bras lomustine vs 7 mois dans le bras contrôle ($p = 0,05$) mais survie globale à 2 ans non différente) [141]. L'étude rétrospective du GOELAMS portant sur 847 patients de plus de 60 ans atteints de LAM et traités dans 3 essais menés entre 1995 et 2005 a montré que l'administration de lomustine en induction était un facteur pronostique indépendant pour le taux de RC et pour la survie (survie médiane de 12,7 mois vs 8,5 mois, $p = 0,004$) [139]. L'essai actuel randomisé du GOELAMS destiné aux sujets âgés de plus de 60 ans (LAM-SA 2007) vise à confirmer ces données, en testant l'addition de CCNU non seulement à l'induction mais aussi lors de la consolidation et des cures de réinductions.

D'autre part, la chimiorésistance étant en partie expliquée par la surexpression de gènes de multirésistance aux drogues et notamment du gène *MDR1* codant pour la glycoprotéine P, certaines équipes ont cherché à évaluer l'efficacité de molécules capables d'inverser le phénotype MDR. Sur les bases de modèles animaux et de résultats encourageants d'un essai de phase I-II [165], le GOELAMS a réalisé une étude de phase III comparant de façon randomisée l'apport de l'ajout de quinine à une induction classique associant mitoxantrone et aracytine chez 315 patients porteurs de leucémies aiguës à un stade avancé (LAM mais aussi LAL en rechute, réfractaires, ou secondaires à des myélodysplasies). Des effets secondaires (principalement des acouphènes, des vertiges, des nausées ou vomissements et des troubles du rythme cardiaque) ont été observés chez 35 % des patients traités par quinine, nécessitant une diminution des doses. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du taux de rémission complète (52,8 % dans le groupe quinine versus 45,5 % dans le groupe contrôle, $p = 0,19$) même si le taux d'échec est plus important dans le groupe contrôle (39,6 % vs 27,9 %, $p = 0,04$), probablement en raison de l'augmentation du taux de décès survenus

pendant l'induction dans le groupe quinine (13 % vs 4%, $p = 0,01$) [166]. De nouvelles modalités d'administration de la quinine en perfusion plus courte (dans l'objectif d'augmenter le taux sérique juste avant la perfusion de mitoxantrone et de diminuer les effets secondaires) sont en cours d'évaluation (étude collaborative GFM-ALFA-GOELAMS). D'autres agents modulant le phénotype MDR, notamment le valspodar, sont actuellement à l'étude mais paraissent décevants, chez les sujets jeunes [81] comme chez les sujets âgés [181].

- Puisque les chimiothérapies des LAM utilisent des drogues dépendantes du cycle cellulaire (comme l'aracytine), il a été envisagé de recruter les cellules en cycle afin de les rendre plus sensibles à ces drogues, en utilisant des facteurs de croissance hématopoïétiques tels le G-CSF ou le GM-CSF : une étude randomisée hollandaise de 640 patients âgés de moins de 60 ans n'a pas montré de différence en termes du taux de réponse complète mais a mis en évidence une amélioration de la survie sans rechute dans le bras comportant du G-CSF (42 % versus 33 % à 4 ans) sans différence de survie globale. L'analyse de sous-groupes cytogénétiques montrait l'absence d'effet dans le groupe avec cytogénétique défavorable, contrairement aux LAM à caryotype normal qui tiraient bénéfice du G-CSF en termes de survie globale (45 % vs 35 % à 4 ans) [122].

Le groupe ALFA a récemment présenté les résultats à long terme de son expérience de l'utilisation du GM-CSF pour sensibiliser les cellules leucémiques à la chimiothérapie : 259 patients de moins de 50 ans ont été randomisés dans l'essai ALFA 98-02 pour recevoir ou non du GM-CSF en association à une chimiothérapie comportant mitoxantrone, araC et VP16. Les résultats objectivent une augmentation du taux de RC et de la survie sans événement, mais pas de la survie globale. De façon intéressante, les patients avec cytogénétique défavorable, hyperleucocytose ou réarrangements de *FLT3* ou *MLL* semblent plus particulièrement tirer bénéfice de l'ajout de GM-CSF puisque la survie sans événement à 5 ans est significativement augmentée dans le bras GM-CSF dans chacun des sous-groupes, respectivement à 24 % (vs 18 %), 32 % (vs 5 %), et 39 % (vs 8 %) [178].

A noter qu'une méta-analyse publiée en 2009 a permis de colliger les données de 19 études, qui incluaient 4 941 patients (dont 2 475 avaient été randomisés), traités entre 1966 et 2008. Elle révélait l'absence de différence en termes de survies globale ou sans événement, de taux de RC ou de rechute entre les patients ayant ou non bénéficié d'un *priming* par G-CSF [171]. Mais seulement deux des 19 études prenaient en compte la cytogénétique, et les différences de traitement, entre les années 1960 et aujourd'hui, rendent l'interprétation de ces résultats assez délicate.

Traitements de consolidation

Les modalités de consolidation après obtention d'une réponse complète reposent, chez les sujets jeunes, sur la chimiothérapie intensive par plusieurs cures d'aracytine à haute dose, sur l'intensification avec autogreffe ou sur la greffe allogénique.

✓ **Allogreffe standard** : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) standard à conditionnement myélo-ablatif à partir d'un donneur HLA-identique reste la modalité de consolidation qui obtient le moindre taux de rechute dans la prise en charge des LAM des sujets de moins de 50 ans, en raison de l'effet greffon contre leucémie (GVL pour *Graft Versus Leukemia*), de mécanisme immunologique médié par les lymphocytes T. L'avantage en survie est en partie contrebalancé par la toxicité immédiate et retardée de la procédure [87, 170, 198] ; d'autre part, l'allogreffe n'est en pratique réalisée que pour un pourcentage limité de patients ayant un donneur HLA-identique, et l'utilisation de conditionnements myélo-ablatifs ne permet pas d'utiliser cette thérapeutique chez des patients de plus de 45 à 50 ans, alors que c'est justement chez les patients plus âgés que l'on trouve le plus fréquemment les anomalies cytogénétiques péjoratives.

C'est ce que suggère une étude de l'EORTC ayant comparé entre 1993 et 1999 chez 734 patients en rémission complète, une intensification par autogreffe de CSP et l'allogreffe de CSH. L'analyse en intention de traitement montre que la survie sans rechute est significativement plus longue chez les patients avec donneur HLA-identique (52,2 % à 4 ans) que chez les patients sans donneur (42,2 %, $p = 0,044$), sans différence de survie globale puisque le taux de décès toxiques était 3 fois plus important dans le groupe allogreffe (17,4 % versus 5,3 %). A noter que si la survie sans maladie (DFS pour *Disease-Free-Survival*) n'était pas différente entre allo et autogreffe dans les sous-groupes de LAM à cytogénétique favorable ou intermédiaire, les LAM à cytogénétique défavorable profitaient de l'allogreffe puisque la DFS était de 43 % pour l'allogreffe versus 18 % pour l'autogreffe dans ce groupe [170].

Concernant les particularités de chaque groupe cytogénétique, les résultats sont discordants : une méta-analyse du groupe BGMT a montré que l'allogreffe familiale permettait d'obtenir un taux de survie et de survie sans rechute significativement plus élevé que dans le bras chimiothérapie avec autogreffe dans les LAM du sujet du groupe cytogénétique intermédiaire [98] (Figure 3B), mais pas pour les malades de meilleur pronostic -conduisant à son abandon dans les protocoles ultérieurs (Figure 3A)- ni pour ceux à haut risque dans cette étude (Figure 3C), ce qui peut faire suggérer la nécessité de rechercher de nouvelles stratégies.

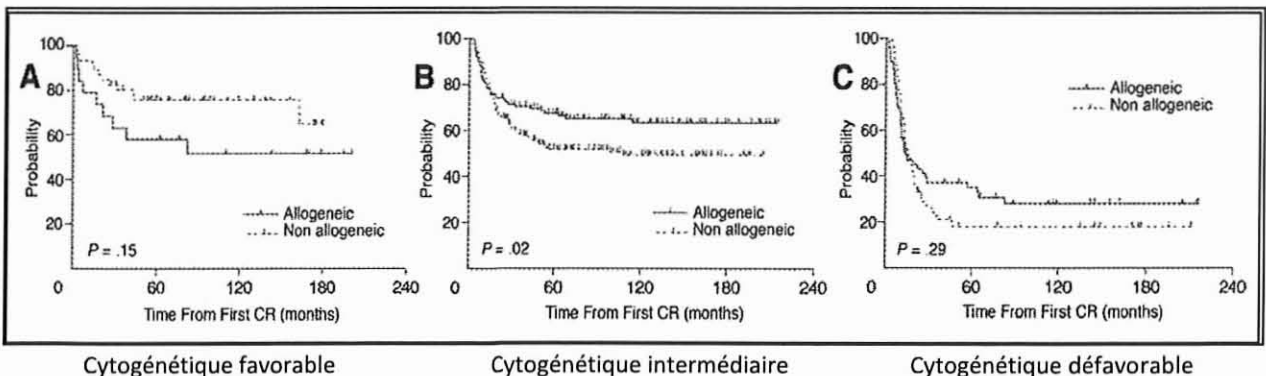


Figure 3 : Survie globale par groupe cytogénétique selon la modalité de consolidation (auto ou allogreffe) [99].

D'autres méta-analyses partagent ces conclusions, mais incluent dans les patients tirant un bénéfice de l'allogreffe ceux porteurs de LAM de pronostic cytogénétique défavorable [193]. Une étude américaine de 560 patients allogreffés à partir d'un donneur non apparenté a aussi permis de montrer que l'effet GVL paraît efficace même chez les patients présentant une LAM avec cytogénétique défavorable, au prix néanmoins d'une toxicité liée à la procédure élevée [173].

L'analyse intermédiaire du protocole GOELAMS LAM 2001 confirme un avantage de survie sans maladie à 2 ans de l'allogreffe familiale (71 %, vs 52 % dans le bras autogreffe, $p = 0,007$) pour les malades de moins de 50 ans [118] sans différence de survie globale (taux de décès toxique plus élevé).

✓ **Allogreffe à conditionnement réduit** : La toxicité immédiate de l'allogreffe standard pour les malades de plus de 50 ans a conduit au développement de conditionnements dits atténués ou réduits. Plusieurs séries ont été rapportées avec des résultats encourageants : mortalité toxique inférieure à 10-20 %, survie sans rechute à 2 ans entre 40 et 75 %, mais le taux de rechute reste cependant encore élevé, entre 20 et 50 % [25, 175]. Cependant, si l'étude rétrospective du registre de l'EBMT comparant conditionnement standard et atténué chez des sujets de plus de 50 ans porteurs de LAM a montré un plus grand taux de mortalité toxique pour l'allogreffe standard (32 % à 3 ans, vs 18 %), elle a aussi mis en évidence un taux de rechute plus important (33 % à 3 ans vs 16%) chez les malades ayant reçu une allogreffe atténuée, avec au total une survie globale équivalente pour les 2 groupes (56 % vs 53 %) [5].

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

L'évaluation des conditionnements réduits doit se poursuivre dans ce contexte dans de nouvelles études prospectives. C'est l'objectif du protocole de l'EBMT Minimax qui vise à comparer, de manière randomisée, un protocole d'allogreffe standard à un conditionnement réduit ; cet essai souffre néanmoins d'un déficit d'inclusions, en raison du risque de toxicité liée à la procédure dans le bras standard pour des patients fragiles.

Pour le GOELAMS, le protocole LAM-IR 2006 a pour objectif secondaire d'évaluer le bénéfice d'une stratégie de greffe allogénique familiale ou non apparentée, à conditionnement standard (jusqu'à 50 ans) ou non myéloablatif (de 51 à 60 ans), dans le groupe de cytogénétique intermédiaire (en dehors de statuts moléculaires favorables qui sont les mutations de *NPM1* ou *CEBPA*, en dehors d'ITD de *FLT3*) ; le protocole LAM-HR 2006 a pour objectif secondaire d'évaluer la faisabilité d'une consolidation systématique par allogreffe à conditionnement atténué pour les patients avec cytogénétique défavorable obtenant une RC.

Les modalités de consolidation et les indications d'allogreffe, standard ou à conditionnement réduit, restent donc à préciser pour chaque groupe cytogénétique (et moléculaire) de LAM. Quant aux traitements de consolidation utilisés chez les sujets de plus de 60 ans, ils seront développés dans le chapitre I.F.3 de cette 1^{ère} partie.

Nouvelles molécules de chimiothérapie

De nouveaux agents font leur apparition dans l'arsenal thérapeutique des hémopathies, et sont actuellement testés, essentiellement en phase II pour l'instant, dans les LAM. Par exemple, l'homoharringtonine est une drogue de la classe des alcaloïdes (extraite des plantes de *Cephalotaxus*, conifère originaire des provinces du Sud de la Chine), inhibant la synthèse protéique et dont la cytotoxicité est dépendante du cycle cellulaire. L'aclarubicine est une nouvelle anthracycline isolée en 1973 à partir d'une souche de *Streptomyces galilaeus*, montrée efficace dans les LAM, en association à l'aracytine. Une étude chinoise a évalué l'association homoharringtonine, aracytine et aclarubicine comme traitement d'induction de 48 sujets de 14 à 57 ans porteurs d'une LAM. Le taux de RC paraît intéressant dans les groupes de cytogénétique favorable (100 %) et intermédiaire (82 %) et particulièrement dans les LAM 5 (avec une survie globale à 3 ans de 75 %). Ces données demandent néanmoins à être confirmées, et le taux de RC de 33 % dans le groupe de pronostic cytogénétique défavorable semble en revanche peu satisfaisant [96].

Nouvelles thérapeutiques ciblées

La compréhension des mécanismes de leucémogénèse myéloïde, mais également de résistance aux traitements, a amené le développement de thérapeutiques plus ciblées qui peuvent trouver leur place en complément des stratégies conventionnelles.

Dans un modèle de leucémogénèse à deux événements ('two-hit'), l'équipe de Gilliland a montré qu'il existe une coopération entre des anomalies moléculaires responsables d'un arrêt de la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques et d'autres anomalies conduisant à un excès de prolifération [102] : la survenue d'une leucémie dans un précurseur hématopoïétique est secondaire premièrement à des anomalies de la transduction du signal responsables d'un excès de prolifération et d'une résistance à l'apoptose et deuxièmement à un blocage de la différenciation. Les mutations de type I donnant un avantage prolifératif ou de survie sont identifiées dans 50 % des LAM (mutations de type ITD ou de *FLT3*, mutations de *c-KIT*, de *N-RAS*, de *K-RAS* notamment) et peuvent être exclusives. Les anomalies de type II conduisant à un blocage de la différenciation peuvent être des translocations responsables de la production de transcrits de fusion impliquant des facteurs de transcription (*CBFβ-MYH11*, *AML1-ETO*, *PML-RARα*, *TEL-AML1*, *NUP98-HOXA9*, *AML1-AMP19*) ou des mutations ponctuelles (*CEBPα*, *AML1*, *PUI*).

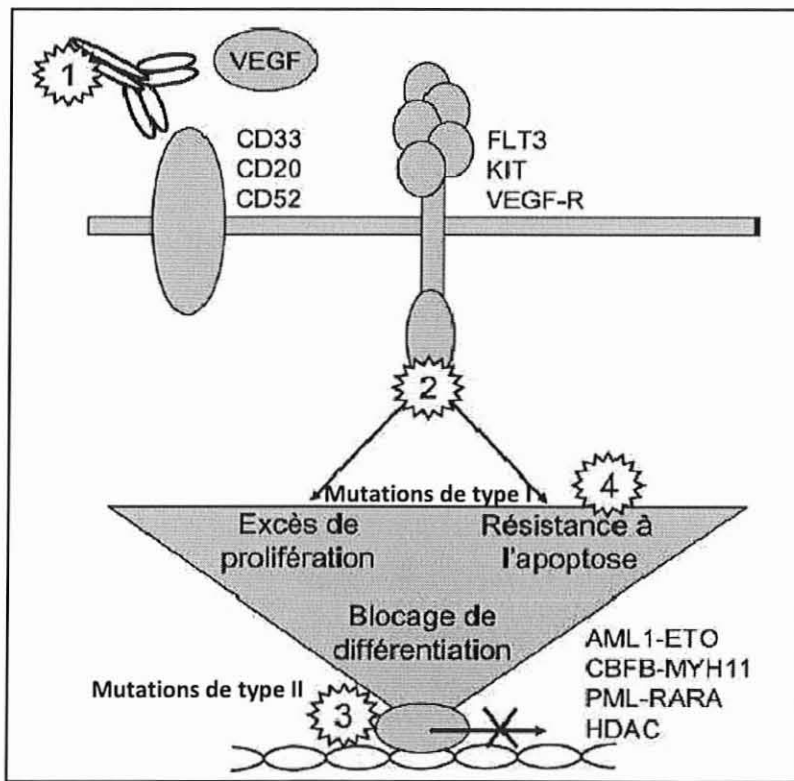


Figure 4 : Représentation schématique des mécanismes de leucémogénèse myéloïde et des principales cibles thérapeutiques (1=anticorps monoclonaux, 2=inhibiteurs de tyrosine kinase ou de transduction du signal, 3=agents différenciants, 4=inducteurs de l'apoptose).

Les nouvelles thérapeutiques ciblant ces mécanismes d'oncogénèse ont pour objectif de rétablir cette différenciation (agents différenciants) ou d'inhiber le signal de prolifération et de rétablir l'apoptose. D'autres nouvelles molécules ciblent les molécules de surface, les récepteurs et les voies de signalisation cellulaires.

LES AGENTS DIFFERENTIANTS : ATRA, agents déméthylants, inhibiteurs des HDAC

- L'ATRA : dans les LAM 3, les fortes doses d'ATRA (acide tout-trans rétinoïque) rétablissent la fonction transcriptionnelle de l'acide rétinoïque, induisant une différenciation et une apoptose des blastes. Depuis la fin des années 1980 où les premières rémissions de LAM3 ont été rapportées en monothérapie, l'ATRA a progressivement confirmé sa place en association avec la chimiothérapie conventionnelle en induction et en entretien des LAM 3 [51]. L'ATRA est l'objet d'investigations qui dépassent le cadre de la LAM 3, et peut jouer un rôle dans l'arsenal thérapeutique des LAM en général. L'association de l'ATRA à la chimiothérapie conventionnelle a, pour l'instant, montré des résultats discordants dans les LAM non M 3 en première ligne : une étude allemande de phase III met en évidence, chez des patients de plus de 60 ans, un taux de réponse complète supérieur et des survies sans événement et globale plus longue dans le bras ATRA [156], alors que 3 essais anglais du MRC n'ont montré aucun bénéfice de l'ajout d'ATRA, que ce soit chez des patients jeunes, âgés non éligibles pour une chimiothérapie intensive ou en rechute. Une nouvelle étude du groupe allemand suggère que l'effet de l'ATRA serait limité au sous-groupe de patients '*NPM1* muté sans ITD de *FLT3*', expliqué par le fait que l'ATRA agirait en diminuant l'expression de *NPM1* [155].

- La méthylation de l'ADN est une modification épigénétique fréquente dans les cancers, qui inhibe l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs et qui a un impact pronostique important en hématologie, notamment dans les LAM et les syndromes myélodysplasiques. L'ADN méthyltransférase catalyse cette réaction et des inhibiteurs de cette enzyme comme l'azacytidine ou la décitabine ont été développés. L'azacytidine, qui a surtout été évaluée dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque, a également montré une efficacité dans des LAM pauciblastiques : l'analyse du sous-groupe de 113 patients, d'âge médian de 70 ans, correspondant à l'ancienne catégorie des AREB-T (soit des LAM avec une blastose médullaire entre 20 et 30 %) du protocole AZA-001 du GFM (Groupe Français des Myélodysplasies) a montré une différence de survie globale à 2 ans en faveur du groupe azacytidine, par rapport au traitement conventionnel (pouvant comporter traitement symptomatique, aracytine à faible dose ou traitement intensif de type induction de type '3+7') [68].

- Un autre mécanisme épigénétique de régulation d'expression des gènes repose sur les modifications de protéines associées à la chromatine, les histones. Ce processus est, entre autres, contrôlé par les histones acétyltransférases et les histones déacétylases (HDAC). L'inhibition de l'activité HDAC permet l'acétylation des histones, entraînant une réexpression des gènes concernés.

De nombreux inhibiteurs d'HDAC sont actuellement à l'étude, et parmi eux, l'acide valproïque DEPAKINE® est à ce jour le mieux étudié dans les LAM. En monothérapie, l'effet de l'acide valproïque est surtout retrouvé dans les syndromes myélodysplasiques mais il a été montré une synergie avec les agents déméthylants [75], et également une potentialisation, par l'acide valproïque, de l'effet du MYLOTARG® sur les blastes myéloïdes [176]. Ceci ouvre donc la voie à de multiples possibilités d'associations.

Un autre inhibiteur d'HDAC, l'entinostat, a montré une capacité à restaurer l'expression de gènes pro-apoptotiques dans des cellules leucémiques [196]. Des essais cliniques sont actuellement en cours.

- L'association d'inhibiteurs d'HDAC et d'inhibiteurs d'ADN méthyltransférase possède un effet synergique *in vitro*. Et l'activité de l'ATRA peut être augmentée par l'utilisation des inhibiteurs d'HDAC comme par les agents déméthylants. Basé sur ces données, le MD Anderson a étudié une triple association de 5-azacytidine, d'acide valproïque et d'ATRA chez 46 patients d'âge médian de 69 ans atteints de LAM (et 7 patients de myélodysplasie). La toxicité limitant la dose était d'origine neurologique et réversible et le taux de réponses global était de 42 % (52 % chez les patients non antérieurement traités) [167]. Les résultats du protocole VIVEDEP du groupe ALFA associant 5-azacytidine, acide valproïque et ATRA chez des sujets âgés considérés non éligibles pour la chimiothérapie intensive ont été présentés au dernier congrès de l'ASH [147] : les 51 patients avaient un âge médian de 73 ans et cumulaient les facteurs pronostiques péjoratifs. L'azacytidine était administrée en sous-cutané à 75 mg/m²/j pendant 7 jours, l'acide valproïque à 50 puis 35 mg/m²/j pendant 7 jours et l'ATRA à 45 mg/m²/j pendant 28 jours. La réduction de dose de l'acide valproïque était motivée par sa toxicité neurologique. Le taux de réponse global était de 31 %, de 45 % pour les patients avec une LAM *de novo*, de 29 % pour les LAM à cytogénétique défavorable et seulement de 9 % pour les formes avec leucocytose > 5 G/L au diagnostic. Ces résultats encourageants pour cette population de malades s'associaient à une toxicité principalement hématologique et infectieuse, les troubles neurologiques étant beaucoup moins fréquents à 35 mg/m² d'acide valproïque.

LES INDUCTEURS DE L'APOPTOSE : inhibiteurs de *BCL-2*

Comme dans d'autres cancers, l'activation de voies anti-apoptotiques telle celle de *BCL-2* peut induire une résistance à la chimiothérapie. L'hyper-expression de *BCL-2* étant associée à un mauvais pronostic dans les LAM, l'utilisation d'oligonucléotides anti-sens anti-BCL2 a été envisagée et montre une majoration *in vitro* de la sensibilité de cellules tumorales à la chimiothérapie. L'oblimersen GENASENSE[®] est un anti-sens qui a montré une efficacité en monothérapie dans les LAM réfractaires ou en rechute [126], avec une bonne tolérance en association avec la chimiothérapie, actuellement évalué dans des essais de phase III.

LES INHIBITEURS DE KINASES ET DE LA TRANSDUCTION DU SIGNAL : inhibiteurs des récepteurs tyrosine kinase (FLT3, KIT) ou du récepteur au VEGF ou à l'EGF, inhibiteurs de la transduction du signal (inhibiteurs de farnésyl transférase, rapamycine)

- L'oncogène modèle en hématologie est probablement la protéine de fusion BCR-ABL qui résulte de la translocation t(9;22) et qui possède une activité kinase permanente. Dans les LAM, l'identification d'anomalies de récepteurs à tyrosine kinase est plus récente : ces mutations touchent principalement les récepteurs de classe III particulièrement impliqués dans l'hématopoïèse (FLT3, KIT, FMS et PDGF-R). Des mutations activatrices de *FLT3* sont retrouvées dans près d'un tiers des

LAM, et le récepteur *KIT* au *SCF (Stem-Cell Factor)* est muté dans un quart des LAM CBF. La mise en évidence de mutations de *FLT3* dans les LAM a conduit au développement d'inhibiteurs spécifiques de cette kinase : le *PKC-412*, le *CEP-710*, le *MLN518*, le *SU11248* sont actuellement en cours d'évaluation. Ces inhibiteurs ont montré une activité modérée en monothérapie, et l'efficacité n'est pas toujours corrélée au statut mutationnel de *FLT3*. Des résultats préliminaires d'association avec la chimiothérapie sont plus encourageants [32]. D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont en développement : le *dasatinib*, qui cible notamment *KIT*, est à l'étude dans les LAM CBF chimio-réfractaires (étude de phase II en cours).

- Des inhibiteurs du récepteur au *VEGF* comme le *SU5416*, qui inhibe également les récepteurs tyrosine kinase *KIT* et *FLT3*, sont en cours d'évaluation dans les LAM, les premiers résultats montrant une faible toxicité [144]. Un autre récepteur tyrosine kinase, celui de l'*EGF (Epidermal Growth Factor)* est actuellement à l'étude dans les LAM. En effet, l'inhibition pharmacologique de l'*EGFR* possède un effet anti-tumoral clinique indéniable dans les tumeurs solides, et le cas d'un patient atteint d'un cancer bronchique et d'une LAM ayant répondu à l'*erlotinib*, un nouvel inhibiteur de l'*EGFR*, a suscité l'intérêt pour cette molécule en hématologie. Un travail français montre que l'*erlotinib* induit la différenciation, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose de cellules myéloblastiques issues de patients atteints de LAM ou de SMD. Outre l'intérêt potentiel de ces résultats au plan thérapeutique, ces résultats sont étonnants puisque les cellules sensibles au traitement n'expriment pas l'*EGFR*. Les auteurs suggèrent que l'effet de l'*erlotinib* passerait par une inhibition de la voie *JAK2* et la translocation rapide de *NPM-1* vers le noyau [27].

- Bien que les mutations du gène *RAS* ne soient pas constamment détectées dans les LAM, l'activation de *RAS* peut conduire à une prolifération cellulaire anormale. Les protéines Ras sont synthétisées sous forme de précurseurs dans le cytosol et doivent se lier à la membrane pour permettre la transmission des signaux de transduction. Cette liaison est sous la dépendance de l'enzyme farnésyl transférase, contre laquelle des inhibiteurs ont été développés dans le but de bloquer les signaux prolifératifs passant par Ras. Le tipifarnib *ZARNESTRA®* est le premier de ces inhibiteurs évalué en clinique, et notamment dans les LAM. Ce médicament administré par voie orale a une activité démontrée sur les LAM en rechute ainsi qu'en première ligne de traitement, avec un taux de réponse complète de 15 % en monothérapie dans des LAM de risque défavorable [110]. Une étude de phase I a, par ailleurs, récemment montré la faisabilité d'une association de tipifarnib à un traitement d'induction classique '3+7' en 1^{ère} ligne chez 24 patients de plus de 60 ans, avec un taux de réponse complète (y compris avec reconstitution hématologique incomplète) global de 54 % [31]. Des études randomisées sont actuellement en cours.

- La kinase *mTOR (mammalian target of rapamycin)* impliquée dans la voie *PI3K/Akt* de la transduction du signal est activée dans de nombreux cancers y compris les LAM. Elle contrôle la traduction de nombreux ARN et est impliquée dans la progression dans le cycle cellulaire. La rapamycine *RAPAMUNE®* est évaluée en combinaison à la chimiothérapie en première ligne dans la LAM [149].

LES ANTICORPS MONOCLONAUX : anticorps anti-antigènes de surface, anti-VEGF

Une autre stratégie ciblée est représentée par les anticorps monoclonaux, dirigés spécifiquement contre des antigènes de surface des blastes myéloïdes.

- Anti-CD33 : dans plus de 90% des cas, les blastes de LAM expriment l'antigène CD33. Des anticorps anti-CD33 ont, par conséquent, été évalués comme agent thérapeutique soit sous une forme non modifiée soit couplés à des agents anti-leucémiques. L'association de l'anti-CD33 avec des radio-éléments (Iode 131, Yttrium 90) a été évaluée, surtout dans le contexte d'allogreffe et il existe aussi un anti-CD33 lié à la gélonine dont l'effet cytotoxique provient de l'inactivation des sous-unités ribosomales par hydrolyse enzymatique.

Mais l'anti-CD33 le plus utilisé dans les LAM est le gemtuzumab-ozogamycine MYLOTARG[®] qui est un anticorps humanisé de type IgG4 conjugué à la (diméthyl hydrazide N-acétyl)-calicheamycine (antibiotique anti-tumoral apparenté aux anthracyclines) responsable des effets biologiques : l'anticorps se lie au CD33, est internalisé puis hydrolysé et la partie cytotoxique (calicheamycine) entre dans le noyau où elle se lie à l'ADN, entraînant des cassures irréversibles et la mort cellulaire par apoptose. Le MYLOTARG[®] a été montré capable de reconnaître et de tuer les cellules de la lignée leucémique HL60, les xéno greffes HL60 et les échantillons de moelle de LAM. La dose retenue pour les essais de phase II a été de 9 mg/m² (IV sur 2 heures à 2 semaines d'intervalle) et 3 essais multicentriques ont été menés pour évaluer l'efficacité et la tolérance du MYLOTARG[®] en monothérapie : sur les 142 premiers patients (avec LAM CD33+ en première rechute), 16 % ont obtenu une RC et 14 % une RC avec reconstitution plaquettaire incomplète (RCp) [163]. Les effets secondaires les plus fréquents ont été une neutropénie de grade 3-4 et une toxicité hépatique (élévation de la bilirubine ou des transaminases). L'association de MYLOTARG[®] à la chimiothérapie a été testée dans des LAM en rechute ou réfractaires, puis en 1^{ère} ligne dans des LAM à haut risque, avec une diminution des doses en raison des risques de toxicité hépatique (description notamment de maladies veino-occlusives). Il a par ailleurs été récemment suggéré, sur la base de la constatation d'une réexpression par la cellule leucémique du CD33 après exposition au MYLOTARG[®], que les doses fractionnées (à 3 mg/m² à J1, J4 et J7) étaient plus efficaces et moins toxiques [172].

- Autres anticorps : plusieurs autres anticorps monoclonaux sont actuellement à l'étude, et un anti-CD44 notamment, a montré récemment une efficacité anti-leucémique. La glycoprotéine CD44, dont l'expression est augmentée dans les LAM, est une molécule d'adhésion permettant une interaction avec le microenvironnement médullaire et qui aurait un rôle dans l'auto-renouvellement des CSH. Une étude canadienne a montré chez la souris qu'un anticorps anti-CD44 permettait d'éradiquer les cellules souches leucémiques *in vivo* par blocage de leur trafic au niveau du microenvironnement (puisque les souris traitées par anti-CD44 résistaient à la greffe de leucémies humaines). Ceci suggère que le ciblage de CD44 modifie l'interaction cellule souche – niche hématopoïétique et altère l'hématopoïèse leucémique [97].

La mise en évidence du rôle de l'angiogénèse dans les LAM a également conduit à évaluer des thérapeutiques anti-angiogéniques, notamment le bevacizumab AVASTIN[®], un anticorps anti-VEGF dont la bonne tolérance permet actuellement l'évaluation dans des études de phase II [144].

2. Stratégie thérapeutique chez les sujets jeunes

Nous présentons dans ce chapitre la stratégie proposée par le GOELAMS. L'importance pronostique de la cytogénétique dans les LAM est telle qu'elle guide les options thérapeutiques en fonction du risque défini par la cytogénétique des blastes au diagnostic. Ceci sous-entend la réalisation très rapide 'en urgence' au diagnostic du caryotype, puisque le traitement ne sera décidé et débuté qu'après réception des résultats des analyses cytogénétiques, et qu'il a été montré que le délai entre le diagnostic et le début du traitement ne devait pas dépasser cinq jours pour ne pas prendre le risque de diminuer le taux de réponse ou la survie.

LAM de type CBF

En présence d'une translocation $t(8;21)(q22;q22)$, $t(16;16)(p13;q22)$ ou d'une inversion $inv(16)(p13;q22)$, le patient entre dans la catégorie de risque cytogénétique favorable et peut être inclus dans le protocole LAM CBF 2006 qui est une étude de phase III visant à comparer une chimiothérapie d'induction séquentielle systématique (bras ALFA) à une induction séquentielle conditionnelle (bras GOELAMS) en fonction de la blastose résiduelle à J15.

Il a en effet été démontré qu'il existait un bénéfice net à l'utilisation de fortes doses d'aracytine dans le traitement de consolidation de ces LAM, et sans doute également au cours du traitement d'induction : l'essai ALFA-9000 avait mis en évidence que l'utilisation d'une induction séquentielle systématique s'associait à une réduction de l'incidence des rechutes (cependant il n'était pas prévu de haute dose d'araC en consolidation dans cette étude) ; l'essai LAM 2001 du GOELAMS a lui objectivé qu'un renforcement de l'induction (selon les résultats du myélogramme de J15) était nécessaire chez 20 % des malades avec une LAM de type CBF. Il convient donc de comparer ces deux stratégies de façon randomisée.

Dans ce protocole 2006, la consolidation repose sur trois cures d'aracytine à haute dose ($3 \text{ g/m}^2 \times 2/j$ à J1, J3 et J5) et le suivi de la maladie résiduelle permet de détecter précocement des patients chimiorésistants à qui sont proposés un traitement alternatif par Dasatinib et/ou une allogreffe de CSH en cas de donneur familial ou non apparenté parfaitement HLA-compatible.

LAM de risque cytogénétique intermédiaire

En présence d'un caryotype normal ou d'anomalies n'entrant ni dans le groupe favorable ni dans le groupe défavorable, les patients présentant une LAM (avec taux de GB $\leq 100 \text{ G/L}$) peuvent être inclus dans le protocole LAM-IR 2006 qui cherche à évaluer une stratégie associant chimiothérapie et MYLOTARG® 6 mg/m^2 versus chimiothérapie seule à l'induction et à la première consolidation.

Les deux premières consolidations intenses reposent sur l'administration d'aracytine à haute dose, et lors de la première est testée l'addition de MYLOTARG®. La dernière consolidation est une intensification par busulfan et cyclophosphamide, suivie d'autogreffe de CSP. (La stratégie de double autogreffe du protocole 2001 a été abandonnée, puisque non supérieure et plus toxique que la simple autogreffe).

Pour les patients ayant un donneur familial ou non apparenté HLA 10/10, cette étude vise également à affiner les indications de greffe en fonction de la stratification moléculaire des LAM à caryotype normal. Actuellement, pour les patients au statut [*FLT3- NPM1+*] ou [*FLT3- NPM1-CEBP α +*], soit 40 % des patients porteurs d'un caryotype normal, l'indication d'allogreffe n'est plus retenue en première rémission complète. Pour les autres qui présentent deux des trois facteurs péjoratifs (*NPM1-*, *FLT3+*, *CEBP α -*), l'allogreffe est prévue ainsi :

- Elle est réalisée juste après le traitement de mini-consolidation d'attente pour les patients de moins de 51 ans (il n'y a plus de consolidation à haute dose prévue avant l'allogreffe, pour essayer de diminuer la toxicité liée à la procédure) et dans ce cas après conditionnement myéloablatif par busulfan et cyclophosphamide.

- Concernant les patients de 51 à 60 ans, ils recevront deux cures de consolidation intensive (avec ou sans MYLOTARG[®] pour la première, selon la randomisation) puis une allogreffe à conditionnement réduit associant busulfan, fludarabine et sérum anti-lymphocytaire.

Ce protocole a également pour objectif d'évaluer de manière prospective la valeur pronostique de la maladie résiduelle, testée, en biologie moléculaire par le niveau d'expression du gène *WT1*, et également en cytométrie en flux ; un second objectif est d'établir de manière prospective la valeur pronostique au diagnostic des marqueurs moléculaires *FLT3* (ITD et mutations ponctuelles), *MLL* (PTD et réarrangements), *NPM1* (mutations), *CEBP α* (mutations), mais aussi de l'expression de *BAALC*, *ERG* et *AF1q*.

Quant aux LAM de risque cytogénétique défavorable, les stratégies thérapeutiques actuelles seront détaillées dans le chapitre II D de cette première partie.

3. Stratégie thérapeutique chez les sujets âgés

Les résultats du traitement de la LAM du sujet âgé de plus de 60 ans ne se sont pas beaucoup améliorés ces vingt dernières années et le pronostic reste extrêmement réservé avec une médiane de survie de l'ordre d'un an et une survie globale de 20 à 30 % à trois ans chez les patients éligibles pour une chimiothérapie intensive [86].

Pourquoi considérer particulièrement les LAM du sujet âgé ?

- Tout d'abord pour des raisons épidémiologiques de fréquence du diagnostic de LAM chez le sujet âgé : l'âge médian au diagnostic d'une LAM est de plus de 65 ans, l'incidence augmente avec l'âge et les perspectives démographiques envisagent une forte augmentation de la population des sujets de plus de 60 ans d'ici 2030.

- Également parce que les caractéristiques de la LAM du sujet âgé sont différentes de celles du sujet jeune, rendant les résultats de la chimiothérapie nettement inférieurs à ceux obtenus chez les sujets jeunes (rémissions complètes plus rares et plus courtes chez les sujets âgés). Les différences proviennent d'une part de facteurs liés au patient, premièrement de par son âge (terrain, existence de comorbidités mais aussi modifications pharmacodynamiques), deuxièmement de par le retentissement de la leucémie sur le plan général (PS au diagnostic) ; et d'autre part de facteurs liés à la leucémie, avec une fréquence plus importante de caractéristiques associées à un mauvais pronostic (LAM souvent secondaires (10 à 25 %), cytogénétique souvent défavorable (20 à 30 %), expression fréquente d'un phénotype de chimiorésistance de type *MDR1* (50 à 75 %).

- Enfin, parce que les objectifs d'un traitement de LAM chez un sujet âgé peuvent être différents de ceux d'un sujet jeune : au lieu de l'objectif RC, condition nécessaire pour une survie à long terme, il faut dans certaines situations précaires ne viser qu'une survie la plus longue possible avec une maladie active mais contrôlée, d'autant que 25 % des LAM du sujet âgé sont peu évolutives. De plus, apparaît la notion de qualité de la survie estimée notamment par la durée d'hospitalisation ou le nombre de ré-hospitalisations pour transfusions, épisodes infectieux.

L'intérêt spécifiquement porté aux LAM des sujets âgés est relativement récent. En 1994, une étude parisienne montrait que 2/3 des patients de plus de 60 ans n'étaient pas inclus dans des protocoles spécifiques [12]. Aujourd'hui encore, de nombreux patients ne sont pas même référencés ou signalés au centre spécialisé (cas notamment des patients très âgés). Le développement de l'oncologie gériatrique a largement participé aux avancées dans les LAM des sujets âgés, notamment via le développement des échelles de qualité de vie ou de scores de comorbidités.

D'autres approches thérapeutiques que le classique traitement intensif ont par conséquent été développées chez les sujets âgés et il existe un large éventail de traitements allant de la chimiothérapie intensive (schémas classiques '3+7' ou équivalents) aux traitements dits de support, en passant par la chimiothérapie sub-optimale (schémas '2+5', utilisation d'idarubicine orale, d'araC à faible dose, d'hydroxyurée) ou les thérapeutiques innovantes (thérapies ciblées, approche allogénique).

Faut-il traiter les LAM du sujet âgé à visée curative ?

Cette question sur l'intérêt même du traitement intensif des LAM chez le sujet âgé a été autrefois le titre de plusieurs éditoriaux, témoignant de résultats thérapeutiques invariablement médiocres et décevants.

Une étude prospective randomisée de l'EORTC, rapportée en 1989 par Löwenberg, a répondu par l'affirmative à cette question : la comparaison chez 60 patients d'âge moyen de 72 ans, sans comorbidité sévère, d'une chimiothérapie intensive de type schéma '3+7' et d'une attitude attentiste associant Aracytine et Hydroxyurée, a montré que le traitement intensif permet l'obtention de 58 % de RC contre 5 % de réponse partielle, sans différence en termes de temps d'hospitalisation ; la différence de survie à 2 ans (17 % pour le bras intensif vs 0 % pour le traitement palliatif) a conduit à l'arrêt prématuré de l'étude [123].

A la même époque, une chimiothérapie par aracytine faible dose a été proposée en alternative à la chimiothérapie intensive : le traitement intensif fait mieux que l'aracytine à 20 mg/m²/j pendant 21 jours, avec une différence de taux de RC de 52 vs 32 %, sans différence de survie globale (13 mois vs 9 mois) ni de temps d'hospitalisation [179]. Cette étude suggère que le traitement intensif doit être préféré dans une population sélectionnée de sujets âgés, d'autant que des essais ultérieurs ont montré que le taux de RC obtenu par l'araC faible dose se situait plutôt en deçà de 20 %.

La chimiothérapie intensive reste donc l'option thérapeutique de référence pour les patients considérés comme éligibles. Les résultats des chimiothérapies intensives à visée curative sont cependant loin d'être satisfaisants chez les sujets âgés, même si le taux de rémission complète peut paraître acceptable (de l'ordre de 50 à 60 % à 65 ans). Mais, contrairement à l'adulte jeune, le sujet âgé n'a pas pu bénéficier des progrès majeurs apportés par l'allogreffe et les intensifications thérapeutiques dans le traitement post-rémission pour raisons de toxicité.

Des tentatives d'« intensification du traitement intensif » chez les sujets âgés (comme dans les formes résistantes chez le sujet jeune) n'ont pas permis d'améliorer le pronostic, comme l'a montré un essai allemand testant une double induction (avec utilisation d'araC à hautes doses) [35].

Éligibilité à un traitement intensif

La décision d'une thérapeutique intensive est parfois difficile, en raison de la présence de comorbidités associées et de l'altération de l'état général liée à la leucémie.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de critères définis pour désigner un patient éligible ou non à un traitement intensif. Plusieurs groupes ont tenté d'évaluer l'impact des scores de comorbidité sur les taux de décès précoce, les taux de rémission complète ou sur la survie globale. L'index de comorbidité de Charlson a été créé en 1987 par un épidémiologiste de New York et ensuite validé dans de nombreux cancers [41]. L'index de comorbidité de Sorrow, adapté à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, a été développé en 2005 [168].

Une étude de l'institut Paoli-Calmettes à Marseille a intégré l'index de Charlson à d'autres variables dans une série de 133 patients de plus de 70 ans traités par chimiothérapie intensive pour une LAM. L'expression du CD34, la leucocytose, la cytogénétique défavorable et le score de

Charlson (> 1) permettent de distinguer trois groupes de pronostics différents, un groupe favorable (22 % des patients), un groupe intermédiaire (41 %) et un groupe de pronostic péjoratif (37 %), avec des taux de RC respectifs de 87 %, 63 % et 37 %, de décès à 2 mois de 9 %, 22 % et 34 % et de survie à 2 ans > 50 %, < 30 % et < 15 % [61].

Deux équipes ont évalué le score de Sorrow chez des patients de plus de 60 ans traités pour une LAM. L'étude du MD Anderson a mis en évidence chez 177 patients une corrélation entre le score de comorbidité et l'évolution : des scores à 0, 1-2, ou ≥ 3 sont associés respectivement à un taux de décès précoce de 3 %, 11 % et 29 % et à une survie globale médiane de 45, 31 et 19 semaines [79]. L'étude du groupe ALFA montre un impact du score de Sorrow sur la survie globale, mais uniquement lié au groupe des scores ≥ 3 qui ne comporte que 5 % des patients. Aussi ce score de comorbidité n'a pas été retenu dans l'index décisionnel de traitement des sujets âgés du groupe ALFA [124].

Enfin, une équipe de New York a récemment réalisé une étude rétrospective de 92 patients de plus de 80 ans traités pour une LAM, dont 64 % de façon intensive, en analysant l'impact des deux scores de comorbidités, le Charlson et le Sorrow. Elle a montré que les deux index de comorbidité avaient la même capacité de prédiction, et ce dans les deux groupes de traitement (intensif et palliatif). Les facteurs associés à une évolution favorable étaient une albuminémie ≥ 34 g/L pour la cohorte entière, un âge < 83 ans, une LAM non M 4-M 5 pour le groupe traité intensivement et un pourcentage de blastes médullaires < 46 % pour le groupe 'supportive care'.

Au vu de ces données, il apparaît intéressant de déterminer les comorbidités et de les intégrer aux caractéristiques de la maladie. Ces scores ont l'avantage par rapport au *performans status* de ne pas être modifiés par une anémie sévère ou un sepsis qui peuvent survenir au diagnostic, altérant l'état général (et le PS) alors que ces complications peuvent être facilement réversibles grâce au traitement symptomatique (transfusions, antibiotiques). Néanmoins, dans la vie quotidienne du clinicien, ces scores trouvent plus difficilement leur place que l'évaluation du PS par 'l'œil du clinicien', comme le montre une étude de registre s'intéressant à 98 % des patients suédois ayant présenté une LAM (et pas seulement la faible proportion incluse dans des essais cliniques), qui met en évidence la faisabilité d'un traitement intensif chez la majorité des patients de plus de 80 ans, lequel est associé à une meilleure évolution que la prise en charge palliative [99].

Adaptation du traitement intensif

Les études récentes et en cours se tournent vers une adaptation de cette chimiothérapie intensive en testant des variations de doses, l'adjonction de facteurs de croissance hématopoïétiques, ou l'association de drogues nouvelles.

- L'utilisation de facteurs de croissance myéloïde (G-CSF ou GM-CSF) diminue de manière constante la durée de neutropénie, et dans certaines études a permis d'augmenter le taux de RC ou la DFS, mais sans bénéfice en terme de survie globale

- L'utilisation des modulateurs de MDR n'a pour l'instant pas fourni de résultat convaincant, bien que la fréquence de l'expression de la glycoprotéine P soit augmentée chez le sujet âgé.

- L'adjonction de lomustine à l'association idarubicine-aracytine à l'induction augmente le taux de rémission complète (protocoles BGMT 95, GOELAMS SA 2002). Le protocole actuel du GOELAMS (SA-2007) est une étude randomisée évaluant l'ajout de lomustine à chacune des étapes de traitement (induction mais aussi consolidation et réinductions).

Traitement de post-rémission

Il n'y a pas de consensus sur les modalités optimales du traitement de post-rémission chez le sujet âgé. Il est basé classiquement sur des réinductions périodiques, associées à un traitement d'entretien prolongé. L'intérêt d'une intensification au décours de la RC reste discuté.

Le groupe ALFA a comparé, chez 164 patients de plus de 65 ans ayant obtenu une rémission complète, une consolidation ambulatoire de 6 cycles mensuels et une consolidation intensive. C'est dans le bras ambulatoire qu'on notait le moins de réhospitalisations et de besoins transfusionnels, et de plus la meilleure survie sans maladie à 2 ans (28 % vs 17 %), ainsi que la meilleure survie globale à 2 ans (56 % vs 37 %) [76]. Le traitement ambulatoire est devenu le traitement de post-rémission standard par rapport aux consolidations intensives.

D'autre part, l'utilisation d'androgènes (en l'occurrence la noréthandrolone à 10 ou 20 mg par jour) a été évaluée par le GOELAMS dans l'essai SA 2002. Dans une étude randomisée comportant 330 patients, âgés de 60 à 86 ans, le traitement de maintenance par NILEVAR[®] poursuivi pendant deux ans est associé à une diminution du taux de rechute après un an de suivi (33 vs 55 %, $p < 0,01$) et à une augmentation des survies sans événement et globale (respectivement 52 vs 32 %, $p = 0,013$ et 60 vs 37 %, $p = 0,03$) [140].

Perspectives

Chez des patients non éligibles à un traitement intensif, des traitements nouveaux au mode d'action différent peuvent être proposés, comme le traitement 'épigénétique' du groupe ALFA associant ATRA, acide valproïque et 5-azacytidine (protocole VIVEDEP) [147].

Un autre exemple est l'utilisation de clofarabine, un nouvel analogue nucléosidique, qui a notamment été utilisé en monothérapie par l'équipe du *MD Anderson* chez 109 patients de plus de 60 ans porteurs d'une LAM. Le taux de réponse complète est de 38 % (plus 8 % de RC avec reconstitution hématopoïétique incomplète) et de façon intéressante, la cytogénétique n'influence pas la réponse au traitement [59]. La même équipe a comparé, dans une étude randomisée, la clofarabine à l'association clofarabine-aracytine à faible dose chez 70 patients d'âge médian de 71 ans. L'association à l'araC permettait d'obtenir significativement plus de rémissions complètes (63 vs 31 %) sans augmenter la mortalité précoce. Ces différences se traduisaient par une meilleure survie sans événement (7,1 vs 1,7 mois) sans néanmoins améliorer la survie globale [63].

Il n'y a par ailleurs actuellement pas de données ni de consensus pour le traitement du sujet très âgé (plus de 80 ans).

II. LAM DE PRONOSTIC CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE

A. DEFINITION DU GROUPE 'CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE'

Diverses études réalisées dans le cadre des protocoles thérapeutiques ont permis d'établir une classification cytogénétique distinguant trois groupes pronostiques : favorable, intermédiaire et défavorable. La classification retenue pour ce travail est celle du GOELAMS.

Le groupe défavorable est défini par les anomalies suivantes :

- les anomalies du chromosome 5 : délétion 5q, monosomie 5
- les anomalies du chromosome 7 : délétion 7q, monosomie 7
- les anomalies du chromosome 3 (syndrome 3q21q26) : inv(3)(q21q26), t(3;3)(q21;q26), t(1;3)(p26;q21)
- les remaniements de la bande 11q23, impliquant le gène MLL, en dehors de la translocation t(9;11)(p21;q23)
- les translocations t(6;9)(p12;q34) et t(9;22)(q34;q11)
- les caryotypes complexes définis par ≥ 3 anomalies.

B. DESCRIPTION DES DIFFÉRENTES ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES CONSTITUANT LE GROUPE DE PRONOSTIC DÉFAVORABLE

Les anomalies cytogénétiques défavorables sont multiples et pour certaines, leur rôle dans la leucémogénèse et leur signification pronostique sont désormais un peu mieux connus.

1. Les anomalies de nombre (monosomies, trisomies...)

Les monosomies et trisomies partielles ou totales d'un chromosome sont souvent observées dans les LAM au diagnostic ou comme anomalies additionnelles au cours de l'évolution de la maladie.

Une monosomie correspond à la perte totale d'un chromosome, elle peut être autosomique ou concerner un des deux chromosomes sexuels (dans ce cas, la monosomie peut être constitutionnelle). Aux monosomies sont classiquement rapprochées les délétions complètes du bras court ou long d'un chromosome. Les plus fréquentes sont les délétions 5 et 7, qui peuvent être isolées ou associées. Dans les cas où les anomalies sont complexes, les paires chromosomiques 5 et 7 sont souvent déséquilibrées simultanément avec des translocations cryptiques et des insertions non visibles en cytogénétique conventionnelle [115].

Tous les chromosomes peuvent être impliqués par une monosomie, mais le plus souvent il s'agit des chromosomes 5, 7, 12, 16, 17, 18, 20 et 21 [33].

La délétion interstitielle du bras long d'un chromosome 5 ou la perte d'un chromosome 5

La délétion 5q et la monosomie 5 représentent 7 % des caryotypes anormaux dans les LAM *de novo* chez l'adulte, et ne sont isolées que dans 3 % des cas [91]. Elles sont surtout rencontrées chez le sujet âgé, faisant suspecter une dysmyélopoïèse sous-jacente, et sont souvent secondaires à un traitement ou une exposition toxique (40 % des cas de LAM secondaire) [93]. Les LAM *de novo* avec del(5q) isolée sont des formes indifférenciées, le plus souvent classées M0 [55]. Les monosomies 5 sont très rarement isolées (moins de 5 %) et les délétions 5q ou monosomies 5 associées à d'autres anomalies ont un pronostic catastrophique (0 à 2 % de survie globale à 4 ans dans un sous-groupe de 89 patients d'une série hollandaise récente) [33].

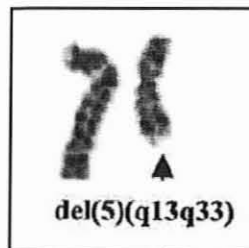


Figure 5 : Exemple d'une délétion 5q dans une LAM ([134]).

Les délétions partielles 5q ont des points de cassure variables, avec dans tous les cas, la perte d'une région commune (5q31-5q34) qui contient de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs tels *EGR1* (*Early Growth Response 1 Protein*), *IRF1* (*Interferon Regulatory Factor 1*) et *CSF1R* (*macrophage Colony-Stimulating Factor-1 Receptor*) [93].

Néanmoins, aucun gène particulier n'a pu être impliqué dans la physiopathologie des LAM avec délétion 5q. Une équipe américaine a analysé les cellules souches leucémiques de patients avec et sans délétion 5q et a montré que la délétion 5q s'associe à la suppression épigénétique (à la fois par méthylation et déacétylation des histones) de l'expression de *CTNNA1*, gène de l' α -caténine dans les syndromes myélodysplasiques et les LAM, ce qui assure un avantage de croissance aux cellules leucémiques [119].

La biologie de la délétion 5q est mieux connue dans le cadre des syndromes myélodysplasiques où elle peut constituer le syndrome 5q-, défini dans la classification OMS par l'absence d'anomalie cytogénétique associée et l'absence d'excès de blastes médullaire. La définition initiale de Van den Berghe [180] mettait en évidence une prédominance féminine et une fréquence importante de thrombocytose avec dysmégacaryopoïèse. Le scoop du congrès de l'ASH 2007 était la découverte, par technique de *screening* par ARN-interférence, de l'implication dans le syndrome 5q- du gène *RPS14* [57]. Une anomalie de l'expression de *RPS14* existe dans l'anémie de Blackfan Diamond, anémie congénitale caractérisée par un défaut de différenciation érythroïde et une propension à la transformation en LAM. Le rôle de *RPS14* dans la physiopathologie des LAM, la relation entre cette sous-expression du gène par haplo-insuffisance et la bonne réponse à un traitement par lénalidomide restent néanmoins à déterminer.

La monosomie 7 ou la délétion du 7q

Ces anomalies du chromosome 7, qui surviennent dans 10 à 15 % des LAM (et de manière isolée dans 5 % des cas) sont souvent associées à des LAM de type FAB M4 ou M7 et peuvent être secondaires à une exposition toxique (alkylants ou produits toxiques) [112]. Le pronostic des monosomies 7 est considéré plus défavorable que celui des délétions 7q, associées au pronostic intermédiaire par certains groupes [49], mais potentiellement variable selon les anomalies associées pour d'autres [90]. La monosomie 7 paraît de bien meilleur pronostic si elle est isolée (22 % de survie globale à 4 ans, *versus* 2 % si associée à d'autres monosomies ou à une anomalie de structure dans une étude hollandaise consacrée aux LAM avec anomalies cytogénétiques non CBF) [33].

Comme pour le chromosome 5, une région toujours déletée 7q21-7qter contiendrait un gène suppresseur de tumeur ; un des candidats est le gène *PIK3CG* (Phospho-Inositide-3-Kinase Catalytic gamma polypeptide) codant pour une protéine régulatrice de signaux d'adhésion intercellulaire. Une étude danoise a montré qu'il existait un important taux de méthylation des gènes *p14^{ARF}* et surtout *p15^{INK4B}* ou *CDKN2B* (gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans les LAL ou le myélome), dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque et les LAM secondaires avec anomalies du 7q [44]. Cette même équipe a récemment mis en évidence une coopération entre des mutations d'AML1 (une des deux sous-unités du CBF) et les anomalies du 7 dans la genèse des syndromes myélodysplasiques et leur transformation en LAM [45].

Les autres monosomies

Si les monosomies 5 et 7 sont les plus fréquentes, presque tous les chromosomes peuvent être impliqués dans des monosomies associées aux LAM. Les autres monosomies, n'entrant pas par elles-mêmes dans le groupe de cytogénétique défavorable, sont associées dans plus de 80 % des cas à un caryotype complexe [33]. La valeur de monosomies isolées des chromosomes 12, 16, 17, 18, 20 et 21 (les plus fréquentes) reste néanmoins inconnue.

Le pronostic d'une monosomie autosomique paraît défavorable quel que soit le chromosome impliqué, mais encore plus défavorable si plusieurs chromosomes sont concernés par des monosomies, comme le montre la courbe de survie globale rapportée par Breems dans une étude de 719 patients de moins de 60 ans porteurs d'une LAM avec anomalies cytogénétiques non CBF (Figure 6) [33].

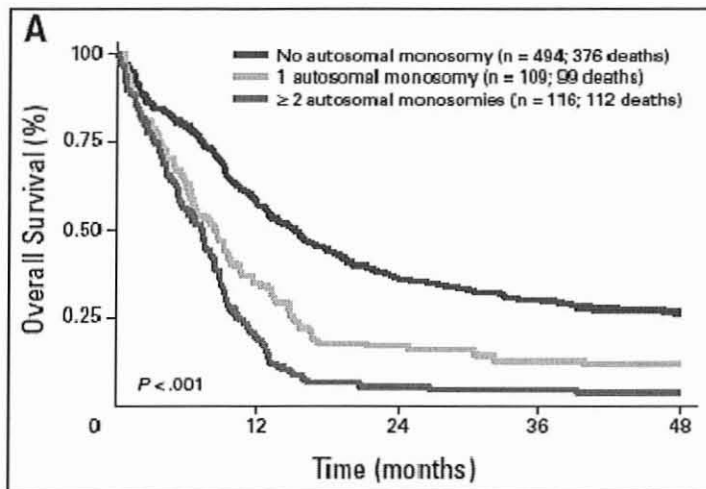


Figure 6 : Survie globale selon le nombre de monosomies autosomiques dans les LAM avec anomalies non CBF [34].

Les trisomies

Identifiées dans 10 % des LAM avec anomalies cytogénétiques [92], les trisomies isolées notamment celles des chromosomes 8, 11, 12 et 21, constituent un facteur de mauvais pronostic par rapport aux LAM à caryotype normal [65]. La trisomie 8 est la plus fréquente et appartient, comme les trisomies 11, 13, 21 ou 22, au groupe de pronostic intermédiaire de la classification cytogénétique. Les trisomies peuvent être associées à des anomalies défavorables ou à un caryotype complexe, et ne modifient pas, dans ce cas, le pronostic.

2. Les anomalies de structure (translocations équilibrées...)

Les anomalies de structure comportent les translocations, les inversions, les délétions. Ces dernières ayant déjà été abordées précédemment, seront décrites ci-après uniquement les translocations équilibrées et les inversions, et notamment les anomalies du chromosome 3, les remaniements de la bande chromosomique 11q23, la translocation t(6;9)(p23;q34), la translocation t(9;22)(q34;q11).

Les anomalies du chromosome 3

Les anomalies du bras long du chromosome 3, regroupant essentiellement l'inversion du 3 $inv(3)(q21q26)$ et les translocations $t(3;3)(q21;q26)$ et $t(1;3)(p36;q21)$, constituent le syndrome 3q21q26 et sont présentes dans près de 5 % des LAM de l'adulte [42]. A noter que d'autres translocations moins fréquentes (telles la $t(2;3)(p22;q26)$, la $t(3;5)(q21;q31)$, la $t(3;8)(q21;q24)$, la $t(3;12)(q26;p13)$, la $t(3;17)(q26;q22)$ et la $t(3;21)(q36;q22)$) ont également été décrites.

Ces anomalies du 3 sont associées dans 40 % des cas à une monosomie 7 et dans ce cas souvent rencontrées dans les LAM secondaires, avec un pronostic très défavorable [42, 83]. Néanmoins, une étude récente suggère que si elles sont isolées, les anomalies de la région 3q21q26 sont moins défavorables (survie globale à 4 ans d'environ 30 %) que les formes associées à des monosomies et notamment la monosomie 7 (survie à 4 ans de 0 %) [33].

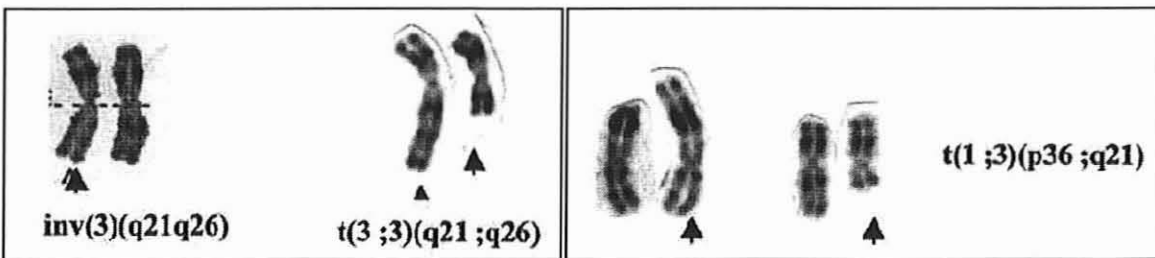


Figure 7 : Exemples d'anomalies de la région 3q21q26 dans les LAM ([134]).

Les gènes impliqués par ces translocations sont les gènes de la ribophorine 1 *RBTN1* en 3q21, *EVII* (*Ecotropic Viral Integration site-1*) en 3q26, *MEL1* (*MDS1/EVII-Like gene1*) en 1p36.

Sur le plan moléculaire, ces anomalies de la région 3q21q26 entraînent une activation de la transcription d'*EVII* (oncogène initialement décrit dans les leucémies murines) aboutissant à la surexpression d'une protéine nucléaire qui interagit avec plusieurs protéines essentielles pour la régulation de la transcription et notamment CtBp1, HDAC, SMAD3, P/CAF et GATA1. Des recherches se focalisent actuellement sur les interactions entre la protéine codée par *EVII* et ses partenaires dans le but de développer des thérapies ciblées.

A noter par ailleurs que la surexpression d'*EVII* a été mise en évidence dans des LAM sans anomalie de la région 3q26. Une surexpression importante d'*EVII* est dans cette étude associée au groupe cytogénétique de pronostic défavorable (notamment les anomalies du 7 et de la région 11q23) et constitue un facteur pronostique indépendant [10].

Les remaniements de la bande 11q23

Décrits initialement par Berger *et al.* [16], Hagemeijer *et al.*[85] et Yunis *et al.* [195], ces remaniements sont le plus souvent des translocations impliquant le gène *MLL* (*Mixed Lineage Leukemia*, encore appelé *HTRX* ou *ALL1*), habituellement sous forme d'une translocation de la région 11q23 avec un chromosome partenaire (plus de 50 partenaires décrits). Ces translocations sont observées dans 5 à 6 % des LAM et plus fréquemment dans les LAM 4 ou 5, surtout chez l'enfant (notamment le nourrisson de moins de 1 an) et l'adulte jeune. Il peut également s'agir de délétions 11q23, n'impliquant pas *MLL* et dans ce cas sans valeur pronostique particulière [160].

Ces remaniements peuvent intéresser des LAM *de novo* mais sont fréquemment mis en évidence dans des LAM secondaires à des traitements par chimiothérapie, notamment par des inhibiteurs de topo-isomérases II comme l'étoposide. L'implication directe de ces enzymes dans la genèse des remaniements 11q23 impliquant *MLL* est suggérée par l'observation de sites de reconnaissance des topoisomérases II sur le gène *MLL* au niveau des points de cassure chromosomique [67].

Les remaniements 11q23 impliquant *MLL* peuvent donc concerner de multiples partenaires, les plus fréquents étant 6q27 pour la t(6;11) avec transcrit *MLL/AF6* et 9p21 pour la t(9;11) avec transcrit *MLL/AF9*. Les autres partenaires connus sont précisés en annexe (Annexe 2).

Le dépistage systématique des remaniements impliquant *MLL* est préconisé dans les LAM : du fait de la multiplicité des partenaires de *MLL* (rendant une détection systématique par RT-PCR difficile), la FISH est la technique de choix pour confirmer une translocation suspectée en cytogénétique conventionnelle ou pour déceler une translocation cryptique ou une amplification.

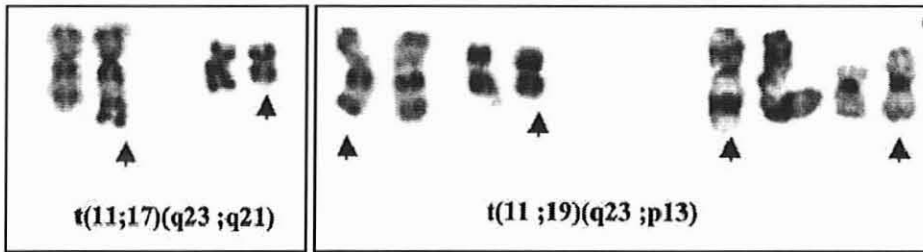


Figure 8 : Exemples de remaniements de la région 11q23 dans les LAM ([134]).

Les bases moléculaires sont appréhendées en 1995 [20] et sont mieux comprises depuis seulement quelques années : la protéine *MLL* (une méthyltransférase) appartient à un complexe multi-protéique intervenant dans le remodelage des histones. Parmi les gènes dont l'expression est régulée par ce complexe multi-protéique, on note plusieurs gènes *HOX* (*homeobox*), qui sont des régulateurs majeurs de la prolifération cellulaire, et la fusion de *MLL* avec ses partenaires conduit à une dérégulation de l'expression de gènes *HOXA* (notamment *HOXA7* ou *HOXA9*).

Un travail d'une équipe américaine a montré, par technique d'ARN interférence, que la diminution de l'expression d'*HOXA9* conduisait à réprimer la transcription de plusieurs gènes habituellement surexprimés dans les leucémies avec réarrangement *MLL* (notamment *HOXA10*, *MEIS1*, *PBX3*, *MEF2C*). De plus, le blocage d'*HOXA9* entraîne un arrêt de prolifération et déclenche l'apoptose, et la greffe de cellules leucémiques *MLL+* *HOXA9-* dans des souris entraîne une perte du potentiel leucémogène [62]. *HOXA9* joue donc un rôle important dans la leucémogénèse liée à *MLL* et constitue une voie potentielle de recherche de thérapies ciblées.

A noter que des gènes *HOXA* sont également surexprimés dans les LAM avec t(10;11)(p12-13;q14-21), aboutissant au transcrit de fusion *CALM/AF10*, qui entrainerait un blocage de la différenciation hématopoïétique [40]. Ces LAM sont rares, plutôt observées chez les patients jeunes et fréquemment associées à un syndrome tumoral important. L'évolution est défavorable avec un taux de rechute élevé, et une mauvaise réponse aux stratégies thérapeutiques conventionnelles, y compris l'allogreffe [29].

Les LAM avec anomalie 11q23 et remaniement *MLL* sont considérées de mauvais pronostic. Cependant, ces leucémies constituent un groupe hétérogène et si dans la plupart des cas une réponse complète est obtenue après un traitement d'induction, l'évolution à long terme peut varier, avec des taux de survie globale à 5 ans entre 0 et 45 % [106]. Le facteur de variation le plus important semble être le partenaire de *MLL* lors des translocations réciproques.

Les groupes GOELAMS et ALFA ont réalisé une étude de 191 patients (89 enfants et 102 adultes) porteurs d'une LAM avec remaniement du gène *MLL* inclus dans 11 protocoles différents depuis 1987. Chez les adultes, la LAM est de type FAB M5 dans 56 % des cas, et les translocations les plus fréquentes sont la t(9;11)(p21;q23) (dans 38 % des cas), la t(11;19)(q23;p13.1) (dans 20 % des cas), et la t(6;11)(q27;q23) (également 20 %). La t(10;11)(p12;q23) n'était présente que dans 7 % des cas. Après traitement d'induction, le taux de réponse complète est de 86 %. Les survies sans maladie et globale à 5 ans sont respectivement de 20 et 25 %, et seuls les patients présentant une t(11;19) ont un meilleur pronostic (42 et 50 % de survies sans maladie et globale à 5 ans) ce qui fait considérer cette anomalie de pronostic intermédiaire. La t(9;11) a un mauvais pronostic (survies de 20 et 25 %) et la t(6;11) a un pronostic catastrophique avec 0 % de survie à 5 ans. A noter que le pronostic ne semble pas être modifié par la présence d'un caryotype complexe ni par le type de consolidation, et que la t(9;11) a un bien meilleur pronostic chez les enfants que chez les adultes, faisant suggérer une sensibilité différente à la chimiothérapie [9].

L'intergroupe allemand d'étude des LAM a récemment réalisé une méta-analyse de 180 patients de moins de 60 ans ayant présenté une LAM *de novo* ou secondaire avec implication de *MLL* et traités dans huit protocoles. La translocation la plus fréquente est la t(9;11) (42 % des cas), suivie de la t(6;11) dans 19 % des cas, les t(11;19), t(10;11) et t(11;17) représentant chacune un peu moins de 10 % des cas. L'évaluation après une double induction mettait en évidence une réponse complète dans 71 % des cas et seule la t(9;11) était associée à un meilleur pronostic pour l'obtention de la RC. La survie globale médiane était de 19,6 mois (24 % de survie à 4 ans), et seuls les patients avec t(9;11) avaient un meilleur pronostic. Contrairement à l'étude française, il existe un impact du type de consolidation : la réalisation d'une allogreffe est associée à une augmentation significative de la survie sans rechute, particulièrement chez les patients ne présentant pas de t(6;11) [106].

A noter donc une différence de pronostic des t(11;19) et t(9;11) entre les études française et allemande. Une hypothèse siège dans les modalités de traitement : un renforcement de l'induction serait-il profitable aux LAM à t(9;11) ?

La translocation t(6;9)(p23;q34)

La translocation t(6;9)(p23;q34) a été décrite pour la 1^{ère} fois dans les LAM par Rowley et Potter en 1976 [151]. Il s'agit d'une anomalie rare, concernant moins de 1 % des LAM, [154] mise en évidence dans des LAM 2 et 4, [117, 137], et dans des syndromes myélodysplasiques [3]. Sur le plan cytologique, elle se présente fréquemment associée à une basophilie, les LAM avec basophilie étant associées classiquement à trois anomalies cytogénétiques, la t(6;9), la t(3;6) (q21;p21) et la del(12p).

A noter que la LAM à basophiles n'est pas associée à une anomalie cytogénétique spécifique.

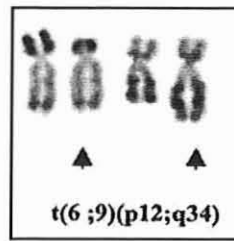


Figure 9 : Exemple d'une translocation t(6;9) dans une LAM ([134]).

Cette translocation est responsable de la fusion des gènes *DEK* en 6p23 et *CAN* en 9q34 [187]. Un transcrite chimérique résulte du gène de fusion *CAN* en 3' et *DEK* en 5' sur le chromosome 6 dérivé de la translocation. Le rôle de la protéine de fusion dans l'oncogenèse n'est pas encore bien connu. Le fait que les LAM de ce type soient plus souvent associées à une atteinte myélodysplasique suggère la possibilité que la t(6;9) soit un événement secondaire dans la leucémogénèse, d'autant que cette anomalie est parfois additionnelle lors de l'acutisation d'une LMC.

Les LAM avec t(6;9)(p12;q34) appartiennent au groupe cytogénétique de mauvais pronostic, mais elles paraissent moins défavorables (survie globale à 4 ans de 25 %) si la t(6;9) est isolée que si y sont associées une ou plusieurs monosomies (survie de 0 % à 4 ans) [33].

Autres translocations

Moins de 1 % des LAM ont un chromosome Philadelphie par translocation t(9;22)(q34;q11), parfois difficile à distinguer des transformations de LMC. Dans 85 % des cas, la LAM est de type FAB M0, M1, M2 et parfois M7 et il semble exister une prédominance masculine. A noter qu'il y a moins de splénomégalies, et que la basophilie sanguine et médullaire est moins importante par rapport aux LMC en crise blastique [169]. Sur le plan cytogénétique, les rares anomalies surajoutées sont des monosomies 7 dans une étude de l'ECOG [136]. Si les traitements conventionnels (association anthracycline/aracytine) sont totalement inefficaces, l'adjonction d'inhibiteurs de tyrosine kinase tels l'imatinib permettent quelques réponses, mais la survie globale médiane reste extrêmement courte, de l'ordre de 9 mois dans une étude multicentrique américaine de 38 patients [169].

C. SOUS-CLASSIFICATIONS DU GROUPE DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE

Si la définition cytogénétique du groupe défavorable varie quelque peu selon les études, notamment concernant les anomalies de la région 11q23, il semble admis par tous les groupes que l'association de multiples anomalies cytogénétiques, appelée caryotype complexe, est considérée comme un facteur pronostic très péjoratif [131, 132].

1. Caryotype complexe

La notion de caryotype complexe n'est néanmoins pas définie de la même façon dans tous les groupes : outre-Manche, un caryotype complexe est défini par la présence d'un clone comportant au moins cinq anomalies cytogénétiques différentes [83] alors que la plupart des groupes (SWOG/ECOG, HOVON, CALGB, BGMT/GOELAMS) considère que la présence de trois anomalies associées suffit pour considérer un caryotype comme complexe (en l'absence d'anomalies de type *CBF*) [38, 120, 159, 164] et que le groupe italien estime qu'il faut plus de 3 anomalies (soit 4 ou plus) pour définir un caryotype complexe [186]. Une étude du CALGB n'a néanmoins montré aucune différence sur la valeur pronostique de caryotypes complexes définis par ≥ 3 , ≥ 4 ou ≥ 5 anomalies [38].

Chez les sujets jeunes, la présence d'un caryotype complexe est assez peu fréquente : 6 % dans l'essai AML10 du MRC [83], 7,5 % dans l'essai 8461 du CALGB [38], 12 % dans l'étude du SWOG/ECOG [164]. L'obtention d'une rémission complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction varie entre 34 % (CALGB), 43 % (SWOG/ECOG) et 67 % (MRC) et la survie globale entre 3,6 % à 5 ans (CALGB), 11 % à 2 ans (SWOG/ECOG) et 21 % à 5 ans (MRC) [38, 83, 164]. Soulignons que l'étude du MRC, qui semble obtenir de meilleurs résultats, incluait également des enfants (364 sur 1 966 patients correspondant à 20 % de tous les caryotypes complexes).

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la proportion de caryotypes complexes (définis par trois anomalies ou plus) est de 19 % dans une étude du CALGB intéressant 635 patients.

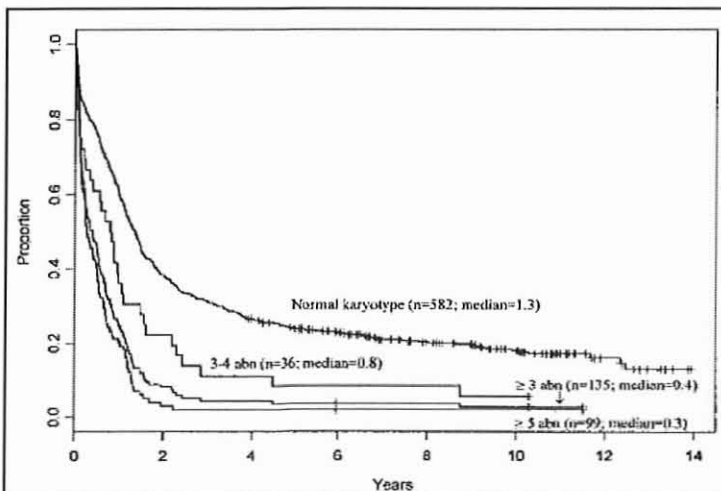


Figure 10 : Survie globale de LAM du sujet âgé à caryotype complexe (en comparaison aux caryotypes normaux) dans une étude du CALGB [65].

Après traitement d'induction (utilisant une combinaison classique de daunorubicine et aracytine, +/- de l'étoposide), 25 % des patients avec caryotype complexe obtiennent une réponse complète, mais 90 % ont rechuté, et les survies sans maladie et globale à 5 ans sont respectivement de 3 et 2 % [64] (Figure 10).

Dans les essais récents du GOELAMS, la proportion de caryotypes complexes est d'environ 15 % des LAM du sujet âgé, et de 70 % des caryotypes défavorables. Les taux de RC varient entre 25 et 35 %, et la survie globale à 2 ans est de 7 à 13 % [89].

2. Notion de caryotype monosomique

Une autre classification à l'intérieur du groupe des LAM à caryotype défavorable a été proposée par l'équipe hollandaise de Bob Löwenberg dans un article publié par Dimitri Breems dans le '*Journal of Clinical Oncology*' du 10 octobre 2008 [33].

Devant l'importance de la présence d'un caryotype complexe dans la décision thérapeutique au diagnostic d'une LAM, ils ont souhaité s'intéresser aux différentes anomalies constituant ce groupe des caryotypes complexes, en étudiant une population de 1 975 patients porteurs d'une LAM (sauf LAM 3) avec données cytogénétiques disponibles au diagnostic et inclus dans quatre essais thérapeutiques successifs des groupes HOVON et SAKK (essais AML4, AML4a, AML29 et AML42) [32, 121, 122]. Ont été exclus 52 patients dont l'analyse cytogénétique n'avait pas été réalisée au diagnostic et 128 autres chez lesquels le caryotype avait été un échec. Ces patients ont été traités par une double induction, suivie en cas de RC d'une première consolidation puis d'une intensification par auto- ou allogreffe de CSH.

La mise en évidence de l'impact pronostique des monosomies autosomiques a conduit à étudier plus précisément le groupe des 733 patients porteurs d'anomalies cytogénétiques non CBF. Ils ont analysé si la présence d'anomalies additionnelles (de type chromosomes surnuméraires (tri- ou tétrasomies), anomalies de structure, chromosome marqueur ou en anneau) modifiait le pronostic des 3 catégories '0 monosomie', '1 monosomie' ou ' ≥ 2 monosomies'. Le pronostic des groupes '0 monosomie' et ' ≥ 2 monosomies' n'est pas altéré par l'adjonction d'autres anomalies. En revanche, dans le groupe '1 seule monosomie', la présence d'anomalies de structure permet de distinguer 2 sous-groupes avec une survie globale à 4 ans significativement différente (4 % en présence d'anomalies de structure, versus 24 % sinon, $p < 0,001$).

Au total, ils distinguent un groupe de 184 patients (soit 25 % des patients présentant au diagnostic des anomalies cytogénétiques non CBF) de très mauvais pronostic, avec une survie globale à 4 ans de 4 %, défini par la présence d'au moins 2 monosomies autosomiques ou d'une seule monosomie associée à une anomalie de structure. Ainsi est défini le 'caryotype monosomique' ou MK (*monosomal karyotype*).

Dans la même étude, l'équipe de Löwenberg a souhaité évaluer l'impact pronostique de ce MK selon l'âge et la présence d'un caryotype complexe :

- L'incidence des MK augmente avec l'âge : parmi les patients porteurs de LAM avec anomalies non CBF, 37 % des plus de 50 ans ont un MK versus seulement 16 % des moins de 50 ans. Le MK a une importance pronostique quelle que soit la catégorie d'âge : ainsi, chez les moins de 31 ans (n=112), la survie globale à 4 ans est de 17 % en présence d'un MK (versus 36 %), chez les 31-40 ans (n=99), elle est de 0 % en présence d'un MK (versus 32 %), chez les 41-50 ans (n=131) de 7 % versus 24 % et chez les 51-60 ans (n=186) de 1 % versus 18 %.

- La majorité des patients avec MK ont un caryotype complexe (278 sur 312 soit 89 %), mais 104 patients sont discordants pour les statuts MK et caryotype complexe (CC) : les 34 patients MK+ CC- ont une survie globale à 4 ans de 9 %, ce qui n'est pas statistiquement différent des autres patients MK+, et les 70 patients MK- CC+ ont une survie à 4 ans de 25 % ce qui n'est pas différent des autres patients porteurs d'anomalies non CBF. Le caryotype monosomique permet donc une meilleure prédiction pronostique que la notion de caryotype complexe (qu'il soit défini par ≥ 3 anomalies ou ≥ 5 anomalies) et le caryotype complexe perd sa valeur pronostique dans les 2 sous-groupes MK+ et MK-.

Enfin, Breems *et al.* ont analysé la valeur pronostique des différentes anomalies cytogénétiques habituellement considérées comme particulièrement défavorables (monosomies 5 et 7, délétions 5q et 7q, t(6;9), t(9;22), anomalies du 3q, anomalies de 11q23) chez les patients MK+ et MK- :

- Concernant les monosomies 5 et 7 : les 44 LAM avec monosomie 5 de cette étude sont toutes MK+, et les 112 LAM avec monosomie 7 ont une évolution différente selon si elles sont MK- (27 patients avec survie globale à 4 ans de 22 %) ou MK+ (85 patients avec survie à 4 ans de 2 %).

- Concernant les délétions 5q et 7q : la plupart des LAM avec del(5q) sont MK+ (64/87), avec un pronostic plus péjoratif (survie globale à 4 ans de 2 % versus 23 % pour les MK-) ; les 31 LAM avec del(7q) et MK- ont une survie à 4 ans de 42 %, versus 0 % pour les 28 LAM del(7q) MK+.

- Les LAM avec inv(3) ou t(3;3) sont de meilleur pronostic si elles sont MK- (n=16, 31 % de survie globale à 4 ans) que si elles sont MK+ (n=18, 0 % de survie à 4 ans)

- Les 20 LAM avec t(6;9) de cette étude sont toutes MK- et ont une survie à 4 ans de 25 %

- Les 11 LAM avec t(9;22) de cette étude sont principalement MK- (n=10), avec une survie globale de 30 % à 4 ans.

- Les LAM avec remaniement 11q23 sont pour la plupart MK- (n=63) et ont une survie globale à 4 ans de 14 % (les 7 LAM 11q23 MK+ n'ont pas été évaluées pour la survie).

Si l'on réunit l'ensemble de ces anomalies en un seul groupe de cytogénétique défavorable, comme défini par Mròzek et Bloomfield lors de la séance éducationnelle de l'ASH 2006, il apparaît que ces anomalies ont un pronostic moins péjoratif si elles ne sont pas associées à un caryotype monosomique, avec une survie globale à 4 ans de 21 %, versus 2 % si associées à un MK.

L'équipe de Breems et Löwenberg propose donc une nouvelle classification cytogénétique, en séparant la traditionnelle catégorie des LAM à cytogénétique défavorable en 2 sous-groupes (les LAM MK- et MK+). Ils distinguent 4 groupes pronostiques : les LAM de type CBF, les LAM à caryotype normal, les LAM avec anomalies non CBF sans MK et les LAM avec anomalies non CBF et MK. Les résultats en termes de réponse et de survie de ces 4 groupes sont présentés dans le tableau 6 et la figure 11.

Catégorie	Patients (N)	RC	Rechute	Mortalité non liée à la maladie	EFS à 4 ans	OS à 4 ans
LAM CBF	254	93 %	33 %	10 %	50 %	66 %
Caryotype normal	1 002	87 %	43 %	11 %	33 %	41 %
MK -	535	78 %	47 %	12 %	19 %	26 %
MK +	184	48 %	41 %	5 %	2 %	4 %

Tableau 6 : Réponses et survies des quatre catégories cytogénétiques de Breems et al. (d'après [34]).

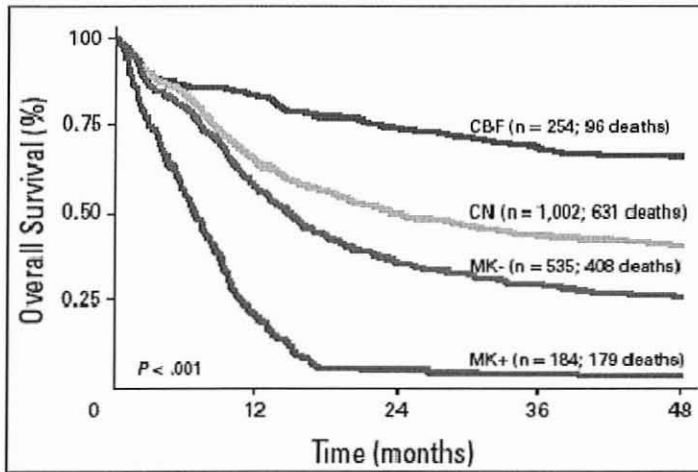


Figure 11 : Survie globale selon les catégories cytogénétiques de Breems et al. [34].

D. TRAITEMENTS DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE

1. Chez les sujets jeunes

Les LAM à cytogénétique défavorable posent le problème non seulement d'un taux de rechute de près de 100 % mais également de difficultés d'obtention de la rémission complète (seulement environ 50 %), ce qui impacte la survie globale, qui est inférieure à 20 % à 5 ans [38, 83, 98, 164].

Dans ce sous-groupe, les différentes stratégies qui sont associées à une amélioration des résultats globaux comme l'administration de hautes doses d'aracytine [26], l'autogreffe [164, 185] ou la greffe allogénique myéloablative [98] donnent des résultats médiocres.

L'amélioration des résultats du traitement de ces patients passe donc principalement par la mise au point de régimes de chimiothérapie originaux incluant de nouvelles drogues aux mécanismes d'action différents de ceux des anthracyclines et l'aracytine permettant de contourner les mécanismes de résistance développés par les cellules leucémiques.

La cloretazine, qui est un nouvel alkylant de type sulfonylhydrazine, représente une de ces possibilités. Après activation, la cloretazine produit de nombreux dérivés dont certains sont communs au BCNU (carmustine). L'alkylation produite par la cloretazine se fait sur un site différent de celui utilisé par le BCNU et le spectre de l'activité anti-tumorale de la cloretazine serait plus large, couvrant des lignées tumorales résistantes à d'autres agents cytotoxiques (notamment des alkylants).

Une étude du *MD Anderson* a évalué la cloretazine en une perfusion à 600 mg/m² chez 104 patients de 60 à 84 ans. Alors qu'aucun patient n'avait un caryotype favorable, le taux de RC est de 28 % dans la cohorte entière et de 24 % chez les patients avec cytogénétique défavorable. Les patients en RC avaient une survie à un an de 28 % [77]. La même équipe a étudié la cloretazine en association avec l'aracytine (qui serait capable d'inhiber la réparation des lésions de l'ADN induites par la cloretazine), chez 40 patients avec des LAM en rechute ou réfractaires. Une RC a été observée dans 27 % des cas et cette étude a permis d'établir la dose de 600 mg/m² de cloretazine comme dose recommandée [78].

Le GOELAMS se propose d'étudier la cloretazine en association avec une chimiothérapie d'induction standard de type '3+7' dans les LAM du sujet de moins de 60 ans présentant une LAM à cytogénétique défavorable. Cet essai devrait s'ouvrir prochainement aux inclusions.

L'utilisation de nouvelles techniques de greffe allogénique permettant d'élargir l'accès par l'utilisation de conditionnements non-myéloablatifs ou de donneurs non apparentés représente une autre voie d'amélioration de la survie de ces patients.

L'analyse, en intention de traitement, des modalités de consolidation du protocole LAM 2001 du GOELAMS montre un effet bénéfique de l'allogreffe par rapport à l'autogreffe en termes de survie globale, non seulement dans le groupe des LAM à cytogénétique intermédiaire (ce qui était déjà connu), mais aussi et surtout dans le groupe des LAM à cytogénétique défavorable (Figures 12a et 12b [manuscrit en préparation]). A noter également qu'il n'était pas mis en évidence de différence en termes de survie sans maladie et survie globale entre les allogreffes à conditionnement myéloablatif et à conditionnement réduit, avec une survie globale à 4 ans de l'ordre de 50 % dans le groupe des LAM à cytogénétique défavorable.

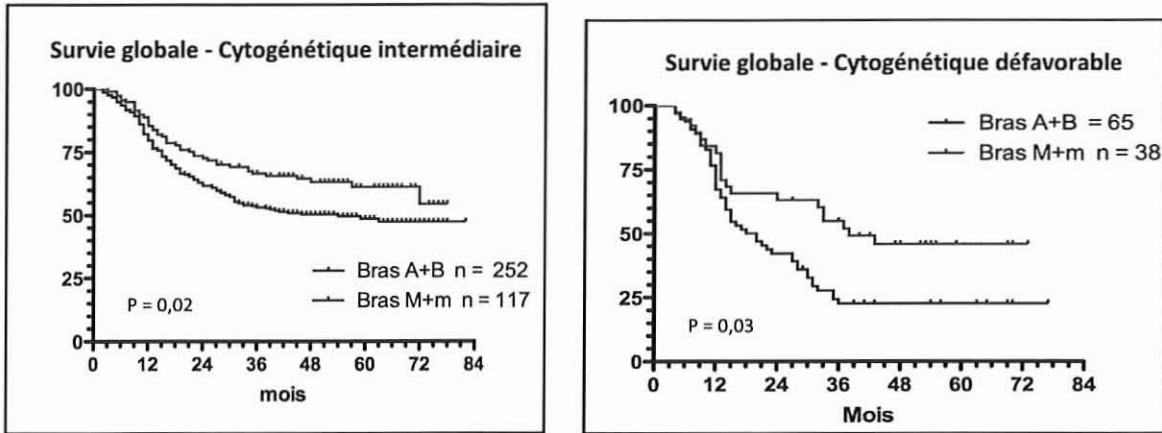


Figure 12 a-b : Survie globale selon la modalité de consolidation 'autogreffe' (bras A + B) versus 'allogreffe' (bras M + m) dans les groupes de pronostic intermédiaire et défavorable du protocole LAM 2001.

Un autre exemple est une étude allemande publiée en avril 2009 qui a évalué de façon rétrospective 138 patients (d'âge médian de 42 ans -17 à 59 ans-) porteurs de LAM à cytogénétique défavorable (parmi 708 sujets inclus dans 2 essais successifs). La comparaison d'une allogreffe précoce (après une ou deux cures de consolidation) à un traitement par chimiothérapie avec ou sans autogreffe de CSP, avec randomisation génétique, a montré qu'après un suivi médian de 19 mois, la survie à deux ans était significativement augmentée chez les patients avec donneur (52 % vs 24 %), en rapport avec une incidence plus faible de rechute, alors que la mortalité liée à la procédure n'était pas significativement différente (15 % vs 5 %) [11]. Néanmoins, dans cette étude, l'allogreffe était réalisée après un conditionnement myélo-ablatif associant irradiation corporelle totale à 12 Gy et cyclophosphamide à la dose de 120 mg/kg (plus sérum anti-lymphocytaire dans les allogreffes non apparentées).

L'intérêt des conditionnements à intensité réduite est de diminuer la toxicité immédiate de la procédure ; cependant, leur utilisation nécessite une rémission stable, puisque l'effet allogénique nécessite plusieurs semaines avant que l'activité anti-leucémique (GVL) soit efficace. Or la catégorie des LAM à cytogénétique défavorable pose le problème de rechutes précoces, qui peuvent survenir avant l'apparition de l'effet allogénique. L'intérêt de l'allogreffe dans les LAM à cytogénétique défavorable est démontré, mais la question du type de conditionnement optimal reste en revanche posée.

2. Chez les sujets âgés

Le pronostic global de la LAM chez le sujet âgé est mauvais mais l'évolution peut être variable selon les cas, et les facteurs associés à un pronostic plus péjoratif sont le grand âge, le mauvais état général, un taux de globules blancs initial élevé, le caractère secondaire de la LAM, une cytogénétique défavorable et l'expression du gène de multirésistance à la chimiothérapie *MDR* [60, 80].

Si les résultats des chimiothérapies intensives chez les sujets âgés sont loin d'être satisfaisants, ils sont encore plus mauvais dans les caryotypes défavorables, si bien que certains groupes considèrent qu'il n'est actuellement plus légitime de proposer un traitement intensif, hors essais thérapeutiques évaluant une 3^{ème} molécule (en plus de la classique association anthracycline et aracytine) ou évaluant d'autres modalités thérapeutiques telles la clofarabine, l'association d'agents déméthylants et d'inhibiteurs d'histone désaminase, le tipifarnib. Ainsi, le groupe ALFA s'est basé sur les résultats du protocole ALFA 98-03 pour créer un index décisionnel pour le traitement des sujets âgés : la présence d'un caryotype défavorable ou l'association de 2 critères parmi âge ≥ 75 ans, PS ≥ 2 et GB ≥ 50 G/L font réfuter l'indication de traitement intensif et orientent vers d'autres alternatives thérapeutiques [124].

Peu d'études ont été consacrées spécifiquement aux LAM à caryotype défavorable chez les sujets âgés. Le GOELAMS a réalisé une étude prospective de phase II chez des patients entre 60 et 75 ans porteurs de LAM avec cytogénétique défavorable. Ce protocole R04 évalue l'adjonction de gemtuzumab ozogamycin (MYLOTARG[®]) à l'association idarubicine-cytarabine, et les résultats objectivent 36 % de réponse complète et 7,5 % de survie globale à 2 ans. L'obtention de la RC est corrélée à un PS < 1 et à un caryotype non complexe. Cette modalité thérapeutique profite essentiellement aux LAM avec caryotype non complexe puisque la survie globale à 2 ans est de 11,7 % dans ce sous-groupe *versus* 3,4 % pour les caryotypes complexes. Delaunay *et al.* [manuscrit soumis] ont également évalué le nouveau concept de caryotype monosomique MK de Breems [33] dans cette cohorte de 44 patients âgés. Les patients dits 'non MK' ont un taux de RC et une survie à 2 ans significativement meilleure que les patients 'MK' porteurs d'un caryotype monosomique.

Outre les anticorps monoclonaux, l'utilisation des nouvelles thérapeutiques peut consister en cibler spécifiquement les délétions 5q : sur la base des résultats de l'utilisation du lénalidomide dans les syndromes 5q-, le GFM (Groupe Français des Myélodysplasies) propose un protocole GFM-Chimio-Rev-08, ouvert en février 2009, dans le but d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement associant le lénalidomide à une chimiothérapie combinant daunorubicine et cytarabine (schéma de type '3 + 7') dans des syndromes myélodysplasiques de haut risque, des leucémies myélo-monocytaires chroniques ou LAM avec délétion 5q31 (*de novo*, secondaires ou en rechute). Il s'agit d'une étude de phase II, non randomisée et multicentrique dont le critère d'évaluation principal est la réponse. En cas d'amélioration du taux de RC dans les LAM, cette association pourrait être évaluée dans un essai de phase III.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Ainsi, les anomalies cytogénétiques clonales ont un impact pronostique majeur dans la LAM et la caractérisation cytogénétique et moléculaire est désormais décisionnelle au diagnostic, guidant les options thérapeutiques (choix du type d'induction, utilisation éventuelle de thérapeutiques ciblées en association avec la chimiothérapie, et indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques).

Or si les travaux des différents groupes coopératifs ont permis de grandes avancées pour les LAM avec anomalies de bon pronostic (t(15;17), leucémies à CBF) et de pronostic intermédiaire (LAM à caryotype normal notamment), peu d'études ont été consacrées à l'impact de chacune des anomalies constituant le groupe de pronostic défavorable et ce surtout chez les sujets les plus âgés.

Le caractère complexe du caryotype et les anomalies des chromosomes 5 et 7 sont classiquement considérés comme de très mauvais pronostic mais ceci n'a pas d'impact pour l'instant dans la décision thérapeutique. Breems *et al.* ont montré que la notion de caryotype monosomique serait plus discriminante que le caractère complexe en terme de non-réponse à la chimiothérapie d'induction et en terme de survie globale [33], mais ceci uniquement chez des patients de moins de 60 ans et uniquement traités selon des protocoles standards utilisant en induction la combinaison aracytine-anthracycline et une auto- ou une allogreffe en consolidation.

Nous avons également souhaité nous intéresser à cette population de LAM de très mauvais pronostic pour laquelle les traitements conventionnels ont une efficacité limitée. Le but est d'étudier l'importance du nouveau concept de caryotype monosomique dans une population de sujets atteints de LAM de pronostic cytogénétique défavorable comportant à la fois des sujets jeunes et des sujets plus âgés et traités dans des protocoles testant l'apport de nouvelles molécules telles que le CCNU ou le MYLOTARG®.

Pour cela, nous avons réalisé une étude transversale de 384 patients atteints de LAM ayant des données cytogénétiques exploitables au diagnostic et permettant de les classer dans le groupe de cytogénétique défavorable, et traités dans 4 protocoles du GOELAMS entre décembre 1996 et septembre 2006 (protocole LAM 2001 pour les 194 sujets dits jeunes, âgés de 17 à 60 ans, et protocoles SA4, SA2002 et R04 pour les 190 sujets plus âgés, de 60 à 79 ans).

Cette étude a un triple objectif :

- décrire la relation entre les anomalies cytogénétiques de pronostic défavorable décrites au diagnostic d'une part, la présentation clinique et les caractéristiques biologiques d'autre part, dans les 2 populations (sujets jeunes et âgés)

- analyser la valeur pronostique de chaque anomalie sur la réponse au traitement d'induction, sur la durée de la rémission complète et la survie globale

- valider la valeur pronostique du nouveau concept de caryotype monosomique établi par Breems [33], sur la population de 194 sujets jeunes du protocole LAM 2001 et vérifier l'applicabilité de ce concept chez 190 sujets âgés traités dans les 3 protocoles LAM SA4, LAM SA2002 et LAM R04.

L'objectif final est d'essayer de discriminer des LAM avec anomalies de pronostic défavorable mais pouvant tirer bénéfice d'un traitement d'induction conventionnel, suivi selon l'âge de stratégies d'intensification ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et d'autres avec anomalies cytogénétiques si défavorables qu'il est préférable de proposer aux patients d'autres alternatives thérapeutiques telles que les thérapies ciblées ou l'immunothérapie.

PATIENTS, MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique et transversale de 384 patients inclus dans quatre protocoles de traitement du GOELAMS entre décembre 1996 et septembre 2006.

I. PATIENTS

Les patients inclus dans cette étude sont ceux appartenant au groupe des LAM à cytogénétique défavorable des trois protocoles LAM 2001, LAM SA 2002 et LAM SA4, ainsi que l'ensemble des patients du protocole R04 qui n'incluait que des LAM du groupe cytogénétique défavorable.

La sélection des patients a été réalisée à partir des quatre bases de données (Excel) fournies par les différents investigateurs principaux de ces quatre protocoles du GOELAMS.

Dans un premier temps, nous avons analysé les facteurs pronostiques de l'ensemble de la population constituée par les 823 patients inclus dans le protocole LAM 2001 (sujets de moins de 60 ans avec une LAM quel que soit le caryotype) d'une part, ainsi que les 624 sujets traités dans les protocoles LAM SA 2002 et SA 4 (patients de plus de 60 ans avec une LAM, de tout type cytogénétique). Le but de cette première analyse était de valider la valeur pronostique de la cytogénétique (en distinguant les anomalies favorables CBF, les caryotypes normaux, les anomalies de pronostic intermédiaire et les LAM à cytogénétique défavorable), au sein des autres facteurs pronostiques majeurs.

Secondairement, nous avons restreint notre étude aux 384 patients porteurs d'une LAM à cytogénétique défavorable. Le rassemblement des 384 patients au sein d'une même cohorte est basé sur le fait qu'il s'agit uniquement de LAM non antérieurement traitées, et que leur prise en charge est comparable, comportant une induction classique associant une anthracycline et l'aracytine (plus ou moins une troisième molécule pouvant faire l'objet de l'essai randomisé), puis un traitement de consolidation et d'intensification par auto- ou allogreffe chez les sujets les plus jeunes et par réinductions mensuelles pour les sujets plus âgés. Soulignons (comme cela est détaillé dans le paragraphe 'Traitement') qu'il n'y avait pas de biais de sélection des patients présentant une LAM à cytogénétique défavorable selon les bras protocolaires, ni d'influence des différentes hypothèses testées dans ces protocoles.

Ont été retenus dans notre étude les patients porteurs d'une LAM (non M 3) et inclus dans les protocoles LAM 2001, LAM SA 2002 et SA4 ayant des données cytogénétiques au diagnostic permettant de les classer dans le groupe cytogénétique défavorable (présence d'anomalies du chromosome 5 ou du chromosome 7, de la bande 11q23, d'anomalies de la région 3q21q26, de l'une des translocations t(6;9) ou t(9;22), ou présence d'un caryotype complexe défini par l'association de 3 anomalies ou plus).

Ont été exclus les patients dont le caryotype n'a pas été réalisé ou a été un échec, les patients porteurs d'anomalies de type CBF, de caryotypes normaux ou d'anomalies du groupe pronostique intermédiaire (hors caryotype monosomique).

II. ETUDE CYTOGENETIQUE

L'analyse cytogénétique a été réalisée pour chaque patient présentant une LAM, au moment du diagnostic. Il s'agissait pour tous les patients d'une étude cytogénétique conventionnelle, éventuellement complétée par une analyse par FISH, pratiquée dans le centre de prise en charge du patient.

Les données cytogénétiques étaient ensuite revues de manière centralisée par le comité cytogénétique du GOELAMS. Les critères utilisés pour décrire les caryotypes ont été ceux du Système International de Nomenclature en Cytogénétique humaine (ISCN) établis en 1995 [100]. Le caryotype était considéré contributif chez les patients ayant un minimum de 15 mitoses analysables, puis classé dans le groupe favorable en présence d'une inv(16), d'une t(16;16) ou d'une t(8;21), dans le groupe défavorable en présence d'anomalies du 5 ou du 7, d'anomalies 11q23 (sauf t(9;11)), d'anomalies 3q21q26, d'une t(6;9), d'une t(9;22) ou d'un caryotype complexe) et dans le groupe intermédiaire si le caryotype était normal ou si étaient détectées d'autres anomalies.

Le caractère monosomique était apprécié rétrospectivement en fonction du résultat détaillé du caryotype et les différentes anomalies du groupe pronostique défavorable étaient séparées en différents sous-groupes : anomalie du 5 (isolée ou associée à d'autres anomalies), anomalie du 7 (isolée ou associée), anomalies 11q23 (t(9;11) et autres), anomalies 3q21q26, t(6;9), t(9;22), caryotype complexe (≥ 3 anomalies), caryotype très complexe (≥ 5 anomalies).

III. TRAITEMENT

Tous les patients sélectionnés pour cette étude ont reçu un traitement à visée curative, débutant par une chimiothérapie d'induction standard, associant anthracycline et aracytine. Les patients ayant obtenu une réponse complète ont poursuivi la séquence thérapeutique par une mini-consolidation puis pour les sujets de moins de 60 ans par une intensification par allogreffe ou autogreffe.

Les protocoles LAM 2001, SA 2002 et SA4 sont des études prospectives randomisées de phase III ayant pour objectifs de comparer à l'induction deux anthracyclines différentes, ou d'évaluer l'apport d'une troisième molécule (carmustine, fludarabine). Le protocole R04 est une étude de phase II ouverte.

Le protocole LAM 2001 visait à comparer deux anthracyclines en induction (la daunorubicine et l'idarubicine), puis l'apport d'une deuxième intensification avec autogreffe (comparaison une vs deux autogreffes). Il a cherché également à évaluer la faisabilité d'une allogreffe à conditionnement réduit chez les patients de plus de 50 ans. Nous avons vérifié que les patients avec une cytogénétique défavorable étaient répartis de façon identique dans les différents bras de traitement : 23 % des patients avaient un caryotype défavorable dans le bras idarubicine, *versus* 19 % dans le

bras daunorubicine (NS) ; de même, il n'y avait pas de différence significative de répartition entre les bras autogreffes (16 %) et allogreffes (19 %). Par ailleurs, le type d'anthracycline à l'induction n'influe pas sur la survie, et il n'y a pas, non plus, été montré de différence entre les bras 'une' vs 'deux' autogreffes.

Le protocole SA 2002 a proposé l'ajout de la carmustine au régime standard d'induction devant les résultats du protocole BGMT 95 (augmentation de la RC et de la survie globale à deux ans), et randomisait l'ajout d'androgènes dès la sortie d'aplasie de l'induction. Les patients avec une LAM à cytogénétique défavorable étaient répartis de façon équivalente entre les deux bras de traitement.

Le protocole SA4 a évalué l'intérêt de l'adjonction de fludarabine à l'aracytine, dans le but d'obtenir une potentialisation métabolique conduisant à une augmentation du taux d'araC-TP intracellulaire. La répartition des patients avec LAM à cytogénétique défavorable était équivalente entre les deux bras, et il n'était pas mis en évidence d'effet significatif de la fludarabine sur le taux de réponse complète et sur la survie globale.

Le protocole R04 a testé l'efficacité et la tolérance du MYLOTARG[®] associé à un traitement d'induction standard (idarubicine et aracytine) chez des sujets âgés présentant une LAM à haut risque (cytogénétique défavorable).

Les synopsis des différentes études randomisées sont présentés en annexe (Annexe 3).

IV. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

La réponse au traitement d'induction a été évaluée après la sortie d'aplasie selon les critères révisés de Cheson [43].

Selon ces critères, la rémission complète a été définie par l'association de moins de 5 % de blastes au sein d'une moelle riche, un taux de polynucléaires neutrophiles > 1 G/L et un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L. La RCp est définie par une reconstitution neutrophile, un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, mais sans reconstitution plaquettaire ≥ 100 G/L.

L'échec est défini par l'absence d'au moins un des critères de réponse complète à J60.

La rechute est définie par la réapparition de cellules blastiques dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse avec un pourcentage > 5 % (non liée à une régénération médullaire), ou encore à l'apparition de localisations leucémiques extra-médullaires.

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les critères principaux d'analyse ont été le taux d'obtention de réponse complète, le taux d'échec au traitement d'induction, l'incidence cumulative de rechute, la survie sans événement et la survie globale.

Les comparaisons des taux de réponse complète entre les différents sous-groupes ont été réalisées par un test du Khi 2 (analyse univariée).

La corrélation entre les caractéristiques cliniques et biologiques et la probabilité d'obtention de la réponse complète a été analysée par un modèle de régression logistique linéaire (analyse multivariée). Les facteurs pronostiques étudiés étaient l'âge, la leucocytose au diagnostic, le caractère *de novo* ou secondaire de la LAM, le protocole de traitement pour les sujets âgés de plus de 60 ans, la cytogénétique (classification classique ou selon l'existence d'un caryotype complexe ou d'un caryotype monosomique).

La durée médiane de suivi a été calculée selon la méthode de Korn, en analysant le délai de suivi des patients censurés (exclusion des sujets décédés).

La survie globale était calculée de la date d'inclusion à la date de décès ou des dernières nouvelles. La survie sans événement était déterminée à partir de la date de l'inclusion jusqu'à la date du premier événement parmi un échec de l'induction, un décès, une rechute ou la date des dernières nouvelles. L'analyse de l'incidence cumulative de rechute n'a pris en compte que les patients ayant obtenu une réponse complète, avec calcul du délai de rechute (de la date de la RC à la date de la rechute ou du décès).

Toutes ces données (survie globale, survie sans événement, incidence cumulative de rechute) ont été représentées graphiquement grâce à la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons des différents sous-groupes (en analyse univariée) ont utilisées le test du log-rank.

La corrélation entre les paramètres cliniques et biologiques et les données de survie a été analysée avec un modèle de régression de Cox (analyse multivariée). Les facteurs évalués ont été l'âge, la leucocytose au diagnostic, le caractère *de novo* ou secondaire de la LAM, le protocole de traitement pour les sujets âgés de plus de 60 ans, la cytogénétique (classification classique ou selon l'existence d'un caryotype complexe ou d'un caryotype monosomique).

L'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel MEDCALC[®] statistical software (version 10) et avec le soutien du Dr AC Rat, du Centre d'Epidémiologie Clinique du CHU de Nancy.

RESULTATS

I. POPULATION ETUDIEE

A. DESCRIPTION DES 823 SUJETS DE MOINS DE 60 ANS

Pour les sujets jeunes (de moins de 60 ans), la population source est représentée par l'ensemble des patients éligibles dans le protocole LAM 2001 du GOELAMS.

Les 823 patients éligibles pour ce protocole ont un **âge médian de 47 ans**, [valeurs extrêmes 17 - 61 ans], avec une incidence qui augmente progressivement avec l'âge, comme cela est classiquement décrit (Figure 13).

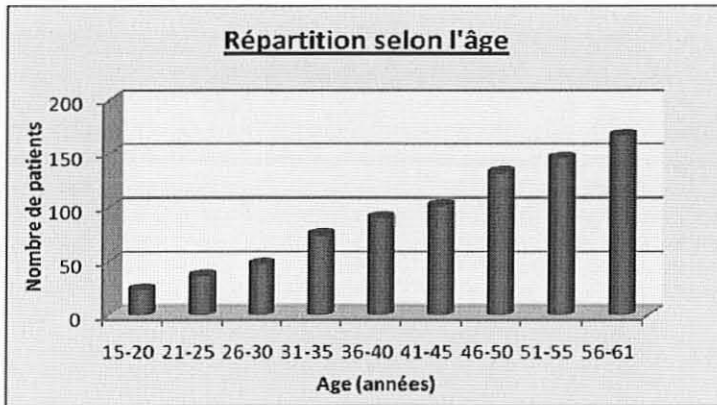


Figure 13 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon l'âge.

Il s'agit de **LAM *de novo* chez 732 patients** (soit 89 % des cas) et de LAM secondaires à un antécédent de néoplasie ou secondaires à une cytopénie antérieure non étiquetée dans 7 % des cas (l'existence d'un syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique antérieur constituait un critère d'exclusion) (Figure 14).

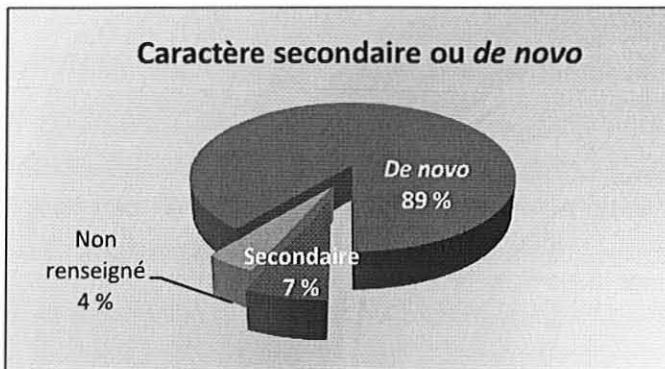


Figure 14 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon le caractère *de novo* ou secondaire.

Au diagnostic, l'hémogramme permet de distinguer une **présentation hyperleucocytaire chez 250 patients**, soit 30 % (Figure 15).

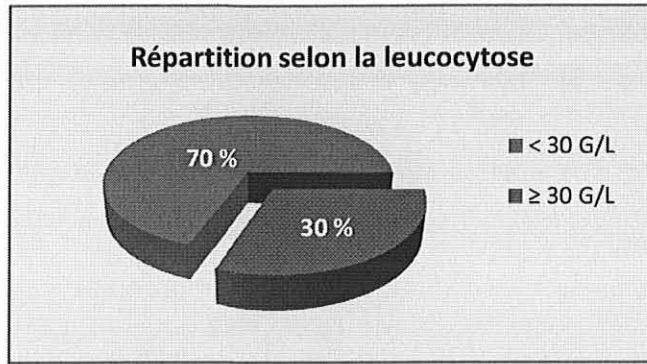


Figure 15 : Répartition des sujets de moins de 60 ans selon la leucocytose.

Concernant l’analyse cytogénétique au diagnostic, des données complètes étaient disponibles chez 770 patients : pour les 53 autres, le caryotype n’a pas été réalisé ou a été un échec (6 % des cas). Parmi les 770 patients informatifs, le caryotype était normal dans 335 cas, 123 patients avaient des anomalies de type *CBF* les classant dans le groupe favorable, 139 avaient des anomalies classées dans le groupe de pronostic intermédiaire et 173 présentaient une cytogénétique défavorable. La répartition selon la cytogénétique est représentée à la figure 16.

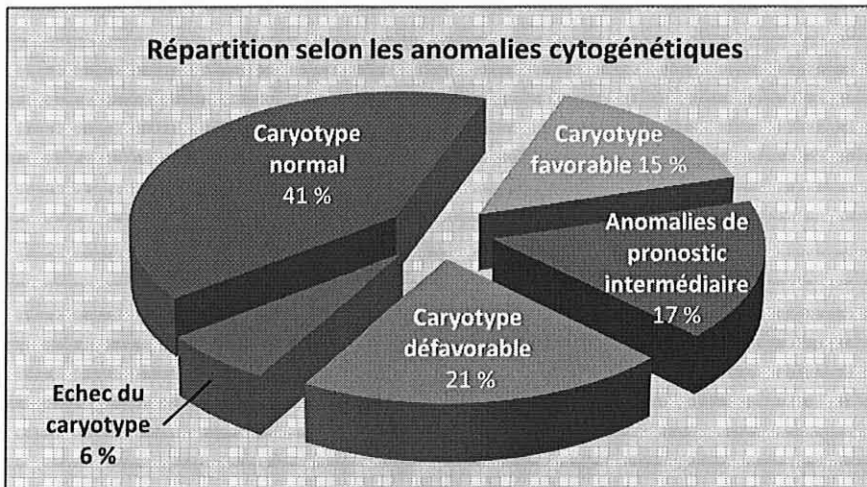


Figure 16 : Répartition des LAM des sujets de moins de 60 ans selon la cytogénétique.

Les résultats de l’évaluation réalisée après chimiothérapie d’induction sont présentés dans la figure 17.

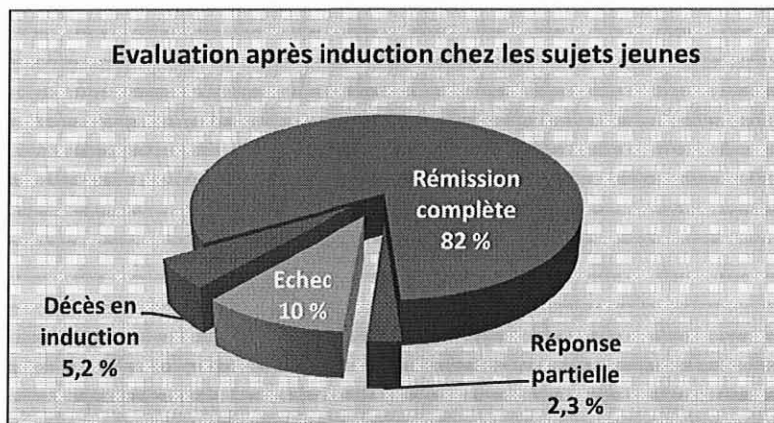


Figure 17 : Evaluation de la réponse après chimiothérapie d’induction chez les sujets de moins de 60 ans.

La chimiothérapie d'induction a permis d'obtenir une réponse complète pour 676 patients, une réponse partielle pour 19 patients et s'est soldée par un échec pour les 85 patients restants. 43 patients sont décédés au cours de l'induction.

Le suivi médian dans ce protocole est de 51 mois soit un peu plus de 4 ans. La survie médiane est de 44,3 mois avec un taux de survie de 60 % à 2 ans et de 46 % à 5 ans (Figure 18).

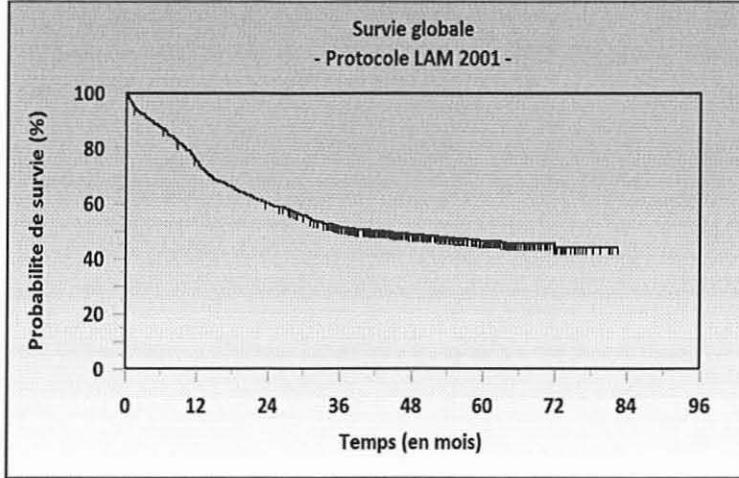


Figure 18 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans dans le protocole LAM 2001.

B. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE MOINS DE 60 ANS

1. Âge

Parmi les 823 patients, 43 sont décédés pendant l'induction. 311 des 353 patients de 15 à 45 ans soit 88,1 % ont obtenu une réponse complète (RC) alors que 365 des 470 patients de 46 à 61 ans soit 77,6 % ont obtenu une RC. La différence est statistiquement significative ($p = 0,0002$).

L'âge influence également la survie globale, comme le montre la figure 19.

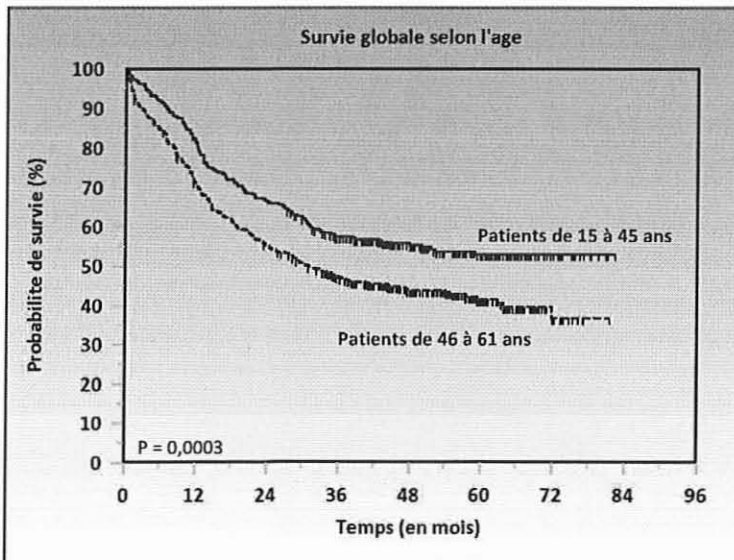


Figure 19 : Survie globale selon l'âge dans le protocole LAM 2001.

Avec un suivi médian de 51 mois, la médiane de survie globale n'est pas atteinte pour les patients de moins de 45 ans, alors qu'elle est de 31 mois pour ceux âgés de 46 à 61 ans. Les survies à 5 ans sont de 53 % pour les 253 patients de 15-45 ans, et 41,6 % pour les 470 patients de 46-61 ans, la différence étant statistiquement significative ($p = 0,0003$).

2. Leucocytose

Le classique facteur pronostique qu'est l'hyperleucocytose influence l'évolution en termes de survie globale mais non de réponse dans cette population du protocole LAM 2001. Ainsi, sur les 573 patients non hyperleucocytaires, 472 soit 82,4 % ont obtenu une réponse complète, tout comme 204 des 250 patients présentant une hyperleucocytose ≥ 30 G/L au diagnostic, soit 81,6 % (NS, $p = 0,86$). En revanche, la survie globale est significativement diminuée dans le groupe avec hyperleucocytose au diagnostic : la médiane de survie est de 30,1 mois pour les patients présentant une leucocytose ≥ 30 G/L, *versus* 55,2 mois pour les autres. La survie à 5 ans est de 41,7 % *versus* 48,7 % ($p = 0,02$), comme le montre la figure 20.

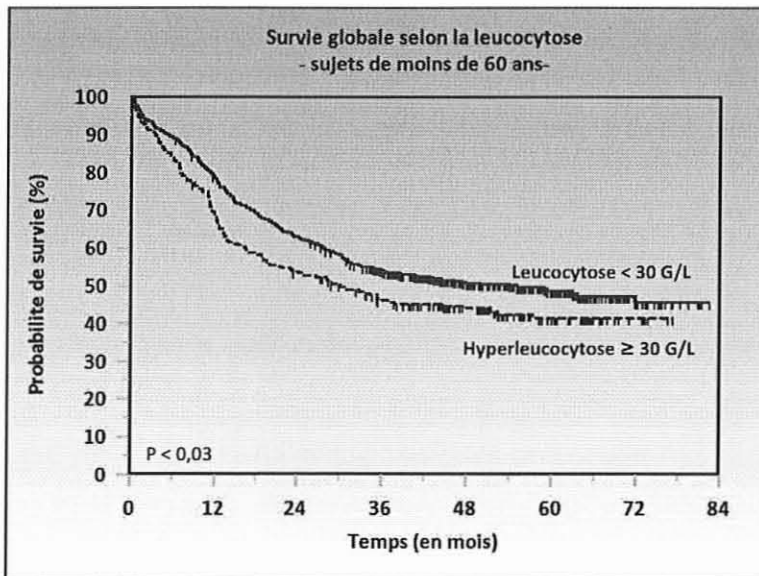


Figure 20 : Survie globale des patients de moins de 60 ans selon la leucocytose.

3. Caractère secondaire de la LAM

Parmi les 800 patients informatifs pour ce critère, 603 patients sur les 732 présentant une LAM *de novo* (soit 82,4 %) obtiennent une réponse complète, ainsi que 45 des 55 patients atteints de LAM secondaire (81,8 %), ce qui n'est pas significativement différent (NS, $p = 0,64$).

En analyse de survie globale, la médiane de survie est diminuée de façon significative dans le groupe des LAM secondaires (21,5 mois *versus* 47,3 mois), tout comme la survie à 5 ans qui est de 32,5 % *versus* 47 % dans le groupe LAM *de novo* ($p = 0,0193$).

La figure 21 qui représente la survie globale selon le caractère *de novo* ou secondaire objective une nette séparation des courbes après 1 an de suivi.

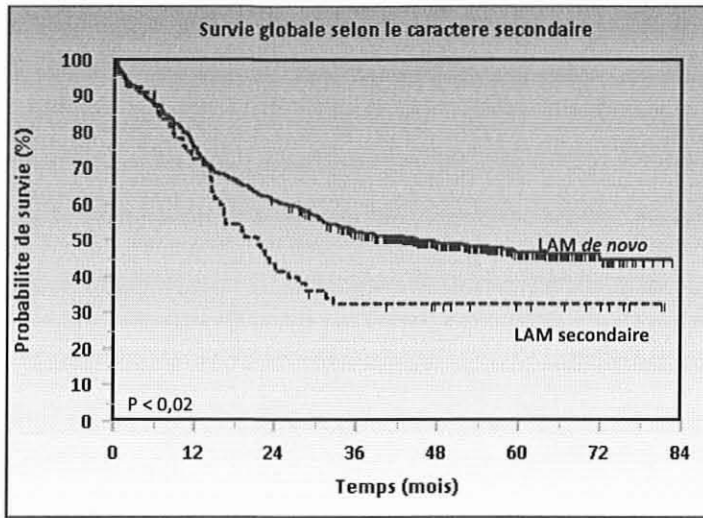


Figure 21 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon le caractère *de novo* ou secondaire.

4. Cytogénétique

Dans le protocole LAM 2001, nous disposons de données cytogénétiques exploitables pour 770 patients. Si l'on distingue 4 groupes selon le résultat de la cytogénétique au diagnostic, ont obtenu une réponse complète 95,1 % (117/123) des patients porteurs d'anomalies de pronostic favorable, 86,6 % (290/335) des patients ayant un caryotype normal, 76,2 % (106/139) des patients ayant des anomalies cytogénétiques dites intermédiaires et seulement 65,3 % (113/173) des sujets avec une cytogénétique défavorable. La différence d'obtention de la RC entre ces 4 groupes est très significative ($p < 0,0001$).

L'analyse de la survie globale des 770 patients informatifs, puisque le caryotype n'a pas été réalisé ou a été un échec dans 53 cas (soit 6 %), montre que la médiane de survie n'est pas atteinte pour le groupe cytogénétique favorable, alors qu'elle est de 59,3 mois pour les caryotypes normaux, de 38,3 mois pour les anomalies de pronostic dit intermédiaire, et de 13,3 mois pour les caryotypes défavorables. Les survies globales à 5 ans sont respectivement de 77,9 %, 49,3 %, 39,4 % et 21,5 % pour ces 4 groupes. Cette différence est également très significative, avec $p < 0,0001$ (Figure 22).

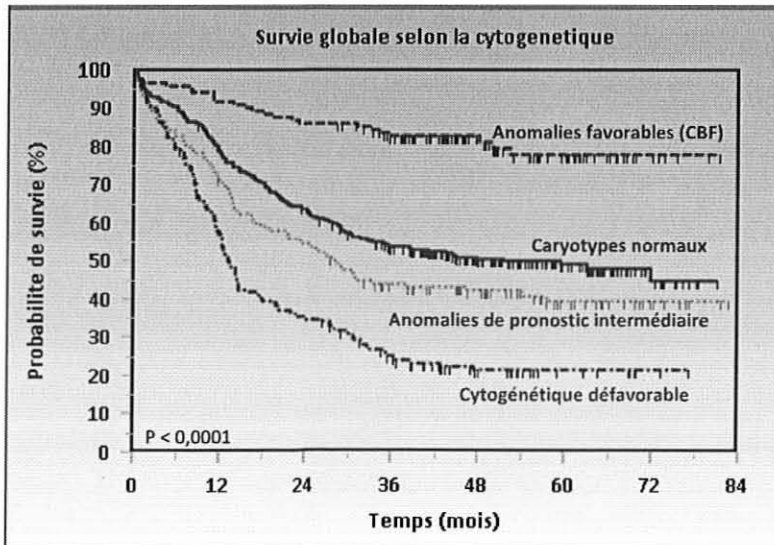


Figure 22 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon la cytogénétique.

5. Analyse multivariée

En analyse multivariée, deux facteurs pronostiques sont associés de façon indépendante à une diminution du taux de réponse complète chez les sujets de moins de 60 ans : il s'agit de l'âge > 45 ans et de la cytogénétique défavorable, comme cela est représenté dans le tableau 7.

Les trois facteurs pronostiques associés de façon indépendante à une diminution de la survie globale sont l'âge > 45 ans, la leucocytose > 30 G/L et une cytogénétique défavorable. Le caractère *de novo* ou secondaire n'apparaît pas être un facteur indépendant pour la survie dans cette cohorte (Tableau 7).

	Variable	Odds Ratio / Hazard Ratio	Intervalle de confiance	Degré de significativité (p)
REPONSE	Age > 45 ans	2,11	[1,41 – 3,15]	0,0003
	Cytogénétique défavorable vs autres	3,15	[2,12 – 4,67]	< 0,0001
SURVIE GLOBALE	Age > 45 ans	1,41	[1,15 – 1,74]	0,0009
	GB ≥ 30 G/L	1,41	[1,14 – 1,75]	0,001
	Secondaire vs <i>de novo</i>	0,95	[0,72 – 1,24]	0,69
	Cytogénétique défavorable vs autres	2,59	[2,09 – 3,21]	< 0,0001

Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs influençant la réponse et la survie globale des sujets de moins de 60 ans.

C. DESCRIPTION DES 624 SUJETS DE PLUS DE 60 ANS

La population source des sujets âgés de plus de 60 ans est représentée par les patients inclus et traités dans les protocoles du GOELAMS SA4, LAM SA2002 et LAM R04. Ce dernier n'incluait que des patients porteurs d'une cytogénétique défavorable au diagnostic. Pour analyser l'importance épidémiologique de cette cytogénétique parmi les autres facteurs, nous nous sommes, dans un premier temps, intéressés aux seuls patients des protocoles LAM SA4 et LAM SA 2002. Les 624 patients inclus dans ces deux protocoles ont un âge médian de 69 ans, [valeurs extrêmes 60 et 86 ans], avec une répartition par catégories d'âge qui reflète l'incidence qui augmente progressivement jusqu'à 70 ans (Figure 23).

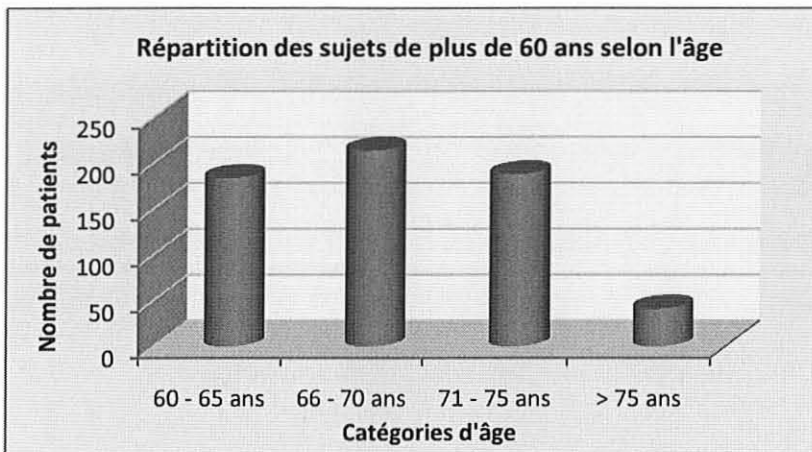


Figure 23 : Répartition des patients de plus de 60 ans selon l'âge – protocoles LAM SA 4 et SA 2002.

Notons qu'il y a moins de patients inclus après 70 ans, d'une part parce que le protocole SA4 était destiné aux patients de moins de 75 ans et d'autre part parce que la présence de comorbidités, plus fréquente après 70 ans, peut constituer, en plus de critères d'exclusion, un frein à l'inclusion des patients.

Concernant les antécédents de cytopénie non étiquetée ou de cancer, seulement 18 patients (sur 294 évaluables pour ce critère) soit 6,1 % présentaient une LAM secondaire (5 patients avaient présenté un cancer et 13 avaient un antécédent de cytopénie), comme cela est représenté sur la figure 24.

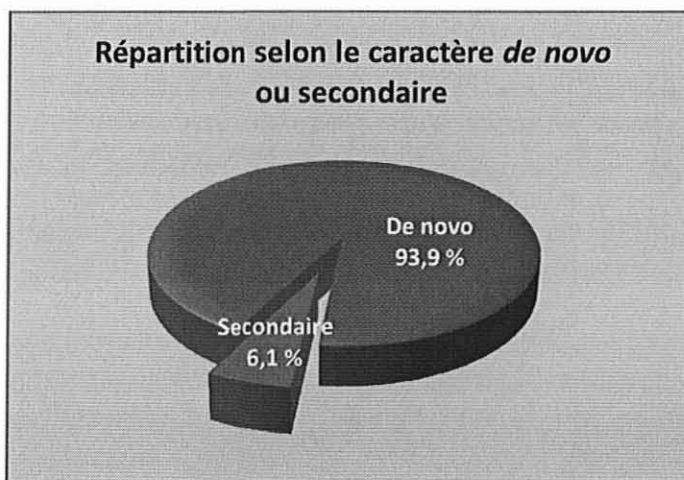


Figure 24 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon le caractère *de novo* ou secondaire.

Sur les 622 patients évaluable pour le taux de globules blancs, 176 ont une présentation hyperleucocytaire au diagnostic, soit 28 % (Figure 25).

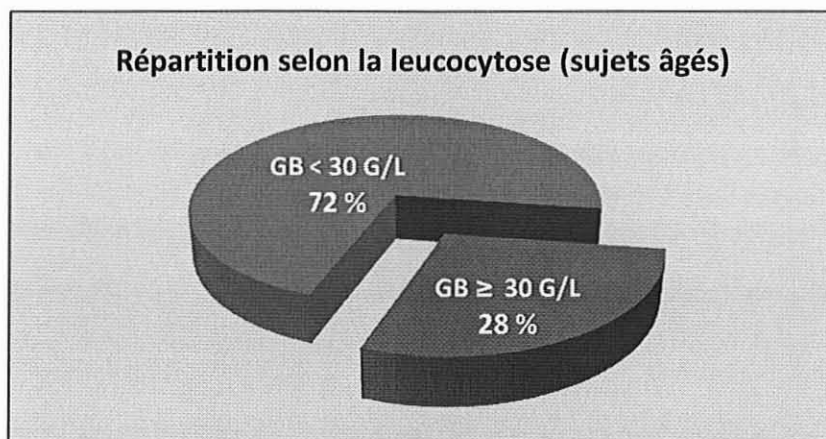


Figure 25 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon la leucocytose.

Des données cytogénétiques complètes au diagnostic étaient disponibles chez 538 des 624 patients inclus ; pour 86, le caryotype n'a pas été réalisé ou a été un échec (13,7 % des cas). Parmi les 538 patients informatifs, le caryotype était normal dans 281 cas, seulement 23 patients avaient des anomalies de type CBF les classant dans le groupe favorable, 93 avaient des anomalies classées dans le groupe de pronostic intermédiaire et 141 présentaient une cytogénétique défavorable. Les proportions de chaque groupe sont représentées dans la figure 26.

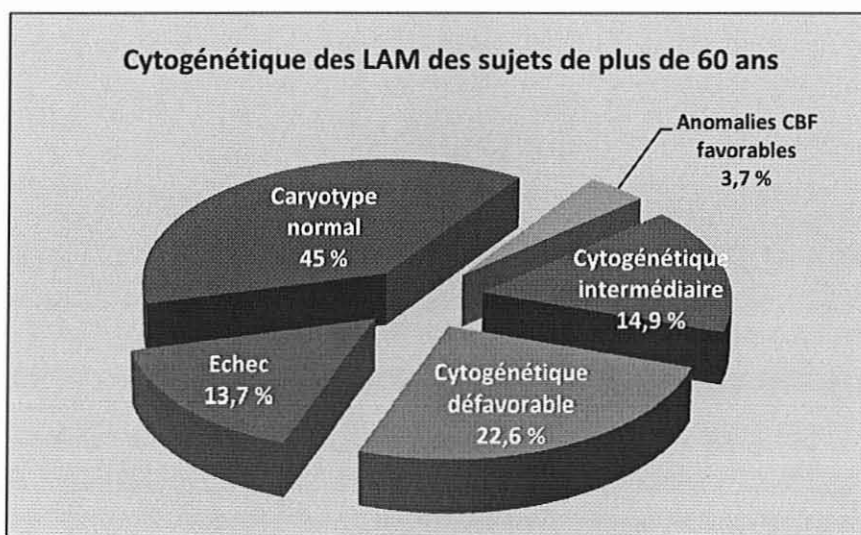


Figure 26 : Répartition des sujets de plus de 60 ans selon la cytogénétique.

Sur le plan évolutif, il a été recensé 86 décès en cours de chimiothérapie d'induction dans les protocoles LAM SA2002 et SA4. La chimiothérapie d'induction a permis d'obtenir une réponse complète chez 411 patients, une réponse partielle chez 24 patients et s'est soldée par un échec chez 98 patients (Figure 27).

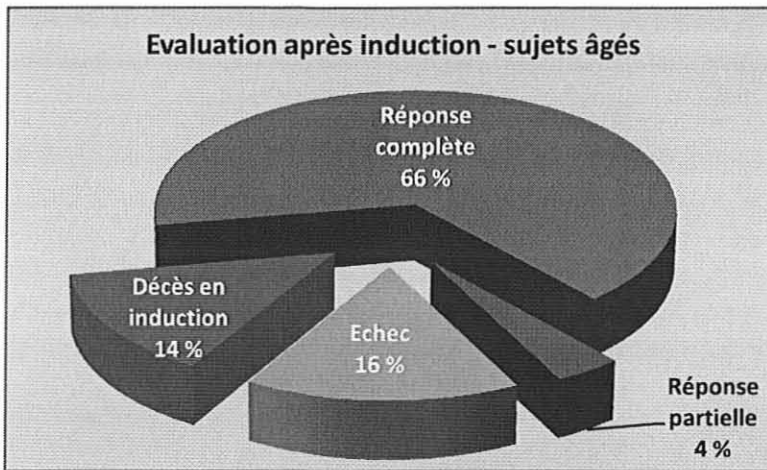


Figure 27 : Evaluation de la réponse après chimiothérapie d'induction chez les sujets âgés.

Le suivi médian dans ces 2 protocoles est de 52 mois soit plus de 4 ans. La médiane de survie est de 12,5 mois et le taux de survie est de 36 % à 2 ans et de 19 % à 5 ans (Figure 28).

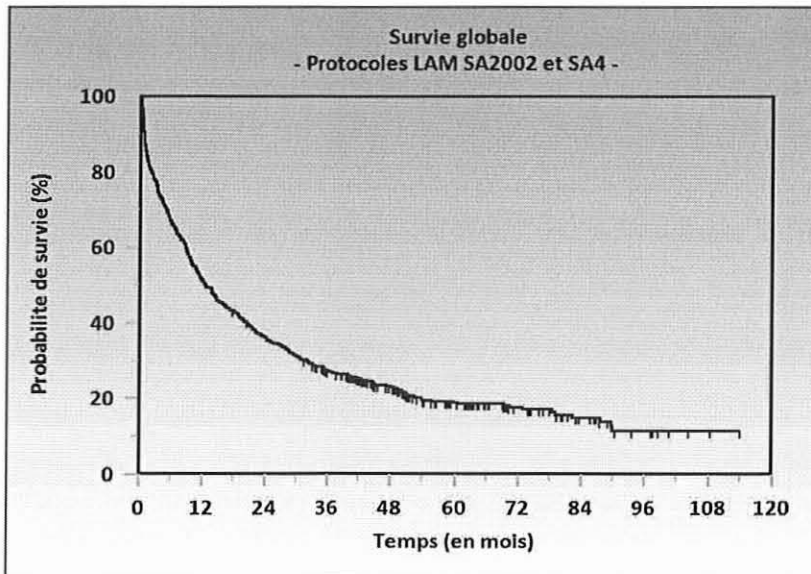


Figure 28 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans.

D. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE PLUS DE 60 ANS

1. Protocole

Le suivi médian dans le protocole LAM SA2002 est de 44 mois alors qu'il est de 77 mois dans le protocole SA4. Il existe une tendance à une augmentation du taux de rémission complète dans le protocole SA4, sans impact sur la survie : en effet, 69 % des patients traités dans le protocole LAM SA2002 ont obtenu une rémission complète, *versus* 62 % de ceux inclus dans le protocole SA4, ce qui n'est pas significativement différent ($p = 0,086$). Il n'y a pas de différence significative de survie globale entre les 2 protocoles de traitement (Figure 29), même si la survie médiane est de 13,7 mois dans le protocole SA2002 *versus* 11,3 mois dans le protocole SA4 (NS, $p = 0,09$).

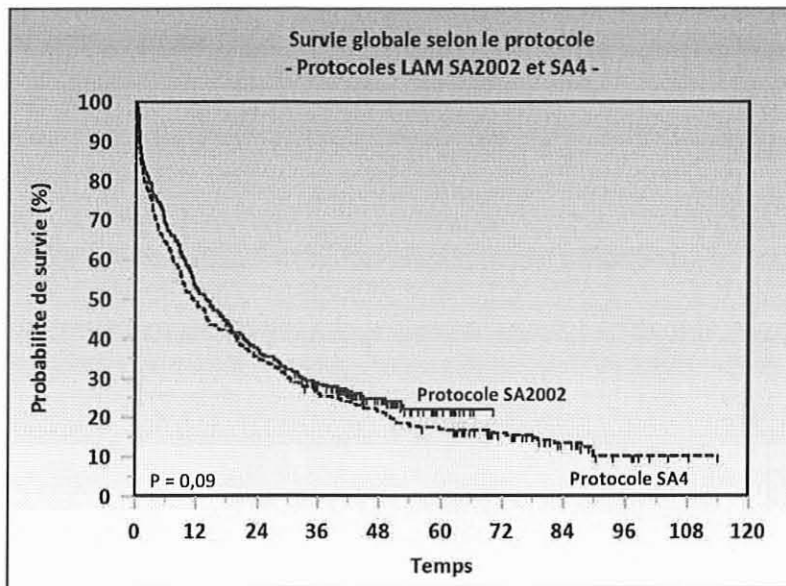


Figure 29 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le protocole de traitement.

2. Âge

Il n'y a pas de différence en termes de réponse complète dans les différentes catégories d'âge : 63,4 % des patients de 60 à 65 ans ($n = 183$) ont obtenu une réponse complète, tout comme 66,9 % des 441 patients de 66 ans et plus ($p = 0,45$).

L'âge influence néanmoins la **survie globale**, puisque les sujets de 60 à 65 ans ont une survie médiane de 17,2 mois *versus* 11,3 mois pour les sujets de plus de 66 ans. A deux ans, les survies globales sont respectivement de 44 % et de 33 % dans ces deux groupes, ce qui est significativement différent (Figure 30).

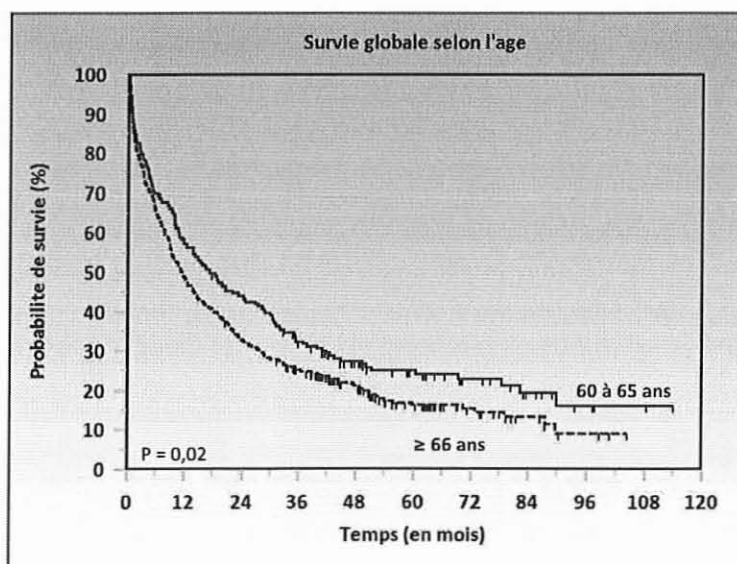


Figure 30 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon l'âge.

3. Caractère secondaire de la LAM

Il n'y a pas de différence significative en termes de RC entre les deux groupes (61,6 % dans le groupe 'LAM *de novo*' vs 72 % dans le groupe 'LAM secondaires', $p = 0,52$). La survie globale n'est pas différente non plus, l'effectif du groupe 'LAM secondaires' étant par ailleurs très faible.

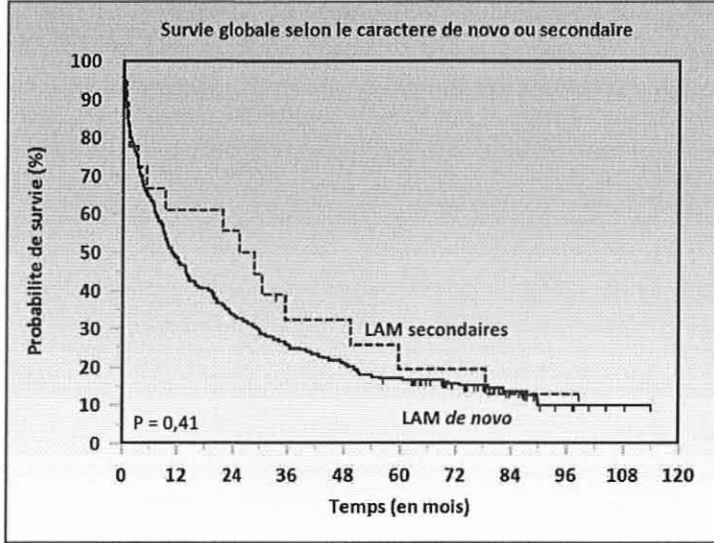


Figure 31 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le caractère *de novo* ou secondaire.

4. Leucocytose

L'hyperleucocytose influence l'évolution en termes de **survie globale** mais pas de façon significative en termes de réponse à l'induction dans cette population âgée issue des protocoles LAM SA2002 et SA4. En effet, sur les 446 patients non hyperleucocytaires, 304 soit 68,2 % ont obtenu une RC, tout comme 106 des 176 patients présentant une hyperleucocytose ≥ 30 G/L au diagnostic, soit 60,2 % (NS, $p = 0,07$). En revanche, la survie globale est significativement diminuée dans le groupe avec hyperleucocytose au diagnostic (Figure 32).

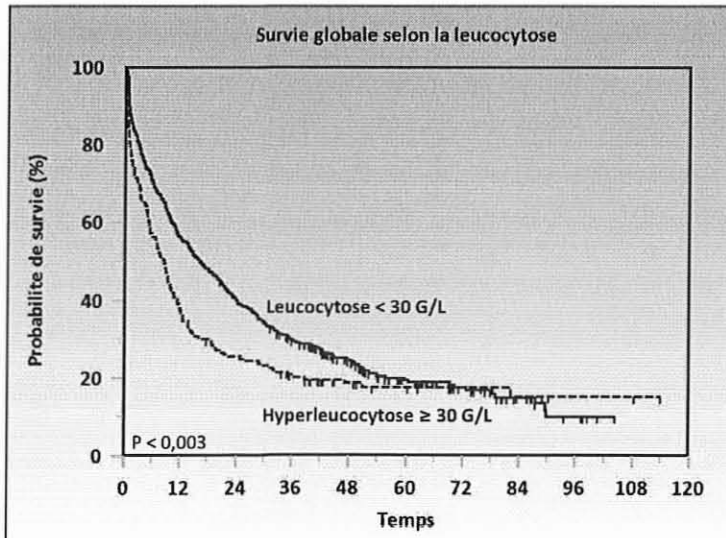


Figure 32 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon la leucocytose.

La médiane de survie est de 8,5 mois pour les patients présentant une leucocytose ≥ 30 G/L, versus 16,2 mois pour les non hypercyaire. La survie à 1 an est de 37 % vs 56 % et la survie à 2 ans de 25 % vs 40 % ($p = 0,003$).

5. Cytogénétique

Dans les protocoles LAM SA 2002 et SA4, nous disposons de données cytogénétiques exploitables pour 538 patients. Parmi eux, 74 % (208/281) des patients ayant un caryotype normal ont obtenu une RC, tout comme 82,6 % (19/23) de ceux ayant des anomalies favorables CBF, 60 % (56/93) des sujets ayant des anomalies de type intermédiaire ; enfin, 48 % des patients ayant une cytogénétique défavorable étaient en RC après la chimiothérapie d'induction. La différence d'obtention de la RC entre ces quatre groupes est très significative ($p < 0,0001$).

L'analyse de la survie des 538 patients informatifs (puisque le caryotype n'a pas été réalisé ou a été un échec dans 86 cas) montre une différence significative de survie globale : les survies globales médianes sont de 49 mois, 19 mois, 16 mois et 6 mois pour respectivement le groupe favorable, les caryotypes normaux, le groupe intermédiaire et le groupe défavorable. Les survies globales à trois ans sont respectivement de 56 %, 34 %, 30 % et 8 % pour ces 4 groupes. Cette différence de survie, présentée à la figure 33, est également très significative ($p < 0,0001$).

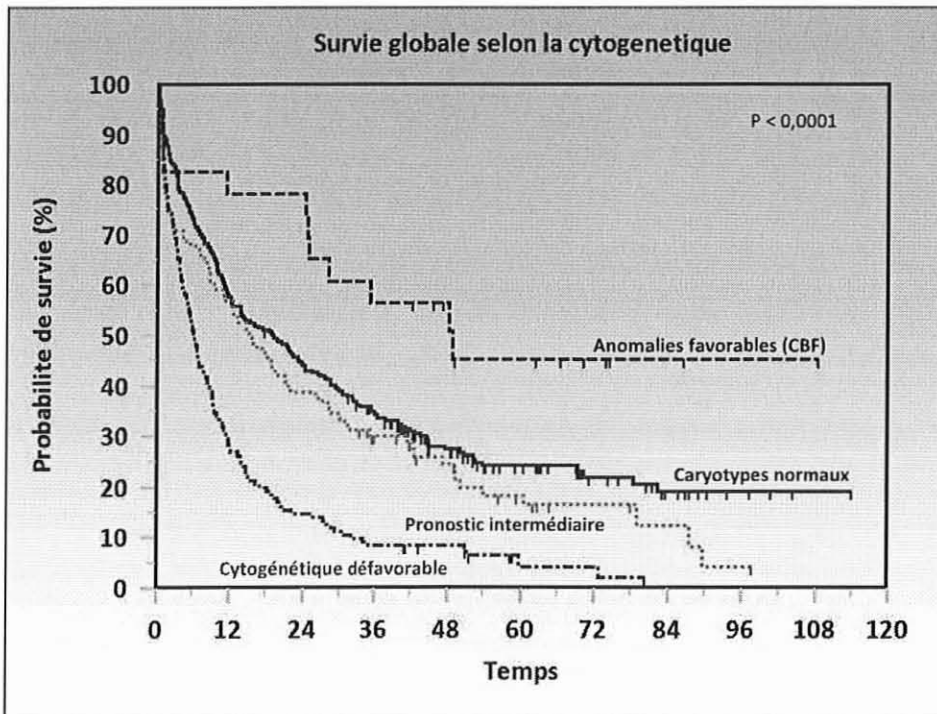


Figure 33 : Survie globale selon la cytogénétique chez les sujets âgés de plus de 60 ans.

6. Analyse multivariée

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, le seul facteur pronostique associé de façon indépendante à une diminution du taux de réponse complète en analyse multivariée est une cytogénétique défavorable, comme cela est représenté dans le tableau 8.

Les facteurs pronostiques associés de façon indépendante à la survie globale dans cette population de plus de 60 ans sont la leucocytose ≥ 30 G/L et le fait d'avoir une cytogénétique défavorable (Tableau 8).

	Variable	Odds Ratio / Hazard Ratio	Intervalle de confiance	Degré de significativité (p)
REPONSE	Cytogénétique défavorable vs autres groupes	2,66	[1,79 – 3,95]	< 0,0001
SURVIE GLOBALE	Age ≥ 66 ans	1,20	[0,98 – 1,49]	0,077
	GB ≥ 30 G/L	1,56	[1,26 – 1,92]	< 0,0001
	Cytogénétique défavorable vs autres groupes	2,29	[1,85 – 2,84]	< 0,0001

Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs influençant la réponse et la survie globale des sujets de plus de 60 ans.

II. ANALYSE GLOBALE DE LA POPULATION DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE

Dans un second temps, nous nous sommes donc intéressés à la seule population de LAM avec cytogénétique défavorable, composée des LAM avec les anomalies cytogénétiques précédemment définies comme défavorables des protocoles LAM 2001, LAM SA 2002 et SA4, ainsi que l'ensemble des LAM du protocole LAM R04, auxquelles nous avons ajouté les rares caryotypes monosomiques issus des groupes de cytogénétique favorable et intermédiaire, ainsi que les translocations t(9;11) dont nous souhaitons évaluer l'impact pronostique.

A. CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC

Les caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic des LAM à cytogénétique défavorable des deux populations, jeune et âgée, sont résumées dans le tableau 9.

	Sujets 'jeunes' (protocole LAM 2001)	Sujets 'âgés' (protocoles SA2002 - SA4 - R04)
Nombre	196	190
Âge au diagnostic	48 ans [17 - 61]	68 ans [60 - 79]
Sexe H/ F	54 % / 46 %	51 % / 49 %
<i>Performans status</i>		
0	} 100 %	21 %
1		63 %
2		14 %
LAM secondaires	12 %	17 %
Taux de GB (G/L)	4,5 [0,61 - 347]	5,3 [0,6 - 417]
GB > 30 G/L	22,4 %	15,7 %
FAB		
1-2	} Données disponibles	59 %
4-5		19 %
0-6-7		16 %
dysplasie ou non déterminé		6 %

Tableau 9 : Caractéristiques clinico-biologiques au diagnostic des LAM à cytogénétique défavorable.

B. CARACTERISTIQUES EVOLUTIVES

Sur le plan évolutif, dans la population des 196 sujets de moins de 60 ans porteurs de LAM à cytogénétique défavorable, on dénombre 11 décès survenus pendant la chimiothérapie d'induction, à l'issue de laquelle 131 patients, soit 66,8 %, ont obtenu une réponse complète et 7 patients (soit 3,6 %) une réponse partielle ; à noter 48 échecs, soit 24,9 %.

Chez les 190 patients de plus de 60 ans avec LAM à cytogénétique défavorable, on compte 33 décès survenus pendant la chimiothérapie d'induction. A l'issue de cette induction, 92 patients sont en RC, soit 48 %, 6 patients sont en réponse partielle (3 %) et 59 patients sont en échec, soit 31 %.

Après un suivi médian de 48 mois chez les sujets jeunes, et de 43 mois chez les plus de 60 ans, la survie globale médiane est de 14 mois chez les sujets de moins de 60 ans, vs 6 mois chez les patients plus âgés ($p < 0,0001$). Les survies à 2 et 5 ans sont respectivement de 37,5 % chez les sujets jeunes vs 14 % chez les sujets âgés, et de 24 % vs 2 %, comme cela est représenté sur la figure 34.

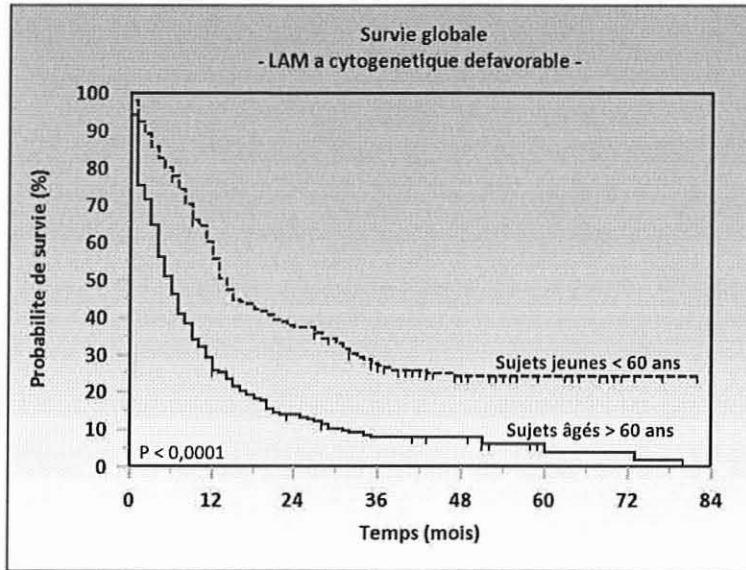


Figure 34 : Survie globale des LAM à cytogénétique défavorable.

L'ensemble des paramètres évolutifs de la cohorte des LAM à cytogénétique défavorable est résumé dans le tableau 10.

	Patients (N)	RC	Echec	Rechute	DFS à 4 ans	EFS à 4 ans	OS à 4 ans
Sujets 'jeunes' de moins de 60 ans	196	67 %	25 %	63 %	26 %	19 %	24 %
Sujets 'âgés' de plus de 60 ans	190	48 %	31 %	76 %	11 %	6 %	7 %

Tableau 10 : Réponses et survies des sujets porteurs de LAM avec cytogénétique défavorable.

Le seul facteur pronostique (parmi ceux préalablement testés) qui persiste au sein de cette population de LAM avec cytogénétique défavorable est l'âge.

En effet, le taux de réponse complète est de 78 % chez les patients ≤ 45 ans, versus 58 % pour les patients âgés de 46 à 60 ans et 48 % chez les sujets de plus de 60 ans. La différence est statistiquement significative ($p < 0,0001$).

La survie globale médiane est de 20 mois pour les patients de 45 ans et moins, alors qu'elle n'est que de 12 mois pour ceux âgés de 46 à 60 ans et 6 mois pour les plus de 60 ans. Les survies à 2 ans sont respectivement de 45 %, 30 % et 14 % dans ces trois groupes ($p < 0,001$).

Ni le caractère secondaire de la LAM ni l'hyperleucocytose supérieure à 30 G/L n'ont en revanche d'impact pronostique dans cette population de LAM à caryotype défavorable : la survie globale médiane est de 10 mois pour les LAM secondaires comme pour les LAM *de novo*, elle est également de 11 mois pour les formes non hyperleucocytaires, vs 7 mois pour les LAM hyperleucocytaires, ce qui n'est pas statistiquement différent ($p = 0,19$). Les taux de RC sont par ailleurs comparables entre les LAM avec GB < 30 G/L (59 %) et les LAM avec GB > 30 G/L (53 %) ($p = 0,42$).

III. ANALYSE DE CHAQUE ANOMALIE CYTOGENETIQUE

A. SYNDROME 3Q21Q26

1. Caractéristiques clinico-biologiques

Dans notre cohorte, on dénombre 45 patients porteurs d'une LAM avec anomalies de la région 3q21q26, ce qui correspond à une fréquence de 11,6 %. Cette anomalie est plus fréquemment rencontrée chez les sujets jeunes, puisque 30 patients ont moins de 60 ans, et 15 ont plus de 60 ans. Les fréquences respectives dans les deux populations, jeune et âgée, sont donc de 15 % et 7,8 %.

Dans la population de moins de 60 ans, les patients présentant des anomalies du chromosome 3 ont un âge médian de 48 ans [25 – 59] ; on compte 18 hommes et 12 femmes et 3 d'entre eux (10 %) présentent une LAM secondaire. Le taux de GB médian est de 4,1 G/L [1,25 – 142]. Parmi ces 30 patients, 12 présentent, en plus des anomalies du 3q, un caryotype complexe CC (défini par ≥ 3 anomalies) dont 4 caryotypes très complexes (≥ 5 anomalies). Parmi ces 30, on compte également 12 patients avec un caryotype monosomique MK, dont 8 avaient un statut MK mais non CC.

Parmi les 15 patients de plus de 60 ans, on compte 6 hommes et 9 femmes, d'âge médian de 68 ans [61 – 74]. Un tiers (3/9 évalués) a une LAM secondaire. Le sous-type FAB est principalement 1 ou 2 (46 %), voire 4 (13 %) ou 6 (13 %). Le taux de GB médian est de 5,2 G/L [1,15 – 417]. Parmi ces 15 patients de plus de 60 ans, les anomalies étaient associées à un caryotype complexe dans 7 cas (dont 6 très complexes) et à un caryotype monosomique dans 9 cas, dont 3 sujets MK non CC.

2. Taux de réponse complète et d'échec

La chimiothérapie d'induction permettait au total l'obtention de 21 réponses complètes dans cette population de 45 patients, soit un taux de RC de 47 %, *versus* 59 % (201/341) pour les patients avec cytogénétique défavorable sans anomalie du 3q ($p = 0,16$). Concernant les échecs de l'induction, il existe une tendance à une augmentation du taux d'échec chez les patients porteurs d'anomalies 3q21q26 (40 % *versus* 26 %), mais ceci n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,07$).

Chez les 30 sujets de moins de 60 ans, on compte 13 RC, 3 RP et 14 échecs à l'issue de l'induction. Le taux de RC est significativement diminué pour les patients porteurs d'anomalies du 3q, de 43 % *vs* 70,5 % pour les patients à caryotype défavorable sans anomalie du chromosome 3 ($p = 0,007$). A l'opposé, le taux d'échec est significativement augmenté dans le groupe 'anomalie 3q21q26' à 46 % *vs* 20,5 % ($p = 0,004$). Parmi les 16 patients en réponse, on comptera 12 rechutes.

Chez les 15 sujets âgés de plus de 60 ans, le taux de RC est de 53 %, *versus* 48 % pour les patients porteurs d'anomalies défavorables 'non 3q' (NS, $p = 0,89$). De même, le taux d'échec n'est pas différent (26 % *vs* 31 %, $p = 0,92$).

3. Données de survie

Chez les sujets de moins de 60 ans, la survie globale médiane des patients porteurs de LAM avec anomalies 3q21q26 n'est pas différente de celle des autres LAM à cytogénétique défavorable : 13 mois vs 14 mois ($p = 0,26$). Néanmoins la survie à 2 ans est de 40 % pour les patients avec anomalies défavorables 'non 3q', vs 23 % pour les sujets avec anomalies 3q21q26, comme le représente la figure 35.

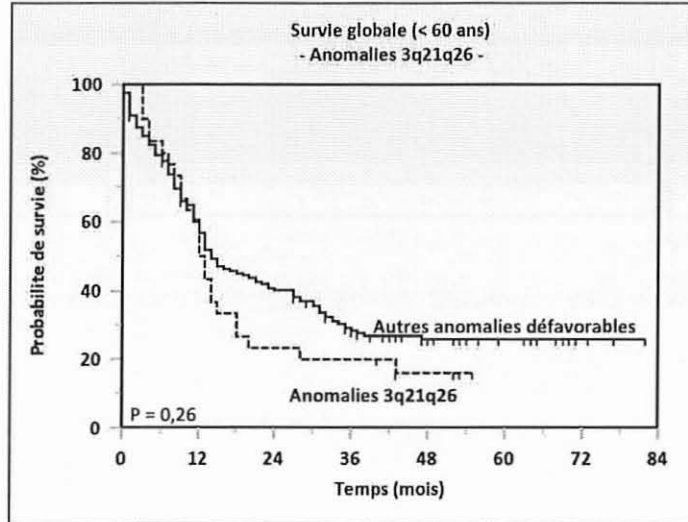


Figure 35 : Survie globale des moins de 60 ans porteurs de LAM avec anomalie 3q21q26.

Le délai médian de rechute est de 7,3 mois dans le groupe 'anomalies 3q21q26', versus 12,4 mois pour les autres anomalies, ce qui n'est pas significatif ($p = 0,27$). En revanche, la survie sans événement est significativement plus courte dans le groupe 'anomalies 3q21q26' par rapport aux autres caryotypes défavorables : les médianes sont respectivement de 3 mois, vs 8,7 mois ($p = 0,029$) et les survies à 2 ans, de 26 % vs 13 %. Ces données sont présentées à la figure 36.

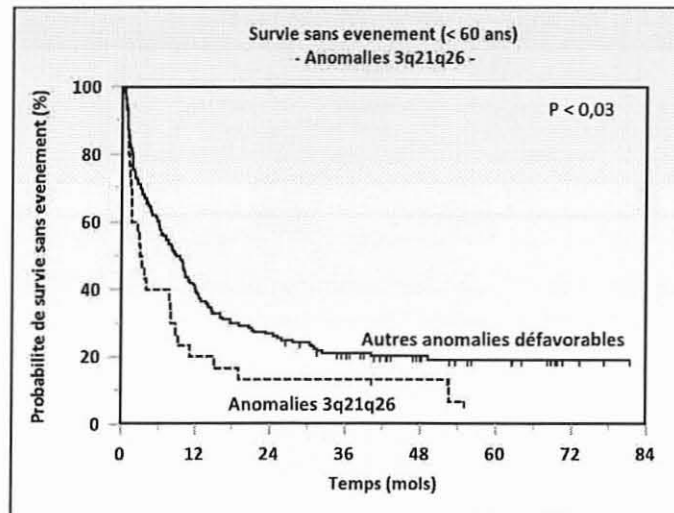


Figure 36 : Survie sans événement des moins de 60 ans porteurs de LAM avec anomalie 3q21q26.

Chez les sujets âgés, la survie globale médiane semble en revanche être augmentée chez les patients porteurs d'anomalies du 3 (12 mois vs 6 mois), mais le faible effectif ($n = 15$) de ce groupe ne permet pas de considération statistique ($p = 0,85$), et les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

B. ANOMALIES DU CHROMOSOME 5

1. Caractéristiques clinico-biologiques

Les anomalies du chromosome 5 concernent au total 136 patients, soit 35 % des 386 sujets étudiés avec une LAM à cytogénétique défavorable.

Parmi eux, 46 ont moins de 60 ans, et sont répartis en 29 hommes et 17 femmes. Parmi ces 46 patients, d'âge médian de 52 ans [21 – 60], quatre ont une LAM secondaire, et le taux médian de GB est de 2,5 G/L [0,610 – 147]. Les anomalies du 5 dans cette sous-population de sujets jeunes sont toutes associées à d'autres anomalies cytogénétiques, et dans 42 cas (91 %) à un caryotype complexe CC (dont 38 à un caryotype très complexe). On compte par ailleurs 38 caryotypes monosomiques (83 %), et un seul MK ne fait pas partie des CC.

Les 90 patients de plus de 60 ans porteurs d'anomalies du chromosome 5 ont un âge médian de 70 ans [60 – 72] et se répartissent en 46 hommes et 44 femmes. On compte 18 % de LAM secondaires et le sous-type FAB majoritaire est constitué par les LAM 1-2 (60 %), suivi par des LAM 0-6-7 (21 %) puis des LAM 4-5 (8 %). Le taux médian de GB est de 3,4 G/L [0,7 – 167]. Sur ces 90 anomalies du chromosome 5 chez les sujets de plus de 60 ans, on en compte 11 isolées et 79 associées à d'autres anomalies, dont 76 caryotypes complexes (59 très complexes), et 67 caryotypes monosomiques dont 2 seulement sont MK non CC.

2. Taux de réponse complète et d'échec

L'évaluation après la chimiothérapie d'induction mettait en évidence 69 réponses complètes chez les patients porteurs d'anomalies du chromosome 5, soit 51 % (48 % si l'anomalie du 5 est associée à d'autres anomalies et 81 % si elle est isolée), et 153 RC chez les 250 sujets avec d'autres anomalies de type défavorable, soit 61 %. La différence est statistiquement significative ($p = 0,02$). Le taux d'échec est également différent, de 33 % (45/136) chez les patients avec anomalie du 5 *versus* 24,8 % (62/250).

Une sous-analyse par âge montre que les différences en termes de taux de RC et d'échec ne sont pas significatives chez les sujets les plus jeunes : chez les moins de 60 ans, on compte après l'induction, parmi les 46 patients porteurs d'anomalies du 5, 31 RC, 2 décès et 13 échecs. Sur les 31 patients répondeurs, 25 ont ensuite rechuté (80 %). Le taux de RC est de 67 % pour les patients porteurs d'anomalies du 5, ce qui n'est pas différent du taux de 66 % pour les patients avec d'autres anomalies défavorables ($p = 0,99$) ; les taux d'échecs respectifs sont de 28 % et 23 % ($p = 0,62$).

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans ($n = 90$), le taux de RC est de 42 % en présence d'une anomalie du 5 (36,7 % si l'anomalie est associée *vs* 81 % si elle est isolée) et de 54 % en présence d'autres anomalies ($p = 0,026$). Les taux d'échecs sont respectivement de 35,5 % (9 % si anomalie isolée, 39 % si anomalie associée) et 27 % ($p = 0,057$).

3. Données de survie

La survie globale médiane des patients porteurs de LAM avec anomalies du 5 associées à d'autres anomalies est de 6 mois, *versus* 12 mois pour les patients porteurs d'anomalies du 5 isolées et ceux présentant d'autres anomalies du groupe défavorable ($p < 0,0001$), comme le montre la figure 37.

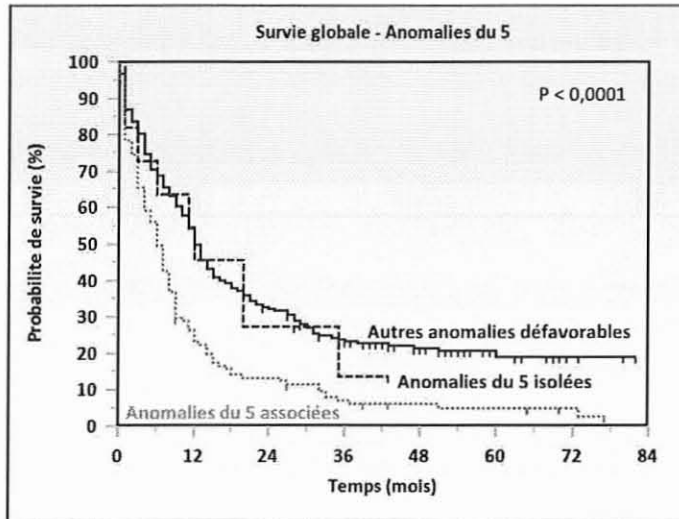


Figure 37 : Survie globale des patients porteurs de LAM avec anomalies du 5.

La survie sans événement est également très différente selon que l'on est en présence ou non d'une anomalie du 5 : l'EFS médiane est de 2,9 mois en présence d'anomalies du 5 associées à d'autres anomalies, *versus* 6,1 mois en l'absence d'anomalie du 5. Notons que dans le groupe des anomalies du 5 isolées, l'EFS médiane serait même supérieure, de 9,8 mois ($p < 0,0001$) ; néanmoins, ce groupe ne comportant que 11 patients, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

Les délais médians de rechute sont de 7 mois dans le groupe des anomalies du 5 associées, de 10,9 mois en l'absence d'anomalie du 5, et de 16 mois pour les 9 patients avec une anomalie isolée du chromosome 5 mis en RC après l'induction. Ceci est significativement différent ($p = 0,0008$), comme représenté à la figure 38.

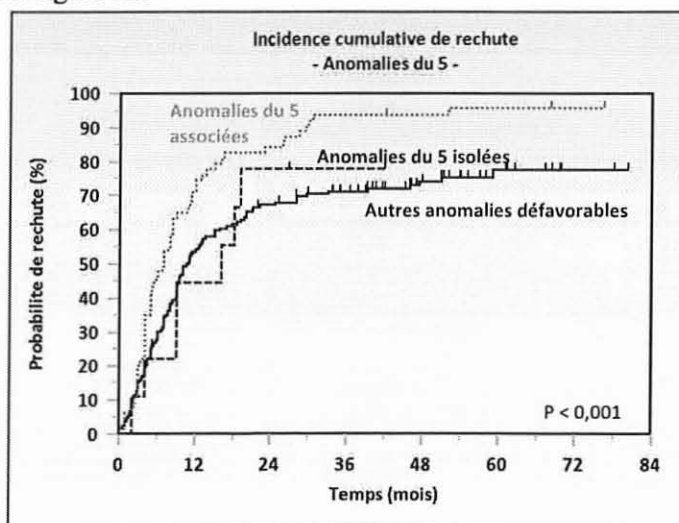


Figure 38 : Incidence cumulative de rechute chez les patients porteurs de LAM avec anomalies du 5.

Si l'on ne considère que les sujets jeunes, de moins de 60 ans ($n = 46$), la survie globale médiane est de 9 mois pour le groupe des anomalies du 5 vs 15 mois pour les autres anomalies défavorables ($p = 0,019$), avec des taux de survie à deux ans respectivement de 29 % vs 41 %.

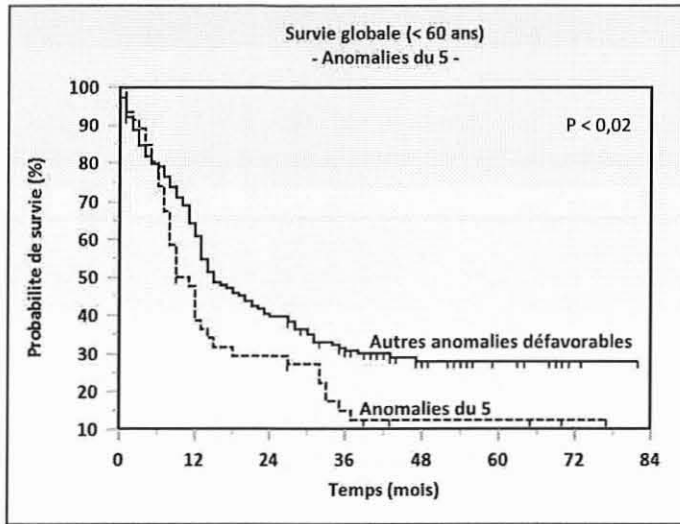


Figure 39 : Survie globale des patients de moins de 60 ans avec anomalies du 5.

La différence entre les deux groupes n'est pas significative en termes de survie sans événement et de délai de rechute. L'EFS médiane est de 6,4 mois pour le groupe des anomalies du 5, vs 8,1 mois ($p = 0,058$) ; d'autre part, parmi les 137 patients en réponse complète (dont 31 dans le groupe des anomalies du 5), le délai médian de rechute est respectivement de 8,4 et 12,5 mois ($p = 0,054$).

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la survie globale médiane est de 4 mois en présence d'anomalie du 5 associée, 7 mois en l'absence d'anomalie du 5, et 12 mois si l'anomalie du 5 est isolée. A un deux, les survies globales sont respectivement de 3 %, 22 % et 27 % ($p = 0,0002$). La survie sans événement médiane est également très différente entre les trois groupes, respectivement de 1,3 mois, 4,4 mois et 9,8 mois ($p = 0,0002$). Les EFS à deux ans sont de 1 %, 15 % et 18 %.

Parmi les 98 patients de plus de 60 ans en RC (dont 41 porteurs d'anomalies du chromosome 5), le délai médian de rechute est de 4 mois pour les patients porteurs d'anomalies du 5 associées, de 9 mois pour ceux ayant d'autres anomalies et 16 mois si l'anomalie du 5 est isolée. La différence est très significative ($p = 0,004$).

C. ANOMALIES DU CHROMOSOME 7

1. Caractéristiques clinico-biologiques

Les anomalies du chromosome 7 concernent un total de 142 patients, soit 37 % des 386 sujets étudiés avec une LAM à cytogénétique défavorable. Parmi ces anomalies, 24 sont isolées et 118 associées à d'autres anomalies.

Parmi les 142 patients, 55 ont moins de 60 ans, et sont répartis en 29 hommes et 26 femmes. Parmi ces 55 patients, d'âge médian de 50 ans [18 – 61], six ont une LAM secondaire, et le taux médian de GB est de 3,3 G/L [0,8 – 243]. Les anomalies du 7 dans cette sous-population de sujets jeunes sont isolées dans 13 cas (24 %) et associées à d'autres anomalies cytogénétiques dans 42 cas (76 %). Les anomalies du 7 sont associées dans 30 cas (54 %) à un caryotype complexe CC (dont 21 cas de caryotype très complexe). On compte par ailleurs 35 caryotypes monosomiques (63 %), dont 9 MK ne faisant pas partie des CC.

Les 87 patients de plus de 60 ans porteurs d'anomalies du chromosome 7 ont un âge médian de 68 ans [60 – 79] et se répartissent en 51 hommes et 36 femmes. On compte 14 % de LAM secondaires et le sous-type FAB majoritaire est constitué par les LAM 1-2 (57 %), suivi par des LAM 0-6-7 (20 %) puis des LAM 4-5 (14 %). Le taux médian de GB est de 6,5 G/L [0,7 – 417]. Sur ces 87 anomalies du chromosome 7 chez les sujets de plus de 60 ans, 11 sont isolées (13 %) et 76 associées à d'autres anomalies (87 %), parmi lesquelles 63 caryotypes complexes (45 très complexes), et 61 caryotypes monosomiques dont 10 ne sont pas complexes.

2. Taux de réponse complète et d'échec

Après la chimiothérapie d'induction, le bilan d'évaluation permet d'objectiver 73 réponses complètes chez les patients porteurs d'anomalies du chromosome 7, soit 51 % (49 % si l'anomalie du 7 est associée à d'autres anomalies et 62,5 % si elle est isolée), et 149 chez les 244 sujets avec d'autres anomalies de type défavorable, soit 61 %. La différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,09$). Le taux d'échec est en revanche différent, plus élevé chez les patients avec anomalie du 7, à 34 % (45/136) *versus* 24 % (58/244) ; à noter que ce taux d'échec est de 25 % si l'anomalie du 7 est isolée, *vs* 36 % s'il existe d'autres anomalies associées ($p = 0,04$).

Une sous-analyse par âge montre que les différences en termes de taux de RC et d'échec ne sont significatives ni chez les sujets les plus jeunes, ni chez les sujets âgés : chez les moins de 60 ans, parmi les 55 patients porteurs d'anomalies du 7, on compte 31 RC, 3 RP, 1 décès et 20 échecs. Sur les 31 patients répondeurs, 24 ont ensuite rechuté (77 %). Le taux de RC est de 56 % pour les patients porteurs d'anomalies du 7 (54 % si anomalie isolée, 57 % si associée), ce qui n'est pas différent du taux de 70 % pour les patients avec d'autres anomalies défavorables ($p = 0,18$) ; les taux d'échecs respectifs sont de 36 % et 20 % ($p = 0,053$).

Chez les 87 sujets âgés de plus de 60 ans, le taux de RC est de 48 % en présence d'une anomalie du 7 (45 % si l'anomalie est associée vs 72 % si elle est isolée) et de 48 % en présence d'autres anomalies ($p = 0,22$). Les taux d'échecs sont respectivement de 33 % (9 % si anomalie isolée, 37 % si anomalie associée) et 29 % ($p = 0,15$).

3. Données de survie

La survie globale médiane des patients porteurs de LAM avec anomalies du 7 n'est pas différente de celle des patients porteurs d'autres anomalies du groupe défavorable ($p = 0,11$), de 7 mois pour les anomalies du 7 associées à d'autres anomalies, 11 mois pour les anomalies du 7 isolées et 11 mois pour les autres anomalies défavorables (Figure 40).

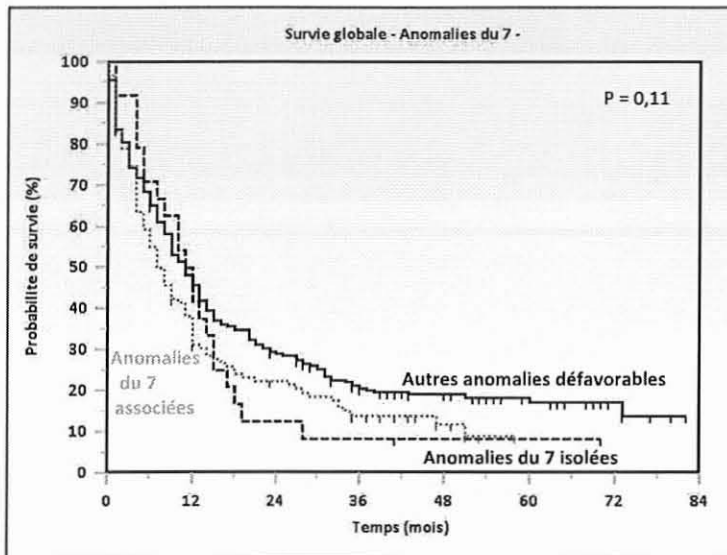


Figure 40 : Survie globale des patients avec anomalies du 7.

L'analyse de sous-groupes ne met pas en évidence de différence de survie chez les sujets de moins de 60 ans (survie médiane de 15 mois pour les autres anomalies défavorables, versus 12 mois pour les anomalies du 7 qu'elles soient isolées ou associées, $p = 0,18$). Chez les sujets âgés de plus de 60 ans la survie globale n'est pas non plus différente (0,64) : 5 mois en cas d'anomalie du 7 associée à d'autres anomalies, 6 mois pour les autres caryotypes défavorables et 11 mois en cas d'anomalie du 7 isolée, mais l'effectif de ce dernier sous-groupe est faible ($n = 11$).

En revanche, l'EFS est significativement différente (Figure 41) : de 5,9 mois en l'absence d'anomalies du 7 vs 4,6 mois si l'anomalie du 7 est isolée et 3,7 mois si elle est associée à d'autres anomalies ($p = 0,012$). L'analyse par sous-groupes d'âge n'est néanmoins pas significative (respectivement 15, 13 et 12 mois chez les sujets âgés de moins de 60 ans, $p = 0,18$).

L'analyse de l'incidence cumulative de rechute montre une différence ($p = 0,026$) entre les patients sans anomalie du 7 (délai médian de rechute de 10,8 mois) et les patients avec anomalies du 7 (délai de 6,9 mois si anomalie isolée et 8,1 mois si associée à d'autres anomalies). Chez les sujets jeunes, la différence est à la limite de la significativité (respectivement 12,5, 6,6 et 11,5 mois, $p = 0,056$) ; chez les sujets âgés, les effectifs des patients en RC sont trop faibles dans chaque sous-groupe pour pouvoir conclure.

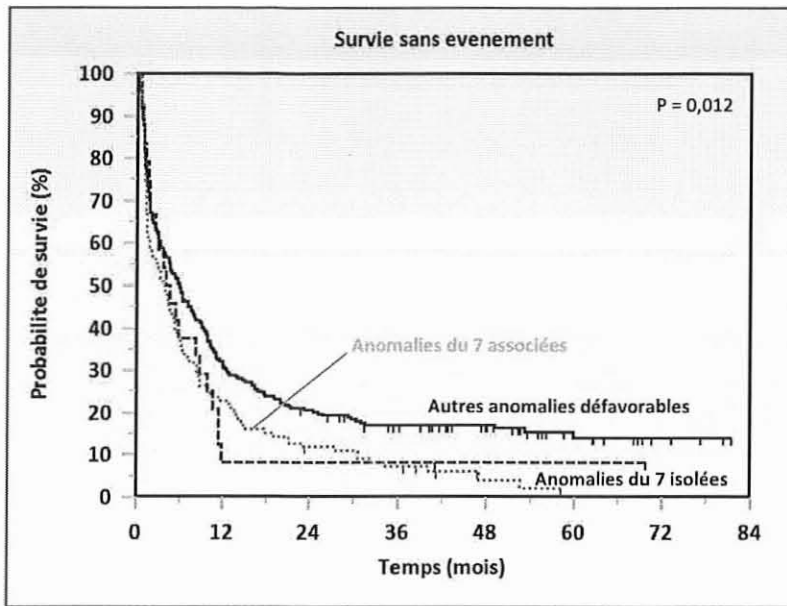


Figure 41 : Survie sans événement des patients avec anomalies du 7.

D. ANOMALIES 11Q23

1. Caractéristiques clinico-biologiques

Dans notre cohorte (n = 386), 42 patients présentent des anomalies de la région 11q23, à l'exclusion de la translocation t(9;11), soit une fréquence de 10,9 % : 33 d'entre eux avaient moins de 60 ans et ont été traités dans le protocole LAM 2001 ; 9 avaient plus de 60 ans, dont 5 étaient traités dans le protocole SA 2002, deux dans le protocole SA4 et deux dans le protocole R04 avec MYLOTARG®.

Parmi les 33 sujets les plus jeunes, l'âge médian est de 37 ans [19 – 61]. On dénombre 21 hommes et 12 femmes, et 5 présentaient une LAM secondaire (15 %). Le taux de GB médian est de 7,2 G/L [0,61 – 219] et 11 patients sur 33 (33 %) présentent une LAM hyperleucocytaire. Chez 12 patients, les anomalies de la région 11q23 étaient associées à un caryotype complexe (dont 7 caryotypes très complexes), et 5 de ces LAM avec anomalie 11q23 et CC avaient également un caryotype monosomique (aucun cas de MK non CC n'était recensé dans ce sous-groupe).

Les 9 patients âgés de plus de 60 ans (âge médian 68 ans [62 – 71]) sont répartis en 7 hommes et 2 femmes. Il n'était pas décrit de LAM secondaire, mais les données n'étaient disponibles pour le caractère *de novo* ou secondaire que chez 4 patients. Le type FAB était majoritairement 1-2 (6/9) et 4-5 (3/9). Le taux de GB médian est de 3 G/L [1,3 – 44,6] et seuls 2 patients présentaient une LAM hyperleucocytaire. Le caryotype était complexe dans 5 cas sur 9 (dont 4 très complexes et 4 monosomiques). Un patient MK+ avec monosomie 11 n'était pas 'très complexe'.

2. Taux de réponse complète et d'échec

Les anomalies 11q23 semblent associées à une augmentation du taux de RC puisque 73,8 % des patients du groupe 'anomalies 11q23' ont obtenu une réponse complète, *versus* 55 % pour le groupe défavorable avec d'autres anomalies ($p = 0,036$). Le taux d'échec est significativement diminué dans le groupe avec anomalies 11q23, de 9,5 % *versus* 29,9 % pour les patients avec d'autres anomalies défavorables ($p = 0,009$).

Chez les sujets les plus jeunes ($n = 33$), le taux de RC atteint 84,9 % pour le groupe anomalies 11q23, *versus* 62,6 % ($p = 0,023$), et le taux d'échec n'est que de 6 %, *versus* 28 % pour les autres anomalies du groupe défavorable ($p = 0,013$).

Chez les patients plus âgés ($n = 9$), 3 patients seulement ont obtenu une réponse complète, alors que le taux de RC est de 49 % pour le groupe défavorable avec anomalies autres que celles de la région 11q23. Par ailleurs, on dénombre 2 échecs dans le sous-groupe de patients avec anomalies 11q23 alors que le taux d'échec est de 31 % pour les autres patients. Les 4 patients restants sont décédés au cours du traitement d'induction.

3. Données de survie

L'augmentation du taux de RC dans cette population ne se traduit pas en survie, puisque l'analyse de la survie dans la population globale ne met pas en évidence de différence entre le groupe avec anomalies 11q23 et le groupe des autres anomalies défavorables : les survies médianes sont respectivement de 13 mois *vs* 9 mois ($p = 0,74$), comme le montre la figure 42.

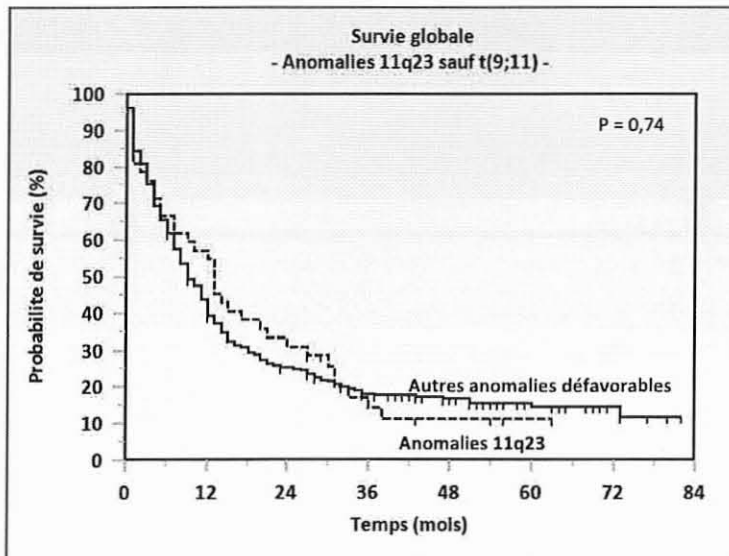


Figure 42 : Survie globale des patients avec anomalies 11q23 en dehors de la t(9;11).

Une sous-analyse par catégorie d'âge ne permet pas d'objectiver de différence significative : chez les patients de moins de 60 ans, la survie globale du groupe avec anomalies 11q23 est de 15 mois, *vs* 13 mois ($p = 0,54$) ; chez les sujets âgés de plus de 60 ans, elle est de 3 mois, *vs* 6 mois pour le groupe des autres anomalies défavorables ($p = 0,17$).

Il n'existe pas plus de différence en termes de survie sans événement : l'EFS est de 7,1 mois pour les patients avec anomalies 11q23, *versus* 4,6 mois pour les autres, ce qui n'est pas significatif ($p = 0,59$). Il n'y a pas de différence chez les sujets les plus jeunes (8 *vs* 8,1 mois, $p = 0,98$), ni chez les sujets plus âgés (1,2 pour le groupe des anomalies 11q23, *vs* 3,2 mois, $p = 0,14$).

Le délai médian de rechute dans la population globale est de 9 mois pour les patients avec anomalies 11q23 *vs* 9,4 mois pour les autres (NS, $p = 0,49$). Chez les sujets âgés de moins de 60 ans, il existe une tendance à une diminution du délai médian de rechute chez les patients avec anomalies 11q23 (9,4 mois *vs* 12,5 mois), mais cela n'est pas significatif ($p = 0,14$).

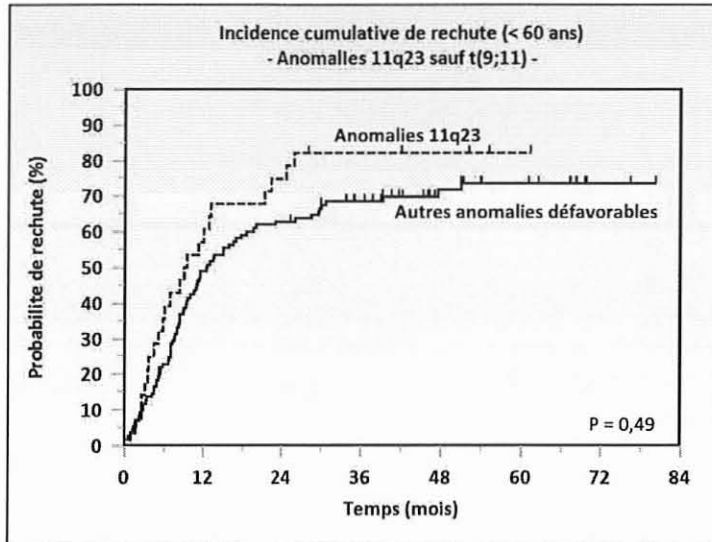


Figure 43 : Incidence cumulative de rechute chez les patients avec anomalies 11q23 en dehors de la t(9;11).

4. Cas des translocations t(9;11)

Les patients avec une translocation t(9;11) ont un taux de RC de 70 %, *versus* 57 % chez les patients avec une LAM à cytogénétique défavorable, mais la différence n'est pas significative ($p = 0,32$), l'effectif des patients avec t(9;11) n'étant que de 23.

La survie globale n'est pas non plus différente (Figure 44), avec une médiane de 14 mois pour les patients porteurs d'une t(9;11), *vs* 9 mois pour les patients porteurs d'une cytogénétique défavorable ($p = 0,07$).

En revanche, la survie sans événement est significativement augmentée chez les patients avec t(9;11) par rapport aux patients avec une LAM à cytogénétique défavorable, à 12 mois *vs* 4,6 mois ($p = 0,024$), comme le montre la figure 45. Chez les patients en RC, le délai médian de rechute est significativement plus long chez les patients avec t(9;11) par rapport à ceux présentant une LAM à caryotype défavorable (Figure 46), de 34 mois (pour les 16 patients avec t(9;11) en RC) *vs* 9 mois ($p = 0,028$).

Dans notre population, l'évolution des quelques LAM avec t(9;11) est par conséquent significativement meilleure, du moins en termes de survie sans événement et d'incidence de rechute, que celle des LAM à cytogénétique défavorable. Le taux de RC et la survie globale ne sont pas significativement différentes, mais le sous-groupe des t(9;11) ne comporte que 23 patients.

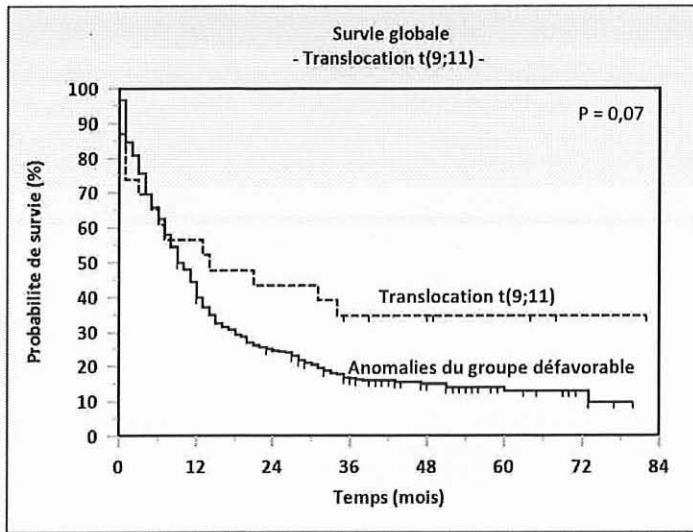


Figure 44 : Survie globale chez les patients présentant une t(9;11).

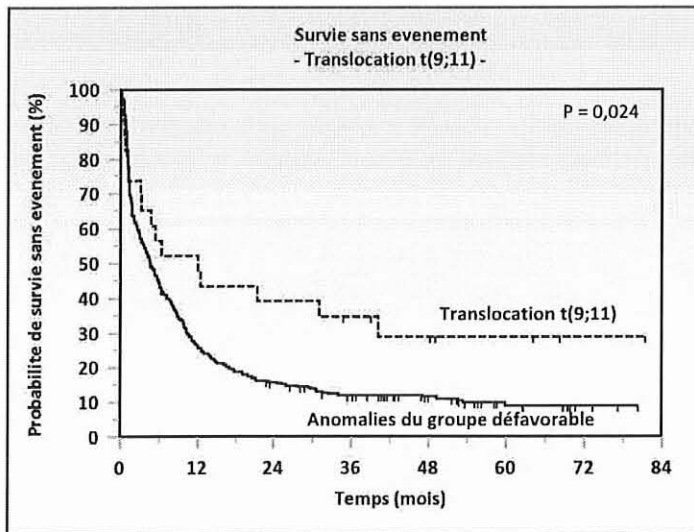


Figure 45 : Survie sans événement chez les patients présentant une t(9;11).

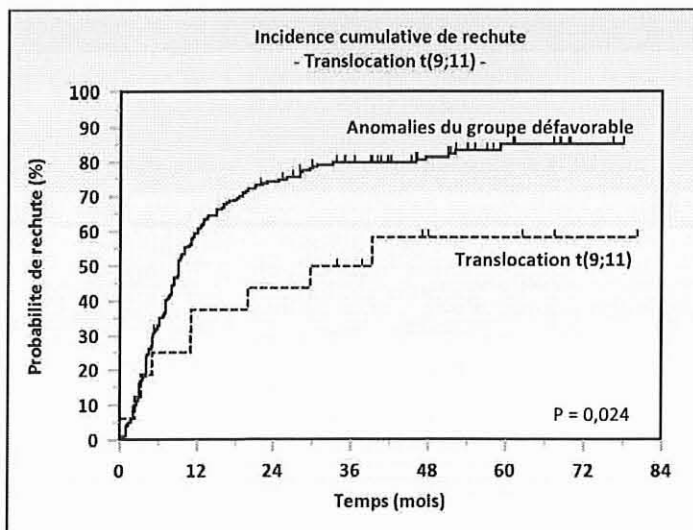


Figure 46 : Incidence cumulative de rechute chez les patients présentant une t(9;11).

E. TRANSLOCATION T(6;9)

Notre population de 386 LAM à cytogénétique défavorable ne comporte que six patientes porteuses d'une LAM avec t(6;9)(p23;q34). Trois appartiennent au groupe des sujets de moins de 60 ans traités dans le protocole LAM 2001 et ont entre 19 et 36 ans, et trois ont plus de 60 ans (l'une a été traitée dans le protocole SA 2002 et deux dans le protocole SA4). A noter que les six sont de sexe féminin. Il n'y avait aucune leucémie secondaire, ni de forme hyperleucocytaire. La translocation t(6;9) était la seule anomalie cytogénétique dans 5 cas sur 6, et était associée à un délétion 12p dans un cas. Il n'y avait par conséquent ni caryotype complexe ni caryotype monosomique.

Chez les six patientes a pu être obtenue une réponse complète après le traitement d'induction (après une chimiothérapie de rattrapage à J15 pour deux des trois patientes de moins de 60 ans). Les deux patientes traitées dans le protocole SA4 ont rechuté, et leur survie globale est de 9 et 11 mois. Les quatre autres patientes sont en vie, avec des durées de survie de 41 à 59 mois ; leur traitement de post-rémission était une double intensification avec autogreffe pour deux d'entre elles, une allogreffe à conditionnement standard pour la 3^{ème} patiente de moins de 60 ans, et un traitement par chimiothérapie associé à du NILEVAR[®] pour la dernière patiente.

F. TRANSLOCATION T(9;22)

Seuls trois patients dans cette population de 386 LAM à cytogénétique défavorable étaient porteurs d'une translocation t(9;22)(q34;q11), ce qui correspond à une fréquence de moins de 1 %. Un des patients avait une translocation t(9;22) isolée ; pour les deux autres, la translocation était associée dans un cas à une monosomie 7 (définissant par conséquent un caryotype monosomique) et dans l'autre cas à une trisomie 8.

Les trois patients étaient âgés de 58, 59 et 63 ans ; dans les trois cas, la leucocytose au diagnostic était inférieure à 30 G/L. Les deux patients de moins de 60 ans traités dans le protocole LAM 2001 étaient en réponse complète après la chimiothérapie d'induction, l'un d'eux néanmoins après traitement de renforcement en raison d'une blastose à 21 % à J15 ; ce dernier rechutait à 11 mois de la RC. Le patient de plus de 60 ans (qui présentait une monosomie 7 supplémentaire), traité dans le protocole SA4, était en échec après l'induction. Les survies globales sont de 4 mois pour le patient en échec, de 15 mois pour le patient mis en RC ayant secondairement rechuté et de 52 mois pour le patient toujours en RC1.

Du fait de la fréquence très faible de cette anomalie cytogénétique, les analyses ne peuvent être que descriptives.

G. SYNTHÈSE

Catégories		Nombre	RC	Echec	OS médiane	EFS médiane	CIR médiane
3q21q26	Total	45	47 %	40 %	12 mois	3 mois	7 mois
	< 60 ans	30	43 %	46 %	13 mois	3 mois	7,5 mois
	> 60 ans	15	53 %	26 %	/	/	/
Anomalies du chromosome 5	Total	136	51 %	33 %	6 mois	3 mois	8 mois
	< 60 ans	46	67 %	28 %	9 mois	6 mois	9 mois
	> 60 ans	90	42 %	35 %	5 mois	1,5 mois	6 mois
Anomalies du chromosome 7	Total	142	51 %	34 %	8 mois	4 mois	7 mois
	< 60 ans	55	56 %	36 %	12 mois	6 mois	9 mois
	> 60 ans	87	48 %	33 %	6 mois	4 mois	8 mois
Anomalies 11q23 sauf t(9;11)	Total	42	74 %	10 %	13 mois	7 mois	9 mois
	< 60 ans	33	85 %	6 %	15 mois	8 mois	9,5 mois
	> 60 ans	9	/	/	/	/	/
T (9;11)	Total	23	70 %	13 %	14 mois	12 mois	34 mois
T (6;9)	Total	6	/	/	/	/	/
T (9;22)	Total	3	/	/	/	/	/

Tableau 11 : Tableau récapitulatif des taux de réponse et des survies médianes des différentes anomalies du groupe cytogénétique défavorable.

IV. ANALYSE DES CARYOTYPES COMPLEXES ET DES CARYOTYPES MONOSOMIQUES

A. CARYOTYPES COMPLEXES

Dans l'ensemble de la population étudiée, on recense 237 caryotypes complexes, répartis en 106 chez les sujets jeunes (moins de 60 ans), et 131 chez les sujets âgés de plus de 60 ans. La fréquence des caryotypes complexes au sein des caryotypes défavorables est donc respectivement de 54 % et 69 % dans la population des moins de 60 ans et dans celle des plus de 60 ans.

1. Taux de réponse et d'échec

Le taux de réponse complète est de 50 % pour les patients avec caryotype complexe (CC), *versus* 69 % chez les patients à caryotype défavorable non complexe, ce qui est significativement différent ($p = 0,004$). Le taux d'échec est également différent entre les deux groupes, de 33 % pour les sujets avec CC, *versus* 19 % pour ceux sans CC ($p = 0,003$).

L'analyse de sous-groupes par catégorie d'âge montre que le caryotype complexe a un impact pronostique, dans l'ensemble des caryotypes défavorables, uniquement chez les sujets les plus âgés. Dans la population des sujets jeunes, le taux de RC des patients ayant un CC est de 62 % (*versus* 71 %), ce qui n'est pas significatif ($p = 0,25$), et le taux d'échec du même groupe est de 30 %, *versus* 18 % (NS, $p = 0,065$). Chez les sujets âgés, le taux de RC des patients avec un CC est de 40 %, *versus* 66 % en l'absence de CC, ce qui est statistiquement significatif ($p = 0,002$). Le taux d'échec est aussi significativement augmenté chez les patients avec CC, à 36 % *versus* 20 % ($p = 0,049$).

2. Rechutes et analyses de survie

Parmi les patients en réponse complète (235, dont 127 dans le groupe des CC), l'analyse de l'incidence cumulative de rechute ne montre pas de différence entre les deux groupes : les médianes de durée de survie sans rechute sont de 8,3 mois pour les CC, *versus* 10 mois pour les patients sans CC (NS, $p = 0,16$).

L'analyse de la survie sans événement EFS montre en revanche une différence entre l'évolution des sujets avec et sans CC : l'EFS est de 3,3 mois pour les premiers, *vs* 7,7 mois ($p = 0,0006$). A six mois et un an, les survies sans événement sont respectivement de 39 % *vs* 53 %, et 34 *vs* 22 %.

Chez les sujets jeunes, on ne retrouve pas de différence en termes d'EFS entre les patients porteurs d'un CC et les autres : les EFS médianes sont en effet respectivement de 7,1 mois pour les patients avec CC et 8,4 mois pour ceux sans CC ($p = 0,15$).

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la différence de survie sans événement est significativement différente dans les 2 groupes, médiane à 1,8 mois chez les sujets avec CC, versus 5,8 mois chez les sujets sans CC ($p = 0,009$).

La courbe de survie sans événement de la population globale est présentée à la figure 47.

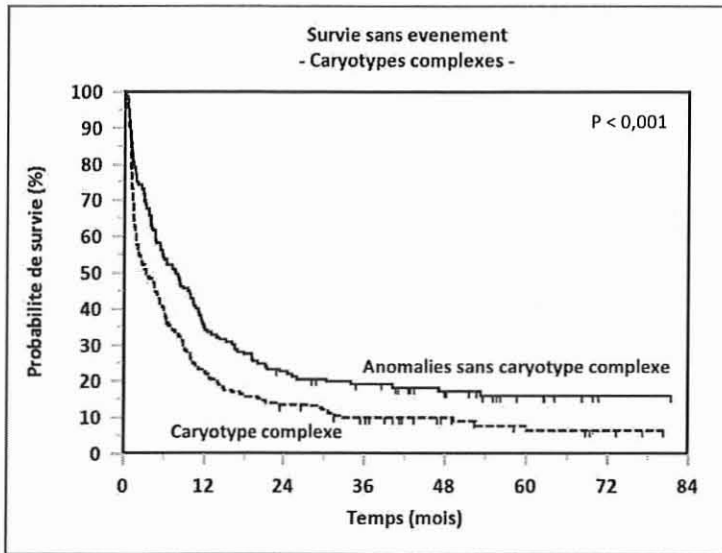


Figure 47 : Survie sans événement selon le statut 'caryotype complexe'.

L'analyse de survie montre également une différence significative de survie globale entre les patients porteurs d'un caryotype complexe et ceux sans CC : les survies globales médianes sont respectivement de 9 mois en présence d'un CC, *versus* 14 mois en l'absence de CC ($p = 0,0008$), comme le montre la figure 48.

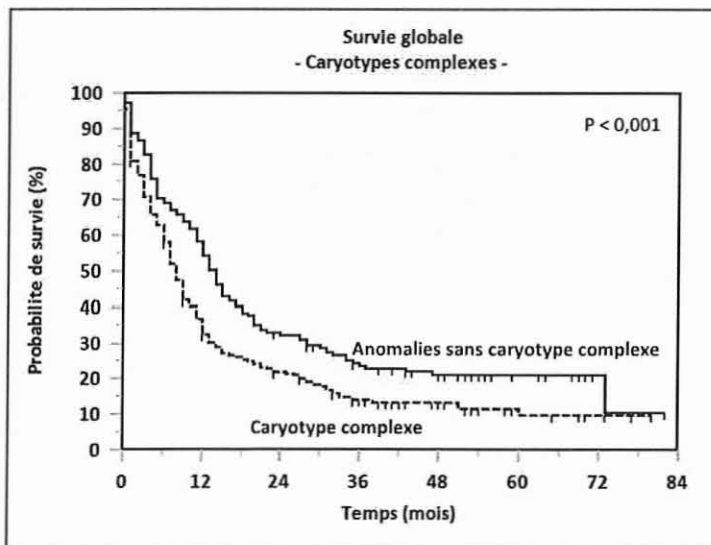


Figure 48 : Survie globale selon le statut 'caryotype complexe'.

La survie à un an est de 32 % dans le groupe des caryotypes complexes, *versus* 54 % en l'absence de CC. L'écart se réduit à 2 ans (21 % vs 32 %).

La sous-analyse par catégorie d'âge objective également que seuls les sujets âgés ont une survie significativement différente selon le caractère complexe ou non du caryotype.

En effet, chez les sujets de moins de 60 ans, la survie globale médiane des patients avec caryotype complexe, qui est de 12 mois, n'est pas significativement différente de celle des patients sans CC, qui est de 18 mois, ($p = 0,20$).

En revanche, la survie globale des patients avec et sans CC est significativement différente chez les sujets âgés. Les survies globales médianes sont respectivement de 5 et 10 mois chez les patients avec caryotype complexe et chez ceux sans CC ($p = 0,016$). La survie globale à 1 an est de 20 % en présence d'un CC, *versus* 37 % en présence d'autre anomalie défavorable. Cette différence en termes de survie globale est représentée à la figure 49.

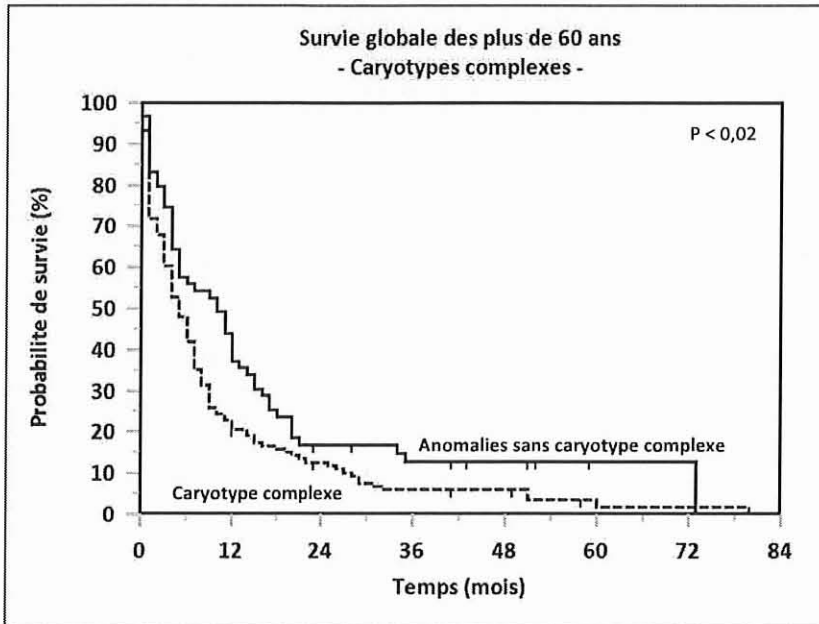


Figure 49 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype complexe'.

3. Cas des caryotypes très complexes

Si l'on applique la définition britannique du MRC (qui prend en compte un caryotype complexe à partir de 5 anomalies), on retient un total de 150 caryotypes très complexes, dont 62 chez les sujets de moins de 60 ans et 88 chez les sujets de plus de 60 ans. Les fréquences respectives sont alors de 39 %, 32 % et 46 %.

Le taux de réponse complète est significativement différent entre les groupes avec caryotype très complexe (≥ 5 anomalies) et les autres caryotypes défavorables, respectivement de 47,3 %, *versus* 63,9 % ($p = 0,0018$). Néanmoins, la différence de RC n'est pas plus significative chez les sujets de moins de 60 ans (59 % *vs* 69 %, $p = 0,24$). Chez les sujets plus âgés, la différence des taux de RC entre ces deux groupes (38 %, *vs* 57 %) reste très significative ($p = 0,018$).

Concernant les analyses de survie, on note une différence significative de survie globale entre le groupe avec caryotype très complexe et le groupe des autres anomalies défavorables ($p < 0,0001$) : la survie globale médiane est de 7 mois dans le groupe des caryotypes très complexes, *versus* 13 mois pour les autres. Les survies à 1 et 2 ans sont respectivement de 22 *vs* 53 %, et 12 *vs* 34 %.

L'analyse de sous-groupe par catégorie d'âge suggère que le caryotype très complexe (≥ 5 anomalies) est un facteur pronostique pour les sujets de moins de 60 ans (ce qui n'était pas le cas du caryotype complexe, défini par ≥ 3 anomalies) : en effet, la survie globale médiane est de 10 mois pour le groupe des caryotypes complexes, alors qu'elle est de 18 mois pour le groupe avec autres anomalies défavorables ($p = 0,0002$). Les survies à un et deux ans sont respectivement de 34 vs 65 %, et 22 vs 44 %, comme cela est représenté sur la figure 50.

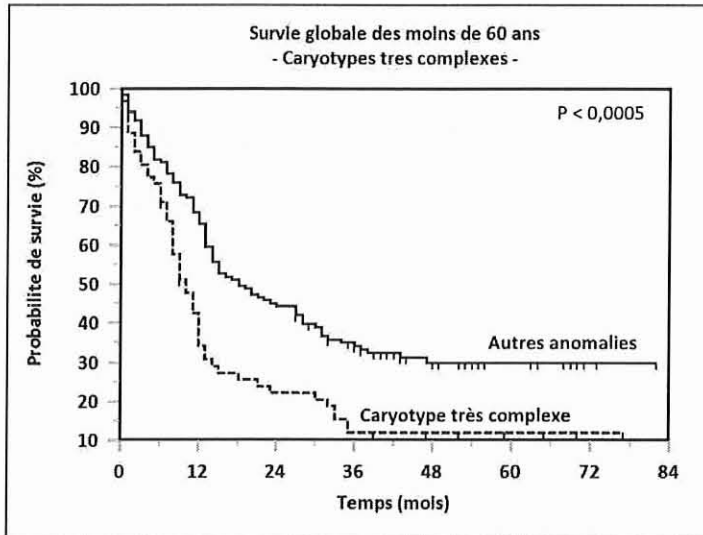


Figure 50 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype très complexe'.

La différence de survie globale persiste de façon très significative chez les sujets âgés de plus de 60 ans ($p = 0,0002$) : la survie médiane est de 4 mois pour les caryotypes très complexes et de 9 mois pour les autres anomalies défavorables.

Le caryotype très complexe apparaît également être un facteur pronostique en termes de survie sans événement et d'incidence cumulative de rechute, à la fois chez les sujets de moins de 60 ans et chez les plus âgés. Parmi les sujets de moins de 60 ans, l'EFS médiane est de 5,9 mois pour le groupe des caryotypes très complexes, *versus* 9,3 mois pour les autres anomalies ($p = 0,005$). Les survies sans événement à un et deux ans sont respectivement de 28 vs 40 %, et de 15 vs 28 % (Figure 51).

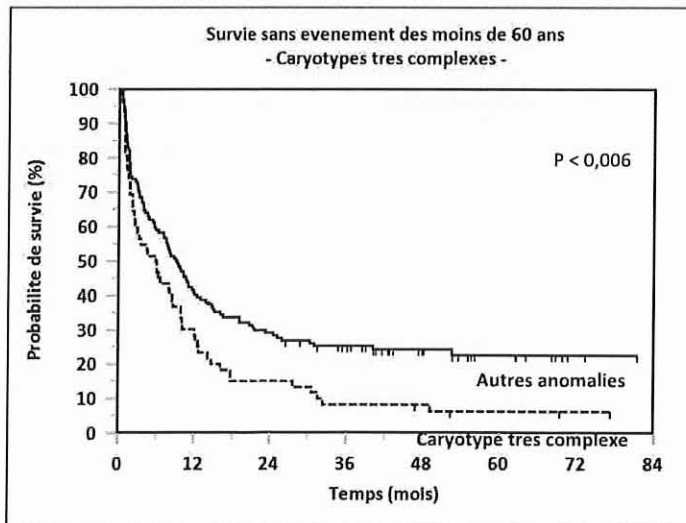


Figure 51 : Survie sans événement des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype très complexe'.

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, la survie sans événement est également très différente entre le groupe des caryotypes très complexes et celui des autres anomalies défavorables, avec une EFS médiane de 1,5 mois versus 5,2 mois ($p = 0,0006$). La survie sans événement à un an est de 9 % pour le groupe des caryotypes très complexes, *versus* 24 % pour les autres.

L'incidence cumulative de rechute est significativement différente entre le groupe des caryotypes très complexes et le groupe des autres anomalies ($p = 0,0009$). Le délai médian de rechute est de 7 mois dans le groupe 'caryotypes très complexe', *versus* 11 mois dans le groupe des autres anomalies. La probabilité de rechute à un an et deux ans est respectivement de 46 % *vs* 31 %, et de 31 % *vs* 18 %. Chez les sujets âgés de moins de 60 ans, il existe une tendance (non statistiquement significative) à une diminution du délai médian de rechute dans le groupe caryotype très complexe (10,8 *vs* 13 mois, NS, $p = 0,05$). Chez les sujets de plus de 60 ans, la différence de 4 mois *vs* 9 mois, est significative ($p = 0,013$). La figure 52 représente l'incidence cumulative de rechute dans la population entière.

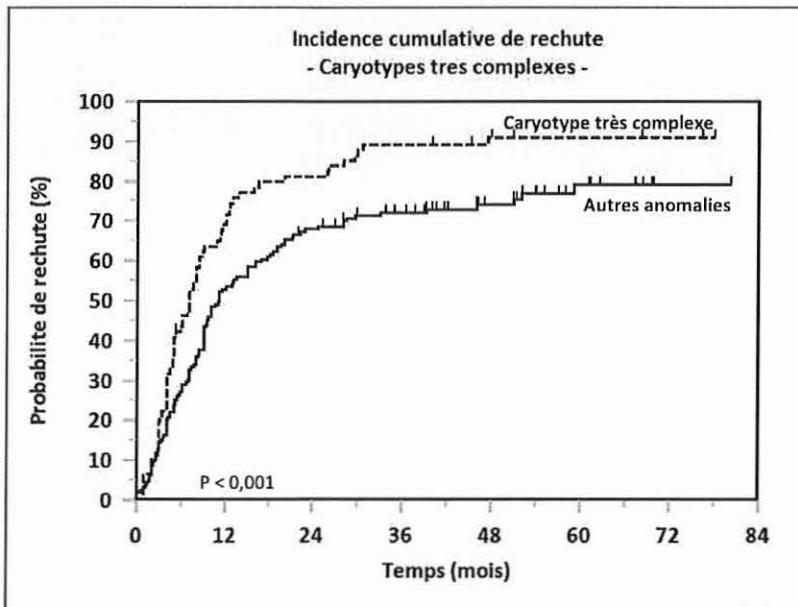


Figure 52 : Incidence cumulative de rechute selon le statut 'caryotype très complexe'.

Au total, dans notre étude, le caryotype complexe n'est un facteur pronostique que dans la population âgée de plus de 60 ans. En revanche, la présence d'un caryotype très complexe (≥ 5 anomalies) est associée à une réduction de la survie globale et de la survie sans événement à la fois chez les sujets de moins de 60 ans et chez les sujets plus âgés. Un caryotype très complexe est associé à une réduction du délai de rechute dans la population entière et dans le sous-groupe des sujets âgés de plus de 60 ans.

Nos résultats sont par conséquent discordants de ceux de l'étude du CALGB [38] qui n'avait pas montré de différence entre la valeur pronostique de caryotypes complexes définis par ≥ 3 , ≥ 4 ou ≥ 5 anomalies.

B. CARYOTYPES MONOSOMIQUES

1. Description de la population MK

On compte dans notre étude 175 caryotypes monosomiques tels qu'ils sont définis par Breems, au sein des LAM à cytogénétique défavorable, et 6 caryotypes monosomiques dans le groupe avec anomalies de pronostic intermédiaire. Ces 6 dernières présentations sont majoritairement observées dans la population des moins de 60 ans (5/6 sont des patients inclus dans le protocole LAM 2001).

Parmi ces 181 patients, 72 ont été inclus dans le protocole LAM 2001 et ont moins de 60 ans, et les 109 autres, âgés de plus de 60 ans, sont répartis dans les protocoles LAM SA 2002 (n = 40), SA4 (n = 40) et R04 (n = 29). On compte 104 hommes et 79 femmes.

A noter qu'il y a plus de patients de plus de 60 ans dans le groupe MK+ (p = 0,001), et moins de formes hyperleucocytaires dans ce groupe (p = 0,006). Le tableau 12 présente les caractéristiques des sous-populations avec et sans caryotype monosomique.

	Sujets MK +	Sujets MK -	Sujets MK + non complexes	
			Non complexes	Non très complexes
Nombre (%)	181 (47 %)	203 (53 %)	26 (7 %)	58 (15 %)
Protocole				
LAM 2001	72 (38 %)	122 (62 %)	13 (7 %)	27 (14 %)
LAM SA 2002	40 (50 %)	40 (50 %)	2 (2,5 %)	6 (7,5 %)
LAM SA 4	40 (61 %)	26 (39 %)	6 (9 %)	16 (24 %)
LAM R04	29 (67 %)	14 (33 %)	5 (12 %)	9 (21 %)
Sexe H/ F	57 % / 44 % (NS)	49 % / 51 %	46 % / 54 %	55 % / 45 %
Age médian	63 [23 -79]	56 [17 - 77]	61 [28 - 75]	62 [24 - 75]
Age > 60	62 %	41 %	50 %	53 %
LAM secondaires	10 %	16 %	22 %	14 %
Taux de GB (G/L)	4,1 [0,61 - 417]	6,6 [0,6 - 347]	8,5	8,8
GB > 30 G/L	13 %	25 %	27 %	24 %

Tableau 12 : Caractéristiques descriptives des LAM à cytogénétique défavorable en fonction du statut MK.

2. Taux de réponse et d'échec

Dans un premier temps, nous considérerons uniquement les 175 patients MK+ du groupe des LAM à cytogénétique défavorable (exclusion des caryotypes intermédiaires présentant également des monosomies).

Le taux de réponse complète est de 45 % dans le groupe MK+ (78/175), *versus* 67 % (137/203) pour le groupe MK- ; la différence est très significative (p < 0,0001).

De même, le taux d'échec est significativement augmenté dans le groupe MK+, à 38 % (66/175), vs 20 % (40/203) $p = 0,0002$.

Chez les sujets jeunes, de moins de 60 ans, le taux de RC est de 55 % (37/67) en présence d'un MK, vs 71 % (87/122), ce qui est significativement différent ($p = 0,04$). Le taux d'échec est de 34 % (23/67) dans le groupe MK+, vs 20 % (24/122) dans le groupe MK- ($p = 0,04$).

Chez les sujets âgés de plus de 60 ans, le taux de RC est de 38 % (41/108) dans le groupe MK+, versus 62 % (50/81) pour les patients MK-, et la différence est significative ($p = 0,002$). Le taux d'échec est significativement augmenté dans le groupe MK+, à 40 % (48/108), vs 20 % (16/81) chez les patients MK- ($p = 0,005$).

Ces résultats sont concordants avec ceux de l'équipe de Breems et Löwenberg, montrant que le statut 'caryotype monosomique' influence l'évolution des LAM à cytogénétique défavorable en termes de taux de réponse complète et de taux d'échec, non seulement chez les patients de moins de 60 ans mais plus encore chez les sujets âgés.

3. Analyses de survie

Chez les 228 patients présentant une LAM à cytogénétique défavorable ayant obtenu une réponse complète à l'issue de la chimiothérapie d'induction (85 dans le groupe MK+ et 143 dans le groupe MK-), le délai médian de rechute est significativement diminué dans le groupe MK+, à 7 mois versus 11 mois ($p = 0,0012$). L'incidence cumulative de rechute à 2 ans est de 83 % chez les patients MK+, vs 68 % chez les MK- (Figure 53).

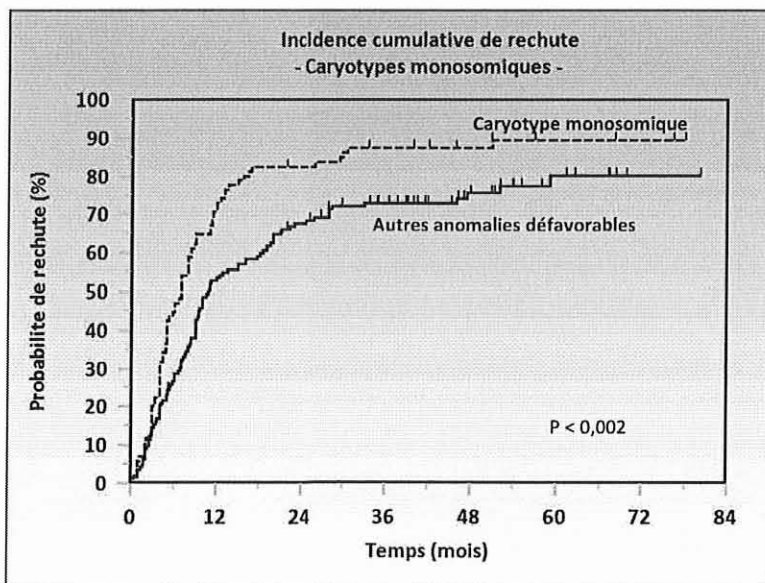


Figure 53 : Incidence cumulative de rechute des LAM à cytogénétique défavorable selon le statut MK.

Si l'on analyse seulement les patients de moins de 60 ans, la différence de délai médian de rechute (de 10 mois en présence d'un MK, versus 11 mois sinon) n'est pas significative ($p = 0,11$).

En revanche, chez les sujets âgés de plus de 60 ans, le délai médian de rechute chez les 45 patients MK+ en RC est de 5 mois, versus 10 mois chez les 52 patients MK- en RC ($p = 0,009$). Cette différence est représentée sur la figure 54.

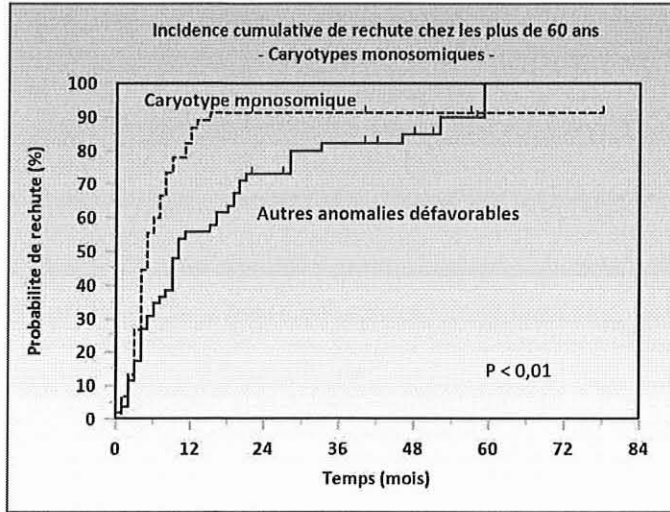


Figure 54 : Incidence cumulative de rechute chez les sujets de plus de 60 ans selon le statut MK.

La survie sans événement est également significativement diminuée chez l'ensemble des patients MK+ par rapport aux MK- : l'EFS médiane est de 2,5 mois chez les MK+, vs 7,8 mois ($p < 0,0001$). L'EFS à deux ans est de 8 % pour les patients MK+, vs 23 % (Figure 55).

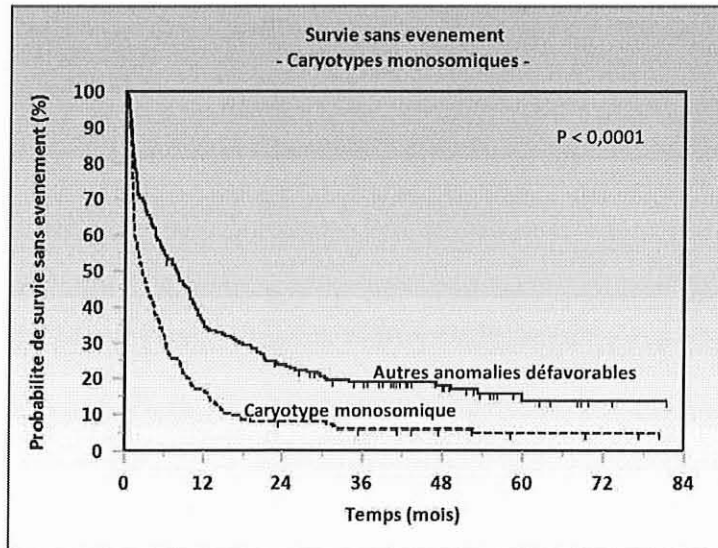


Figure 55 : Survie sans événement des sujets avec une LAM à cytogénétique défavorable selon le statut MK.

L'analyse par sous-groupes d'âge met également en évidence une différence d'EFS entre les patients MK+ et MK-, chez les sujets de moins de 60 ans et chez les sujets plus âgés. L'EFS médiane des sujets de moins de 60 ans avec une LAM MK+ est de 4,4 mois, vs 9,1 mois ($p = 0,006$) ; celle des sujets de plus de 60 ans est de 1,8 mois pour le groupe MK+, vs 5,3 mois pour le groupe MK- ($p = 0,0002$).

Enfin, la survie globale médiane des sujets présentant une LAM à cytogénétique défavorable avec caryotype monosomique est diminuée par rapport à ceux ne présentant pas de MK : elle est, dans notre population entière, de 7 mois pour le groupe MK+, vs 13 mois pour le groupe MK- ($p < 0,0001$). La survie globale à deux ans et cinq ans est respectivement de 14 % et 7 % pour le groupe MK+, vs 34 % et 18 % pour le groupe MK- (Figure 56).

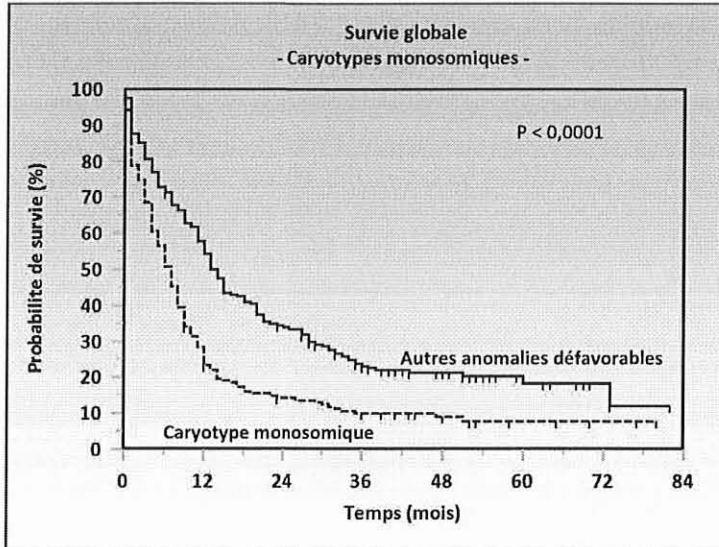


Figure 56 : Survie globale des LAM à cytogénétique défavorable selon le statut 'caryotype monosomique'.

Chez les sujets les plus jeunes, la survie globale médiane est de 10 mois dans le groupe MK+, vs 18 mois dans le groupe MK- ($p = 0,08$).

Les taux de survie à deux ans et cinq ans sont respectivement de 25 % et 16 % pour le groupe MK+ et de 42 % et 27 % pour le groupe MK- (Figure 57).

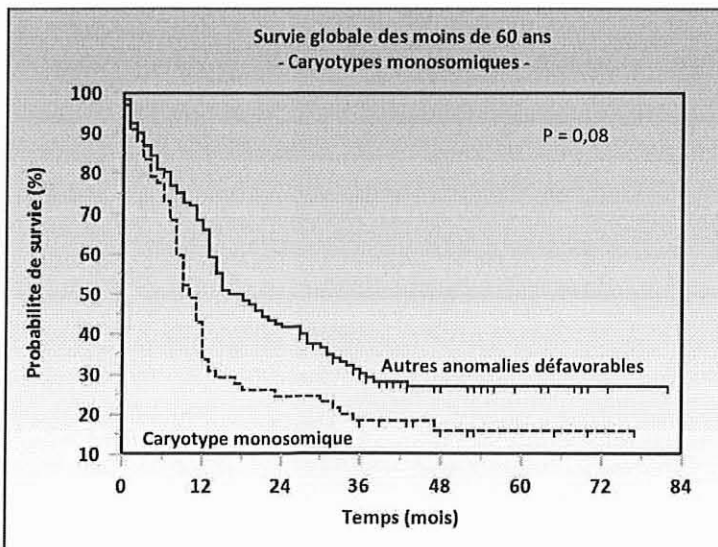


Figure 57 : Survie globale des sujets de moins de 60 ans selon le statut 'caryotype monosomique'.

La différence de survie globale entre les groupes MK+ et MK- chez les patients présentant une LAM à cytogénétique défavorable persiste chez les patients de plus de 60 ans : la survie médiane est de 4 mois pour le groupe MK+, vs 9 mois pour le groupe MK- ($p = 0,0008$). Le taux de survie à deux ans est de 7 % pour le groupe MK+, vs 21 % pour le groupe MK- (Figure 58).

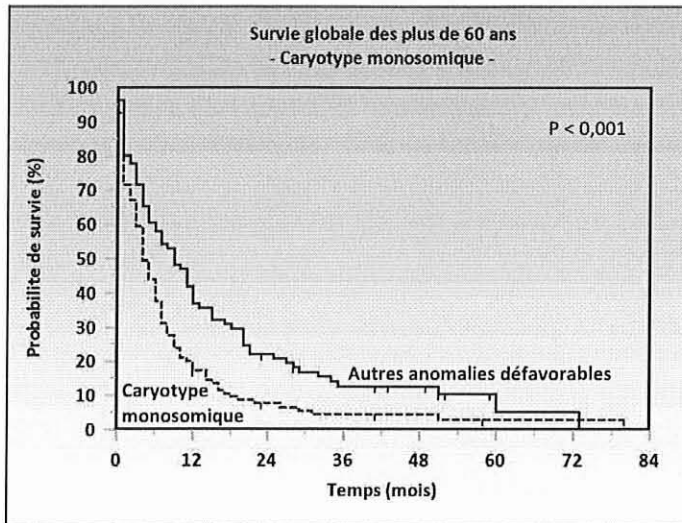


Figure 58 : Survie globale des sujets de plus de 60 ans selon le statut 'caryotype monosomique'.

Notre étude confirme par conséquent l'impact pronostique du concept de caryotype monosomique décrit par Breems *et al.* chez les sujets de moins de 60 ans, puisqu'elle met en évidence un impact en termes de réponse complète, de taux d'échec mais aussi de survie sans événement et de survie globale.

Elle permet également de valider l'applicabilité de ce concept à une population de sujets âgés de 60 à 86 ans : dans cette population, nous avons montré que le caryotype monosomique influence l'évolution en termes de taux de réponse complète, de taux d'échec, d'incidence cumulative de rechute, de survie sans événement et de survie globale.

4. Concept MK et LAM de pronostic favorable ou intermédiaire

Parmi les 1 447 patients inclus dans les quatre protocoles LAM 2001, SA 2002, SA 4 et R04, seuls six présentaient une LAM avec un caryotype intermédiaire dont l'anomalie de structure était associée à une monosomie.

Ce groupe de six patients se répartit ainsi :

- deux patientes de 49 et 24 ans présentaient une LAM avec t(9;11) associée respectivement à une monosomie 7 et une monosomie 11 ; la première avait un antécédent de cytopénie non expliquée et la seconde présentait une forme hyperleucocytaire au diagnostic (90 G/L). Après obtention d'une RC, la première patiente a rechuté à plus de 3 ans de la RC et est en vie à près de 5 ans du diagnostic. La seconde patiente est décédée rapidement après une rechute survenue à 2 ans et demi de la RC.

- un patient de 52 ans présentait une LAM avec monosomie 10 et monosomie 15 ; l'évaluation après l'induction objectivait un échec et le patient est décédé à deux mois du diagnostic.

- une femme de 51 ans qui présentait une LAM avec monosomie 9 associée à un remaniement du chromosome 3 est actuellement à près de 6 ans de la première rémission complète, et peut par conséquent être considérée comme guérie.

- une patiente de 44 ans avec au caryotype une translocation t(2;6) et une monosomie 21, a rechuté à un an et demi de la première RC et est décédée un an après

- enfin, un homme de 62 ans, traité dans le protocole SA4, présentant une monosomie 18 associée à une monosomie 19, était en échec à l'issue de l'induction, et est décédé à un an et demi du diagnostic.

Le faible effectif de ce groupe ne permet pas de réaliser de comparaison statistique. Néanmoins, si l'on inclut ces patients dans le groupe des MK des sujets de moins de 60 ans, la différence d'obtention de RC n'est plus significative entre les groupes MK+ et MK- ($p = 0,056$). Cependant, dans ce sous-groupe des patients jeunes (auquel appartiennent 5 des 6 patients décrits), la survie globale entre les groupes MK+ et MK- reste significativement différente si sont inclus au groupe MK+ les 5 patients précédents ($p = 0,02$), même si le degré de significativité est plus élevé.

On peut donc penser que l'association d'une monosomie aux anomalies du groupe pronostique intermédiaire a également un impact pronostique fort. Mais ceci devrait être vérifié dans une population avec un effectif plus important.

V. ANALYSE MULTIVARIEE

En analyse multivariée, dans un modèle incluant comme facteurs pronostiques des LAM à cytogénétique défavorable l'âge (supérieur ou inférieur à 60 ans), une leucocytose (supérieure ou inférieure à 30 G/L), la présence ou non d'un caryotype complexe, d'un caryotype très complexe et d'un caryotype monosomique, nous constatons que :

- les facteurs associés de façon indépendante à une diminution du taux de **réponse complète** sont l'âge et le caryotype monosomique

- seul le caryotype monosomique est associé de façon indépendante à une augmentation du taux d'**échec**

- les facteurs associés de façon indépendante à une augmentation de l'**incidence des rechutes** sont l'âge, la leucocytose, le caryotype très complexe et le caryotype monosomique

- les facteurs diminuant de façon indépendante la **survie globale** sont l'âge, la leucocytose, le caryotype très complexe et le caryotype monosomique.

Ces données sont représentées dans les tableaux 13 et 14.

	Variable	Odds Ratio	Intervalle de confiance	Degré de significativité (p)
REPONSE	Age > 60 ans	2,02	[1,61 – 2,54]	0,003
	Leucocytose > 30 G/L	1,78	[1,02 – 3,11]	0,042
	Caryotype complexe	1,46	[0,81 – 2,62]	0,21
	Caryotype très complexe	1,05	[0,57 – 1,93]	0,87
	Caryotype monosomique	2,07	[1,20 – 3,57]	0,008
ECHEC	Age > 60 ans	1,26	[0,79 – 2,02]	0,34
	Leucocytose > 30 G/L	1,56	[0,86 – 2,82]	0,14
	Caryotype complexe	1,81	[0,95 – 3,43]	0,07
	Caryotype très complexe	1,62	[0,86 – 3,08]	0,14
	Caryotype monosomique	2,53	[1,40 – 4,56]	0,002

Tableau 13 : Analyse multivariée des paramètres influençant les taux de RC et d'échec des LAM à cytogénétique défavorable.

	Variable	Hazard Ratio	Intervalle de confiance	Degré de significativité (p)
INCIDENCE CUMULATIVE DE RECHUTE	Age > 60 ans	1,66	[1,23 – 2,22]	0,0008
	Leucocytose > 30 G/L	1,62	[1,09 – 2,40]	0,016
	Caryotype complexe	1,38	[0,92 – 2,08]	0,12
	Caryotype très complexe	1,60	[1,04 – 2,46]	0,033
	Caryotype monosomique	1,58	[1,08 – 2,31]	0,019
SURVIE GLOBALE	Age > 60 ans	2,04	[1,62 – 2,55]	< 0,0001
	Leucocytose > 30 G/L	1,47	[1,11 – 1,96]	0,007
	Caryotype complexe	1,28	[0,93 – 1,75]	0,13
	Caryotype très complexe	1,78	[1,30 – 2,45]	0,0004
	Caryotype monosomique	1,43	[1,08 – 1,89]	0,0013

Tableau 14 : Analyse multivariée des paramètres influençant la survie sans rechute et la survie globale des LAM à cytogénétique défavorable.

Dans notre étude, le caryotype monosomique apparaît comme un facteur pronostique puissant pour prédire l'évolution en termes de réponse à l'induction et de survie. A l'inverse, la notion de caryotype complexe n'est pas un facteur indépendant en analyse multivariée, contrairement au caryotype très complexe, qui a un impact sur la survie.

DISCUSSION

Cette étude de 384 patients présentant une LAM à cytogénétique défavorable sélectionnés parmi 1 447 patients analysables issus de quatre protocoles prospectifs du GOELAMS est une analyse rétrospective et transversale permettant de décrire les différentes anomalies cytogénétiques qui constituent ce sous-groupe cytogénétique.

Nous avons dans un premier temps validé la valeur pronostique de la classification cytogénétique dans notre population, à la fois chez les 823 sujets âgés de 17 à 60 ans, et chez les 624 sujets de 60 à 86 ans. Le fait d'avoir une cytogénétique défavorable apparaît comme le principal facteur pronostique indépendant influençant le taux de réponse complète (associé à l'âge chez les sujets de moins de 60 ans) et la survie globale (associé à l'âge et à l'hyperleucocytose).

Nous avons ensuite étudié chaque sous-groupe d'anomalies cytogénétiques, notamment les anomalies de la région 3q21q26, les anomalies du chromosome 5, les anomalies du chromosome 7, les anomalies de la bande 11q23, ainsi que les translocations t(9;11), t(6;9) et t(9;22).

- **Les anomalies de la région 3q21q26** : dans notre population, elles concernent 12 % des LAM avec cytogénétique défavorable. Dans ce sous-groupe, le taux de RC est de 47 %, et le taux d'échec de 40 % ; la survie médiane est de 13 mois pour les sujets de moins de 60 ans, et la survie à 2 ans est de 40 %. Nous avons trouvé peu d'études dans la littérature consacrées spécifiquement aux anomalies 3q21q26. Une étude française publiée en 2002 analysait 57 patients de 19 à 82 ans présentant une LAM avec réarrangements 3q [42]. Cette étude décrit un taux de RC de 43 % et un taux d'échec de 28 %, et la survie globale médiane dans cette population plus âgée était de 9 mois. Une association avec une monosomie 7 est classiquement décrite, rendant le pronostic encore plus péjoratif [33] : c'est le cas dans notre population pour 17 patients, soit une association dans 38 % des cas. La survie médiane est de 8 mois si l'anomalie 3q21q26 est associée à une monosomie 7, *vs* de 12,5 mois si elle est isolée. Cette différence n'est pas significative, l'effectif de chacun de ces deux groupes étant très faible.
- **Les anomalies du chromosome 5** sont observées chez 35 % des patients de notre cohorte présentant une LAM à cytogénétique défavorable ; elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés (47 %) que chez les sujets de moins de 60 ans (23 %). Le taux de RC est de 51 %, avec 33 % d'échec et une survie globale médiane de 6 mois. Ce groupe est en réalité hétérogène, et on distingue deux sous-groupes de pronostic différent selon que l'anomalie du 5 est isolée ou associée à d'autres anomalies : le taux de RC est de 81 % si l'anomalie est isolée, *versus* 48 % seulement si elle est associée à d'autres anomalies. De même, la survie médiane est de 12 mois si l'anomalie est isolée alors qu'elle est de moins de 6 mois si elle est associée. Ceci a été déjà suggéré dans l'étude de Breems *et al.*, qui rapporte un taux de survie à 4 ans de

moins de 2 % si les anomalies du 5 sont associées à un caryotype monosomique [33]. En pratique, les rares LAM avec anomalies isolées du chromosome 5, de moins mauvais pronostic, doivent être repérées, et plus particulièrement les délétions 5q qui pourront peut-être bénéficier d'un traitement plus ciblé par lénalidomide en association à une chimiothérapie classique, sous réserve que les résultats du protocole Chimio-Rev-08 du GFM confirment l'intérêt de cette drogue dans cette indication.

- **Les anomalies du chromosome 7** sont observées dans notre population chez 37 % des patients, et sont plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 60 ans (46 %) que chez les sujets jeunes (28 %). Le taux de RC est de 51 %, le taux d'échec de 34 % et la survie médiane est de 8 mois. Dans la grande majorité des cas, les anomalies du 7 sont associées à d'autres anomalies (76 % chez les sujets jeunes et 87 % chez les sujets âgés), ce qui leur confère un pronostic plus péjoratif (taux de RC de 46 vs 63 %, taux d'échec de 36 vs 25 %, survie médiane de 7 mois vs 11 mois). Ceci rejoint les données publiées par Breems, qui décrivait une survie à 4 ans de 2 % pour les anomalies associées vs 22 % pour les anomalies isolées [33].
- **Les anomalies de la bande 11q23** : elles concernent 11 % des LAM à cytogénétique défavorable dans notre étude et sont plus fréquentes chez les sujets de moins de 60 ans (12 %) que chez les sujets plus âgés (5 %). Ces anomalies ont un taux de RC important (85 % chez les sujets de moins de 60 ans), et un taux d'échec assez faible (6 % chez les sujets jeunes) mais l'évolution est marquée par un taux de rechute élevé, avec un délai médian de rechute de 9 mois. Notre étude confirme le meilleur pronostic des t(9;11) qui sont associées à un taux de RC équivalent mais à un taux de rechute inférieur, avec une survie sans événement médiane de 12 mois.
- Les translocations t(6;9), t(9;22) sont très rares dans notre étude (respectivement moins de 2 % et moins de 1 %), ce qui ne permet pas d'évaluer les taux de réponse et de survie.

Concernant l'impact sur l'évolution des options thérapeutiques, les sous-groupes des anomalies 3q21q26, 11q23 ainsi que des translocations t(9;11), t(6;9) et t(9;22) ont des effectifs trop faibles pour pouvoir étudier l'impact du type de traitement.

- Dans le groupe des anomalies du 5, les patients qui ont la survie la plus longue sont ceux traités dans le protocole LAM 2001 (survie médiane de 9 mois), mais ce facteur n'est pas indépendant de l'âge. Chez les patients plus âgés, nous observons une tendance à une augmentation de la survie globale chez les patients traités dans le protocole LAM SA2002 (survie médiane de 6 mois, *versus* 4 mois pour le protocole R04 et 3 mois pour le protocole SA4).

- Concernant les anomalies du 7, les patients âgés de moins de 60 ans traités dans le protocole LAM 2001 ont une survie médiane de 14 mois. Les sujets plus âgés ont une survie meilleure s'ils ont été traités dans le protocole LAM SA2002 (8 mois) que s'ils étaient inclus dans le protocole

SA4 (5 mois) ou R04 (4 mois). Sous réserve de la faible importance de nos effectifs, l'adjonction de MYLOTARG[®] n'apparaît pas profiter aux patients porteurs d'anomalies du chromosome 7.

Au sein des caryotypes monosomiques, la survie médiane des sujets de moins de 60 ans traités dans le protocole LAM 2001 est de 11 mois. Chez les patients les plus âgés, la survie médiane est de 6 mois dans le protocole SA 2002, et de 4 mois dans les protocoles SA4 et R04. De même, au sein des caryotypes très complexes, la survie médiane des sujets les plus jeunes est de 10 mois, alors que celle des sujets de plus de 60 ans est supérieure (6 mois) chez les patients traités dans le protocole LAM SA 2002 par rapport à ceux traités dans les protocoles SA4 (3,5 mois) et R04 (2,5 mois).

Cette étude ne nous permet pas de dégager quels types de traitement sont spécifiquement profitables aux différents sous-groupes cytogénétiques. En revanche, les patients traités dans le protocole SA 2002 qui testait l'adjonction de CCNU à l'induction et randomisait l'utilisation d'androgènes en entretien semblent avoir une meilleure évolution. Parmi les patients de plus de 60 ans présentant un caryotype monosomique, les 19 patients qui étaient dans le bras avec CCNU et androgènes ont une survie médiane de 6 mois, *versus* 4 mois pour le groupe constitué par les 90 patients MK+ traités dans les protocoles SA4, R04 et le bras contrôle du protocole SA2002. Cette différence n'est pas significative, mais il pourra être intéressant de vérifier ces hypothèses dans une plus grande cohorte, par exemple dans le protocole SA 2007 testant actuellement la lomustine en induction, en consolidation et lors des réinductions mensuelles.

CONCLUSION

Notre travail décrit les différentes anomalies constituant le groupe des LAM à cytogénétique défavorable. Il met en évidence la fréquence et l'impact pronostique péjoratif des anomalies des chromosomes 5 et 7, soulignant le fait que leur association à d'autres anomalies est un élément pronostique supplémentaire influençant l'évolution.

Cette étude permet aussi de confirmer l'impact pronostique majeur de l'entité 'caryotype monosomique' définie récemment chez les sujets de moins de 60 ans, et valide son applicabilité aux sujets âgés de plus de 60 ans. En revanche, elle ne retrouve pas la valeur pronostique précédemment décrite de la notion de caryotype complexe (définie par trois anomalies ou plus), mais celle d'un caryotype 'très complexe' comportant cinq anomalies ou plus.

Il serait intéressant de valider cette importance du caryotype monosomique dans des études prospectives, afin d'en développer une conséquence pratique dans la conduite thérapeutique, qui pourrait être, notamment chez les sujets les plus âgés, de s'orienter vers des traitements alternatifs nouveaux ou de développer une approche allogénique précoce pour ces patients.

ANNEXES

Annexe 1

Classifications des LAM et valeur pronostique des anomalies cytogénétiques selon différents protocoles.

Pronostic	BGMT 87 [49]	AML10 du MRC [83]	POG 8821 [91]	SWOG/ECOG [164]	CALGB 8461 [38]
FAVORABLE	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - inv(16) / t(16;16) - Caryotype normal	- t(8;21) isolée - t(15;17) isolée - inv(16) / t(16;16)	- t(8;21) - t(15;17) - inv(16) / t(16;16)
INTERMEDIAIRE	- Caryotype normal - Trisomie 8 - Autres anomalies numériques	- Caryotype normal - Trisomie 8 - del(7q), del(9q) - 11q23 - +21, +22 - Autres anomalies numériques et de structure	- t(9;11)	- Normal - -Y - +6 - +8 - del(12p)	- Normal - -Y - del(5q) - t(6;9) - t(6;11), t(11;19) - del(7q) / -7 - +8, +11, +13, +21 - del(9q), del(11q) - del(20q)
DEFAVORABLE	- Complexe ≥ 3 anomalies - del(5q) / -5 - del(7q) / -7 - 11q23 - t(9;22)	- Complexe ≥ 5 anomalies - Anomalies 3q - del(5q) / -5 - -7	- Complexe ≥ 3 anomalies - t(15;17) - 11q23	- Complexe ≥ 3 anomalies - inv(3q) - del(5q) / -5 - del(7q) / -7 - 11q23 - t(9;22), t(6;9) - del(9q), del(17p) - 20q, 21q	- Complexe ≥ 3 anomalies - inv(3) ou t(3;3) - del(12p)

Annexe 2

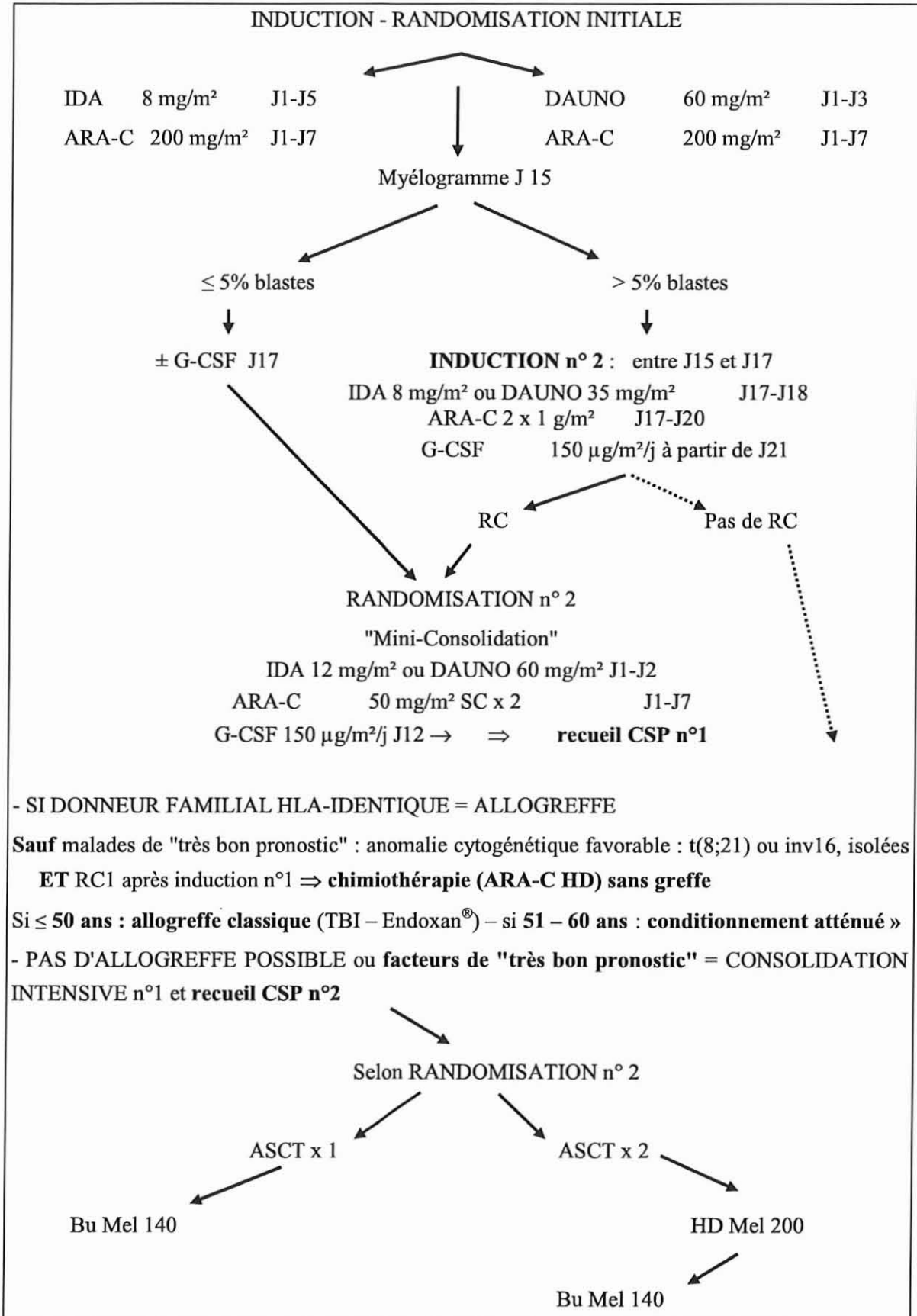
Partenaires de MLL impliqués dans les remaniements de la région 11q23 dans les LAM (d'après [48]).

Gènes	Locus	Domaines et fonctions protéiques
<i>AF1P / EPS15</i>	1p32	Domaine coil/coil – Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor)
<i>AF1Q</i>	1q21	?
<i>AF3P21 / SP90</i>	3p21	Protéine adaptatrice SH3 – SPIN 90
<i>GMPS</i>	3q25	GMP synthétase
<i>LPP</i>	3q28	Leucine zipper, domaine LIM – Lipoma Preferred Partner
<i>AF5α</i>	5q12	Protéine de dimérisation
<i>GRAF / OPHL</i>	5q31	Domaine Rho-GAP, domaine SH3 – Régulateur de GTPase
<i>AF6Q21 / FOXO3A / FKHL1</i>	6q21	Facteur de transcription, protéine forkhead box O3
<i>AF6 / MLLT4</i>	6q27	Domaine coil/coil – Homologue de la myosine
<i>AF9 / MLLT3</i>	9p22	Facteur de transcription
<i>AF9q34</i>	9q34	?
<i>FBP17 / FNBP1</i>	9q34	Domaine coil/coil, domaine SH3 – Liaison de la formine
<i>ABL1 / SSH3BP1</i>	10p11.2	Domaine coil/coil, domaine SH3 – Interaction avec ABL
<i>AF10 / MLLT10</i>	10p12	Leucine zipper, domaine PHD – Facteur de transcription
<i>TET1 / LCX</i>	10q22	Domaine coil/coil
<i>CBL</i>	11q23	Domaine C3HC4 (doigt de zinc) - Liaison de domaine kinase SH3
<i>LARG / ARHGEF 12</i>	11q23	Echange de nucléotide de guanine (Rho)
<i>GEPHYRIN / GPHN</i>	14q24	Protéine associée au récepteur de la glycine
<i>AF15q14</i>	15q14	?
<i>MPFYVE</i>	15q14	FYVE doit de zinc
<i>AF15</i>	15q15	?
<i>GAS7</i>	17p13	Domaine coil/coil – Arrêt de la prolifération
<i>AF17 / MLLT6</i>	17q12	Facteur de transcription
<i>LASP1</i>	17q12	Domaines LIM, SH3 - Polymérisation de la nébuline Surexpression dans les cancers du sein
<i>MSF</i>	17q25	Homologue de septine D1, liaison du GTP, division cellulaire
<i>ELL</i>	19p13.1	Facteur d'élongation de la transcription
<i>EEN / SH3GL1</i>	19p13.3	SH3 containing GRB2-like protein 1
<i>ENL / MLLT1</i>	19p13.3	Facteur de transcription
<i>HCDCREL1 / PNU TL1</i>	22q11.2	Homologue de la septine 5 - Division cellulaire
<i>P300 / EP300</i>	22q13	Co-activateur de transcription
<i>SEPTIN6 / SEP6_HUMAN</i>	Xp24	Homologue de septine 6 - Division cellulaire

Annexe 3

Synopsis des protocoles de traitement LAM 2001, LAM SA2002 et LAM SA4.

LAM 2001



LAM SA 4**Induction****Randomisation initiale**

IDA 8 mg/m² J1-J5
 ARA-C 100 mg/m² J1-J7
 GM-CSF 5 µg/kg/j dès J1

IDA 8 mg/m² J1-J5
 ARA-C 100 mg/m² J1-J7
 FLUDA 20 mg/m² J2-J7
 GM- CSF 5 µg/kg/j dès J1

Myélogramme J 30**J 30 → J 45**

minimum maximum

Echec



RC ou RP

**Consolidation**

ARA-C 1000 mg/m²/12h x 4 J
 Amsacrine 100 mg/m² 2 jours
 +/- Fludarabine 20 mg/m²/j 2 jours

**Maintenance**

6-Thioguanine 100 mg/m²/j 4 jours par semaine
 ARA C 60 mg/m² 1 jour par semaine

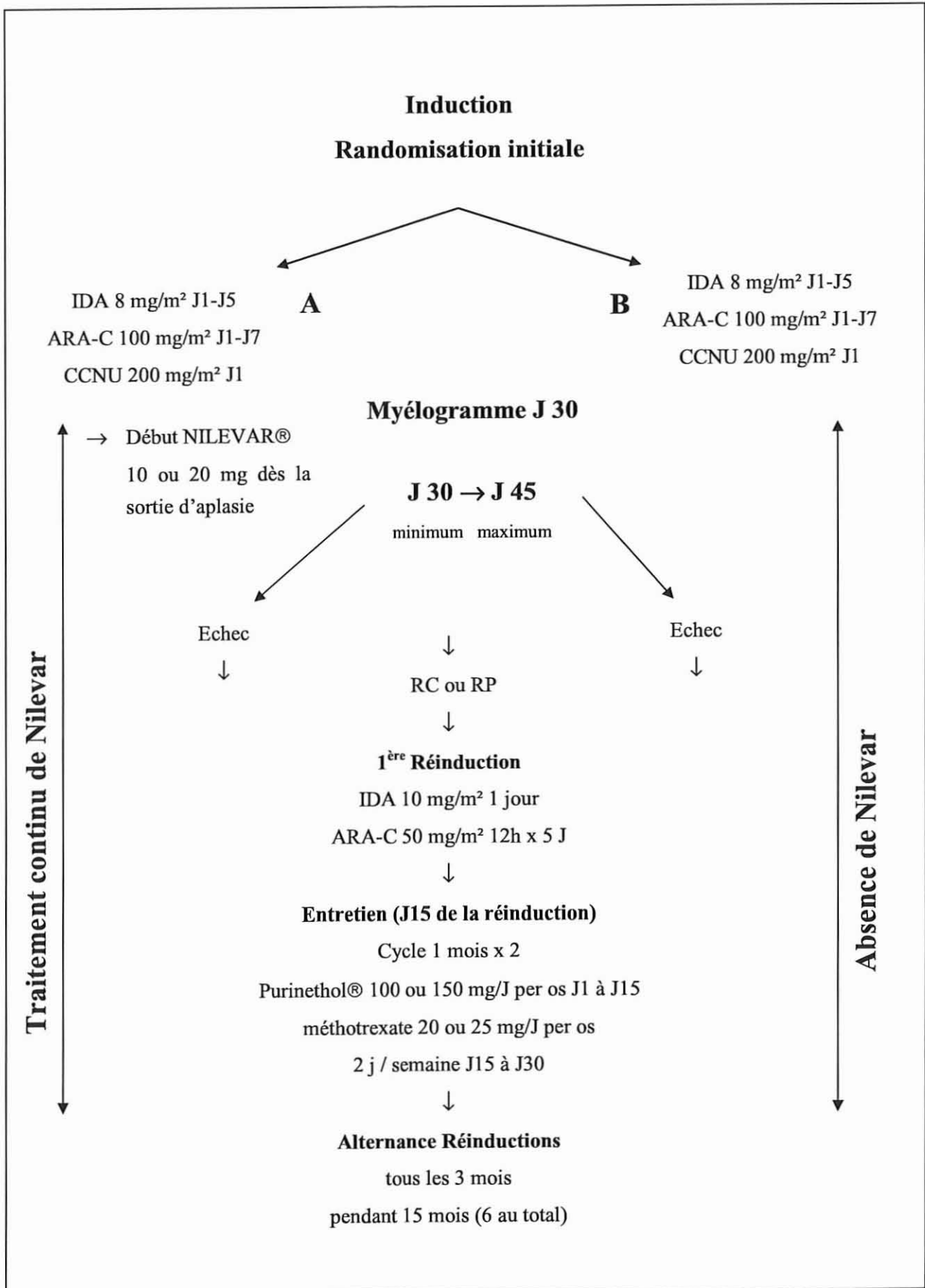
**Réinductions** tous les 3 mois

CCNU 40 mg, AraC 40 mg/m² x 2/j J1-J5,
 Mitoguazone 350 mg/m² J1
 +/- Fludarabine 20 mg/m²/j J1-J2

Echec



LAM SA 2002



BIBLIOGRAPHIE

- 1 A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group. *Br J Haematol*, 1998; 103 (1): 100-9
- 2 Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*, 2000; 83 (5): 692-8
- 3 Alsabeh R, Brynes RK, Slovak ML, Arber DA. Acute myeloid leukemia with t(6;9) (p23;q34): association with myelodysplasia, basophilia, and initial CD34 negative immunophenotype. *Am J Clin Pathol*, 1997; 107 (4): 430-7
- 4 Anonyme. Article 5171 : leucémie, leucocytémie. *J Med Chir Prat*, 1856; (27): 145-147
- 5 Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, Frassoni F, Boiron JM, Yin JL, Finke J, Shouten H, Blaise D, Falda M, Fauser AA, Esteve J, Polge E, Slavin S, Niederwieser D, Nagler A, Rocha V. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*, 2005; 19 (12): 2304-12
- 6 Baikie A, Court Brown W, Buckton K, Harnden D, Jacobs P, Tough I. A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 1960; 188: 1165
- 7 Baikie A, Court Brown W, Jacobs P. Chromosome studies in leukaemia. *Lancet*, 1960; 1: 168
- 8 Baldus CD, Thiede C, Soucek S, Bloomfield CD, Thiel E, Ehninger G. BAALC expression and FLT3 internal tandem duplication mutations in acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: prognostic implications. *J Clin Oncol*, 2006; 24 (5): 790-7
- 9 Banos A, Jaquet A, Auvrignon A, Dastugue N, Terré C, Luquet I, Castaigne S, Pochitaloff M, Leblanc T, Fenaux P, Huguet F, Witz F, Blaise D, Reiffers J, Harousseau J, Socie G, Lioure B, Bastard C, Dombret H, Pigneux A. Prognosis of Patients with AML Carrying 11Q23/MLL Reciprocal Translocations : A Retrospective Study of 191 Cases from the French AML-Intergroup. *ASH Annual Meeting Abstracts: Blood*; 2008. p. 2547.
- 10 Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Erpelinck C, van Putten WL, Valk PJ, van der Poel-van de Luytgaarde S, Hack R, Slater R, Smit EM, Beverloo HB, Verhoef G, Verdonck LF, Ossenkoppele GJ, Sonneveld P, de Greef GE, Lowenberg B, Delwel R. High EVI1 expression predicts poor survival in acute myeloid leukemia: a study of 319 de novo AML patients. *Blood*, 2003; 101 (3): 837-45
- 11 Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghans C, Peter N, Dolken G, Becker C, Heyn S, Kliem C, Lange T, Krahl R, Ponisch W, Fricke HJ, Sayer HG, Al-Ali H, Kamprad F, Niederwieser D. Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia*, 2009; 23 (4): 635-40
- 12 Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Viguie F, Zittoun R. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol*, 1994; 86 (1): 82-91

- 13 Behl D, Porrata LF, Markovic SN, Letendre L, Pruthi RK, Hook CC, Tefferi A, Elliot MA, Kaufmann SH, Mesa RA, Litzow MR. Absolute lymphocyte count recovery after induction chemotherapy predicts superior survival in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, 2006; 20 (1): 29-34
- 14 Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*, 1976; 33 (4): 451-8
- 15 Berger R, Bernheim A, Ochoa-Noguera ME, Daniel MT, Valensi F, Sigaux F, Flandrin G, Boiron M. Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia: a study of 343 patients. *Cancer Genet Cytogenet*, 1987; 28 (2): 293-9
- 16 Berger R, Bernheim A, Weh HJ, Daniel MT, Flandrin G. Cytogenetic studies on acute monocytic leukemia. *Leuk Res*, 1980; 4 (1): 119-27
- 17 Bernard J. Comment traiter les leucémies. In: Paris F, editor.; 1953.
- 18 Bernard J. Leucémie aiguë. Essai de traitement par des injections intramédullaires de colchicine. Modifications médullaires et sanguines. *Le sang*, 1939; 13: 434
- 19 Bernard J. Traitements actuels des leucémies aiguës. *L'omnipraticien français*, 1965; 31 (8): 539-542
- 20 Bernard OA, Berger R. Molecular basis of 11q23 rearrangements in hematopoietic malignant proliferations. *Genes Chromosomes Cancer*, 1995; 13 (2): 75-85
- 21 Bessis M, Bernard J. Remarquables résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë. *Bull Mém Soc Hôp Paris*, 1947; 63: 871-877
- 22 Bessis M, Dausset J. Etude critique des rémissions au cours des leucémies aiguës traitées par exsanguino-transfusion. *Rev Hémat*, 1950; 5: 188-225
- 23 Bhatla D, Gerbing RB, Alonzo TA, Mehta PA, Deal K, Elliott J, Meshinchi S, Geiger H, Perentesis JP, Lange BJ, Davies SM. DNA repair polymorphisms and outcome of chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia*, 2008; 22 (2): 265-72
- 24 Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Fox R, Cobcroft R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowenthal RM, Page F, Garson OM, Juneja S. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*, 1996; 87 (5): 1710-7
- 25 Blaise DP, Michel Boiron J, Faucher C, Mohty M, Bay JO, Bardoux VJ, Perreau V, Coso D, Pigneux A, Vey N. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. *Cancer*, 2005; 104 (9): 1931-8
- 26 Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*, 1998; 58 (18): 4173-9
- 27 Boehrer S, Ades L, Braun T, Galluzzi L, Grosjean J, Fabre C, Le Roux G, Gardin C, Martin A, de Botton S, Fenaux P, Kroemer G. Erlotinib exhibits antineoplastic off-target effects in AML and MDS: a preclinical study. *Blood*, 2008; 111 (4): 2170-80
- 28 Boffetta P. Risk of acute myeloid leukemia after exposure to diesel exhaust: a review of the epidemiologic evidence. *J Occup Environ Med*, 2004; 46 (10): 1076-83

- 29 Borel C, Dastugue N, Vey N, Bastard C, Lefebvre C, Mugneret F, Legrand F, Collonges Rames M, Visanica S, Gachard N, Pigneux A, Recher C. Leucémies aiguës myéloïdes exprimant le transcrite de fusion CALM/AF10 : une cohorte de 18 patients. *Société Française d'Hématologie: Hématologie*; 2009. p. 06-09.
- 30 Borugian MJ, Spinelli JJ, Mezei G, Wilkins R, Abanto Z, McBride ML. Childhood leukemia and socioeconomic status in Canada. *Epidemiology*, 2005; 16 (4): 526-31
- 31 Brandwein JM, Leber BF, Howson-Jan K, Schimmer AD, Schuh AC, Gupta V, Yee KW, Wright J, Moore M, MacAlpine K, Minden MD. A phase I study of tipifarnib combined with conventional induction and consolidation therapy for previously untreated patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and over. *Leukemia*, 2009; 23 (4): 631-4
- 32 Breems DA, Boogaerts MA, Dekker AW, Van Putten WL, Sonneveld P, Huijgens PC, Van der Lelie J, Vellenga E, Gratwohl A, Verhoef GE, Verdonck LF, Lowenberg B. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. *Br J Haematol*, 2005; 128 (1): 59-65
- 33 Breems DA, Van Putten WL, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KB, Mellink CH, Nieuwint A, Jotterand M, Hagemeyer A, Beverloo HB, Lowenberg B. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (29): 4791-7
- 34 Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Verdonck LF, Vellenga E, De Greef GE, Jacky E, Van der Lelie J, Boogaerts MA, Lowenberg B. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (9): 1969-78
- 35 Buchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, Schnittger S, Kern W, Tchinda J, Reichle A, Lengfelder E, Staib P, Ludwig WD, Aul C, Eimermacher H, Balleisen L, Sauerland MC, Heinecke A, Wormann B, Hiddemann W. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2006; 24 (16): 2480-9
- 36 Buchner T, Hiddemann W, Schaefer UW, Loffler H, Maschmeyer G, Ludwig WD, Aul C, Lathan B, Heinecke A. Combined effect of very early intensification and prolonged post-remission chemotherapy in patients with AML. *Leukemia*, 1992; 6 Suppl 4: 68-70
- 37 Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, Loffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig WD, Sauerland MC, Heinecke A. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood*, 1999; 93 (12): 4116-24
- 38 Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*, 2002; 100 (13): 4325-36
- 39 Casasnovas RO, Slimane FK, Garand R, Faure GC, Campos L, Deneys V, Bernier M, Falkenrodt A, Lecalvez G, Maynadie M, Bene MC. Immunological classification of acute myeloblastic leukemias: relevance to patient outcome. *Leukemia*, 2003; 17 (3): 515-27

- 40 Caudell D, Aplan PD. The role of CALM-AF10 gene fusion in acute leukemia. *Leukemia*, 2008; 22 (4): 678-85
- 41 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987; 40 (5): 373-83
- 42 Charrin C, Belhabri A, Treille-Ritouet D, Theuil G, Magaud JP, Fiere D, Thomas X. Structural rearrangements of chromosome 3 in 57 patients with acute myeloid leukemia: clinical, hematological and cytogenetic features. *Hematol J*, 2002; 3 (1): 21-31
- 43 Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. 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 (24): 4642-9
- 44 Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Methylation of p15INK4B is common, is associated with deletion of genes on chromosome arm 7q and predicts a poor prognosis in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2003; 17 (9): 1813-9
- 45 Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation. *Blood*, 2004; 104 (5): 1474-81
- 46 Cuneo A, Ferrant A, Michaux JL, Boogaerts M, Demuyneck H, Van Orshoven A, Criel A, Stul M, Dal Cin P, Hernandez J, et al. Cytogenetic profile of minimally differentiated (FAB M0) acute myeloid leukemia: correlation with clinicobiologic findings. *Blood*, 1995; 85 (12): 3688-94
- 47 Dameshek W. Chemotherapy of leukemia and leukosarcoma. Grune et Stratton. New York; 1949.
- 48 Daser A, Rabbitts TH. The versatile mixed lineage leukaemia gene MLL and its many associations in leukaemogenesis. *Semin Cancer Biol*, 2005; 15 (3): 175-88
- 49 Dastugue N, Payen C, Lafage-Pochitaloff M, Bernard P, Leroux D, Huguet-Rigal F, Stoppa AM, Marit G, Molina L, Michallet M, et al. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group. *Leukemia*, 1995; 9 (9): 1491-8
- 50 De Witte T, Suci S, Zittoun R, Resegotti L, Liso V, Willemze R. The impact of anthracyclines on feasibility of subsequent autologous or allogeneic transplant and induced marrow toxicity : interim results of EORTC / GIMEMA AML 10 trial. *Bone Marrow Transplant*, 2001; 27 (suppl 1): abstr
- 51 Degos L, Dombret H, Chomienne C, Daniel MT, Miclea JM, Chastang C, Castaigne S, Fenaux P. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1995; 85 (10): 2643-53
- 52 Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*, 2006; 107 (9): 2099-107
- 53 Di Bona E, Sartori R, Zambello R, Guercini N, Madeo D, Rodeghiero F. Prognostic significance of CD56 antigen expression in acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2002; 87 (3): 250-6
- 54 Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, Bullinger L, Frohling S, Dohner H. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid

- leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*, 2005; 106 (12): 3740-6
- 55 Duchayne E, Dastugue N, Kuhlein E, Huguet F, Pris J. De novo acute leukemia with a sole 5q-: morphological, immunological, and clinical correlations. *Leuk Lymphoma*, 1993; 11 (5-6): 387-92
- 56 Dusenbery KE, Howells WB, Arthur DC, Alonzo T, Lee JW, Kobrin N, Barnard DR, Wells RJ, Buckley JD, Lange BJ, Woods WG. Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 25 (10): 760-8
- 57 Ebert BL, Pretz J, Bosco J, Chang CY, Tamayo P, Galili N, Raza A, Root DE, Attar E, Ellis SR, Golub TR. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature*, 2008; 451 (7176): 335-9
- 58 Elliott MA, Litzow MR, Letendre LL, Wolf RC, Hanson CA, Tefferi A, Tallman MS. Early peripheral blood blast clearance during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia predicts superior relapse-free survival. *Blood*, 2007; 110 (13): 4172-4
- 59 Erba H, Kantarjian H, Claxton D, Arellano M, Lyons R, Kovacovics T, Gabrilove J, Eckert S, Abichandani R, Faderl S. Phase II Study of Single Agent Clofarabine in Previously Untreated Older Adult Patients with Acute Myelogenous Leukemia (AML) Unlikely to Benefit from Standard Induction Chemotherapy Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2008; 112 (Nov): Abstract 558
- 60 Estey EH. How I treat older patients with AML. *Blood*, 2000; 96 (5): 1670-3
- 61 Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, Puig B, Gastaut JA, Maraninchi D, Vey N. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*, 2007; 109 (7): 1376-83
- 62 Faber J, Krivtsov AV, Stubbs MC, Wright R, Davis TN, van den Heuvel-Eibrink M, Zwaan CM, Kung AL, Armstrong SA. HOXA9 is required for survival in human MLL-rearranged acute leukemias. *Blood*, 2009; 113 (11): 2375-85
- 63 Faderl S, Ravandi F, Huang X, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Estrov Z, Borthakur G, Verstovsek S, Thomas DA, Kwari M, Kantarjian HM. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2008; 112 (5): 1638-45
- 64 Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW, Pettenati MJ, Baer MR, Qumsiyeh MB, Koduru PR, Ning Y, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. 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
- 65 Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, Vardiman JW, Carroll AJ, Pettenati MJ, Moore JO, Kolitz JE, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Isolated trisomy of chromosomes 8, 11, 13 and 21 is an adverse prognostic factor in adults with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Int J Oncol*, 2002; 21 (5): 1041-51
- 66 Farber S, Diamond D, Mercer R, Sylvester R, Wolff J. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-Aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *New England J Med*, 1948; 238 (23): 787-793
- 67 Felix CA. Leukemias related to treatment with DNA topoisomerase II inhibitors. *Med Pediatr Oncol*, 2001; 36 (5): 525-35

- 68 Fenaux P, Mufti G, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Sanz G, List A, Gore S, Seymour J, Backstrom J, Zimmerman L, McKenzie D, Beach C, Silverman L. Azacitidine Prolongs Overall Survival (OS) and Reduces Infections and Hospitalizations in Patients (Pts) with WHO-Defined Acute Myeloid Leukemia (AML) Compared with Conventional Care Regimens (CCR). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008; Nov (112): Abstract 3636
- 69 Fenaux P, Preudhomme C, Lai JL, Morel P, Beuscart R, Bauters F. Cytogenetics and their prognostic value in de novo acute myeloid leukaemia: a report on 283 cases. *Br J Haematol*, 1989; 73 (1): 61-7
- 70 Ford C. Chromosomes et leucémie. *Nouv Rev Fr Hémat*, 1961; 1 (2): 165-171
- 71 Fraisse J, Jaubert J, Goure D. [Chromosome anomalies in acute granular leukemias or acute nonlymphoid leukemias]. *Pathol Biol (Paris)*, 1982; 30 (9): 769-74
- 72 G Mathé JB, Meaume J. Les variétés cytologiques des leucémies aiguës. *Rev Hématol*, 1959; 14 (1): 41-61
- 73 Gale RE, Hills R, Kottaridis PD, Srirangan S, Wheatley K, Burnett AK, Linch DC. No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): an analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia, from the UK MRC AML10 and 12 trials. *Blood*, 2005; 106 (10): 3658-65
- 74 Galmarini CM, Graham K, Thomas X, Calvo F, Rousselot P, El Jafaari A, Cros E, Mackey JR, Dumontet C. Expression of high Km 5'-nucleotidase in leukemic blasts is an independent prognostic factor in adults with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2001; 98 (6): 1922-6
- 75 Garcia-Manero G, Kantarjian HM, Sanchez-Gonzalez B, Yang H, Rosner G, Verstovsek S, Rytting M, Wierda WG, Ravandi F, Koller C, Xiao L, Faderl S, Estrov Z, Cortes J, O'Brien S, Estey E, Bueso-Ramos C, Fiorentino J, Jabbour E, Issa JP. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-2'-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia. *Blood*, 2006; 108 (10): 3271-9
- 76 Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, Raffoux E, de Botton S, Pautas C, Reman O, Bourhis JH, Fenaux P, Castaigne S, Michallet M, Preudhomme C, de Revel T, Bordessoule D, Dombret H. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*, 2007; 109 (12): 5129-35
- 77 Giles F, Rizzieri D, Karp J, Vey N, Ravandi F, Faderl S, Khan KD, Verhoef G, Wijermans P, Advani A, Roboz G, Kantarjian H, Bilgrami SF, Ferrant A, Daenen SM, Karsten V, Cahill A, Albitar M, Mufti G, O'Brien S. Cloretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, in patients age 60 years or older with previously untreated acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (1): 25-31
- 78 Giles F, Verstovsek S, Thomas D, Gerson S, Cortes J, Faderl S, Ferrajoli A, Ravandi F, Kornblau S, Garcia-Manero G, Jabbour E, O'Brien S, Karsten V, Cahill A, Yee K, Albitar M, Sznol M, Kantarjian H. Phase I study of cloretazine (VNP40101M), a novel sulfonylhydrazine alkylating agent, combined with cytarabine in patients with refractory leukemia. *Clin Cancer Res*, 2005; 11 (21): 7817-24
- 79 Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, Wierda W, Ferrajoli A, Kornblau S, Pierce S, Albitar M, Cortes J, Kantarjian H. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*, 2007; 136 (4): 624-7
- 80 Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*, 2001; 98 (5): 1302-11

- 81 Greenberg PL, Lee SJ, Advani R, Tallman MS, Sikic BI, Letendre L, Dugan K, Lum B, Chin DL, Dewald G, Paietta E, Bennett JM, Rowe JM. Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995). *J Clin Oncol*, 2004; 22 (6): 1078-86
- 82 Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. 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): 1312-20
- 83 Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*, 1998; 92 (7): 2322-33
- 84 Haferlach T, Schoch C, Löffler H, Gassmann W, Kern W, Schnittger S, Fonatsch C, Ludwig WD, Wuchter C, Schlegelberger B, Staib P, Reichle A, Kubica U, Eimermacher H, Balleisen L, Gruneisen A, Haase D, Aul C, Karow J, Lengfelder E, Wormann B, Heinecke A, Sauerland MC, Buchner T, Hiddemann W. 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): 256-65
- 85 Hagemeijer A, Hahlen K, Abels J. Cytogenetic follow-up of patients with nonlymphocytic leukemia. II. Acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*, 1981; 3 (2): 109-24
- 86 Harousseau JL. Acute myeloid leukemia in the elderly. *Blood Rev*, 1998; 12 (3): 145-53
- 87 Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurteloup P, Herve P. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood*, 1997; 90 (8): 2978-86
- 88 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. 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 (12): 3835-49
- 89 Harousseau J, Recher C, Vey N, Witz F, Lioure B, Tournilhac O, Himmerlin C, Bouscary D, Ifrah N. Gentuzumab-Ozogamicin (GO) Plus Idarubicin (I) and Cytarabine (C) as Induction Treatment for Elderly Patients with Poor-Risk Cytogenetics Acute Myeloid Leukemia (AML). *ASH (Annual Meeting Abstracts): Blood*; 2007. p. Abstract 1839.
- 90 Hasle H, Alonzo TA, Auvrignon A, Behar C, Chang M, Creutzig U, Fischer A, Forestier E, Fynn A, Haas OA, Harbott J, Harrison CJ, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, Kaspers GJ, Locatelli F, Noellke P, Polychronopoulou S, Ravindranath Y, Razzouk B, Reinhardt D, Savva NN, Stark B, Suciu S, Tsukimoto I, Webb DK, Wojcik D, Woods WG, Zimmermann M, Niemeyer CM, Raimondi SC. Monosomy 7 and deletion 7q in children and adolescents with acute myeloid leukemia: an international retrospective study. *Blood*, 2007; 109 (11): 4641-7
- 91 Heim S. *Cancer Cytogenetics*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss INC; 1995.
- 92 Heim S, Mitelman F. Secondary chromosome aberrations in the acute leukemias. *Cancer Genet Cytogenet*, 1986; 22 (4): 331-8

- 93 Herry A, Douet-Guilbert N, Morel F, Le Bris MJ, De Braekeleer M. Redefining monosomy 5 by molecular cytogenetics in 23 patients with MDS/AML. *Eur J Haematol*, 2007; 78 (6): 457-67
- 94 Hess CJ, Berkhof J, Denkers F, Ossenkoppele GJ, Schouten JP, Oudejans JJ, Waisfisz Q, Schuurhuis GJ. Activated intrinsic apoptosis pathway is a key related prognostic parameter in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2007; 25 (10): 1209-15
- 95 Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. World health organization classification of tumors: Lyon : IARC Press; 2001.
- 96 Jin J, Jiang DZ, Mai WY, Meng HT, Qian WB, Tong HY, Huang J, Mao LP, Tong Y, Wang L, Chen ZM, Xu WL. Homoharringtonine in combination with cytarabine and aclarubicin resulted in high complete remission rate after the first induction therapy in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2006; 20 (8): 1361-7
- 97 Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*, 2006; 12 (10): 1167-74
- 98 Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N, Vey N, Marit G, Rigal-Huguet F, Molina L, Fegueux N, Pigneux A, Recher C, Rossi JF, Attal M, Sotto JJ, Maraninchi D, Reiffers J, Bardou VJ, Esterni B, Blaise D. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (30): 7676-84
- 99 Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, Tidefelt U, Wahlin A, Hoglund M. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 2009; 113 (18): 4179-87
- 100 Karger S. ISCN, An International system for human cytogenetic nomenclature Basel; 1995. p. 1-114.
- 101 Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, Walters R, Trujillo JM, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia*, 1988; 2 (7): 403-12
- 102 Kelly LM, Gilliland DG. Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2002; 3: 179-98
- 103 Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer*, 2006; 107 (1): 116-24
- 104 Kern W, Haferlach T, Schoch C, Loffler H, Gassmann W, Heinecke A, Sauerland MC, Berdel W, Buchner T, Hiddemann W. 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 (AMLCG) 1992 Trial. *Blood*, 2003; 101 (1): 64-70
- 105 Kottaridis PD, Gale RE, Linch DC. Flt3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol*, 2003; 122 (4): 523-38
- 106 Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic Factors in Adult Patients up to 60 Years Old With Acute Myeloid Leukemia and Translocations of Chromosome Band 11q23: Individual Patient Data-Based Meta-Analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol*, 2009:

- 107 Kreuter M, Woelke K, Bieker R, Schliemann C, Steins M, Buechner T, Berdel WE, Mesters RM. Correlation of neuropilin-1 overexpression to survival in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2006; 20 (11): 1950-4
- 108 Lacombe F, Arnoulet C, Maynadie M, Lippert E, Luquet I, Pigneux A, Vey N, Casasnovas O, Witz F, Bene MC. Early clearance of peripheral blasts measured by flow cytometry during the first week of AML induction therapy as a new independent prognostic factor: a GOELAMS study. *Leukemia*, 2009; 23 (2): 350-7
- 109 Lafiura KM, Bielawski DM, Posecion NC, Jr., Ostrea EM, Jr., Matherly LH, Taub JW, Ge Y. Association between prenatal pesticide exposures and the generation of leukemia-associated T(8;21). *Pediatr Blood Cancer*, 2007; 49 (5): 624-8
- 110 Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, Feldman EJ, Greer J, Liesveld JL, Bruzek LM, Morris L, Park Y, Adjei AA, Kaufmann SH, Garrett-Mayer E, Greenberg PL, Wright JJ, Karp JE. A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. *Blood*, 2007; 109 (4): 1387-94
- 111 Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*, 2008; 122 (6): 1418-21
- 112 Le Beau MM, Espinosa R, 3rd, Davis EM, Eisenbart JD, Larson RA, Green ED. Cytogenetic and molecular delineation of a region of chromosome 7 commonly deleted in malignant myeloid diseases. *Blood*, 1996; 88 (6): 1930-5
- 113 Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, Eijdens L, Slovak ML, McConnell TS, Head DR, Weick J, Grever MR, Appelbaum FR, Willman CL. 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): 1086-99
- 114 Leroy H, Roumier C, Huyghe P, Biggio V, Fenaux P, Preudhomme C. CEBPA point mutations in hematological malignancies. *Leukemia*, 2005; 19 (3): 329-34
- 115 Lessard M, Herry A, Berthou C, Leglise MC, Abgrall JF, Morice P, Flandrin G. FISH investigation of 5q and 7q deletions in MDS/AML reveals hidden translocations, insertions and fragmentations of the same chromosomes. *Leuk Res*, 1998; 22 (4): 303-12
- 116 Lichtman MA. Cigarette smoking, cytogenetic abnormalities, and acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, 2007; 21 (6): 1137-40
- 117 Lillington DM, MacCallum PK, Lister TA, Gibbons B. Translocation t(6;9)(p23;q34) in acute myeloid leukemia without myelodysplasia or basophilia: two cases and a review of the literature. *Leukemia*, 1993; 7 (4): 527-31
- 118 Lioure B, Delaunay J, Blaise D, Milpied N, Guardiola P, Cahn J, Witz B, Jourdan E, Legros L, Randriamalala E, Ojeda M, Hemberlin C, Attal M. Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) with Non Myeloablative Conditioning Regimen (NST) Following Intensive Consolidation May Be Equivalent to Conventional alloSCT and Superior to autoSCT for Patients over 50 with Acute Myeloid Leukemia (AML) in 1stCR: First Results of the AML 2001 Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2006; Nov (108): Abstract 319
- 119 Liu TX, Becker MW, Jelinek J, Wu WS, Deng M, Mikhalkovich N, Hsu K, Bloomfield CD, Stone RM, DeAngelo DJ, Galinsky IA, Issa JP, Clarke MF, Look AT. Chromosome 5q deletion and epigenetic suppression of the gene encoding alpha-catenin (CTNNA1) in myeloid cell transformation. *Nat Med*, 2007; 13 (1): 78-83

- 120 Lowenberg B. Prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2001; 14 (1): 65-75
- 121 Lowenberg B, Boogaerts MA, Daenen SM, Verhoef GE, Hagenbeek A, Vellenga E, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Verdonck LF, van der Lelie J, Wielenga JJ, Schouten HC, Gmur J, Gratwohl A, Hess U, Fey MF, van Putten WL. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 1997; 15 (12): 3496-506
- 122 Lowenberg B, van Putten W, Theobald M, Gmur J, Verdonck L, Sonneveld P, Fey M, Schouten H, de Greef G, Ferrant A, Kovacovics T, Gratwohl A, Daenen S, Huijgens P, Boogaerts M. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003; 349 (8): 743-52
- 123 Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, Jehn U, Abels J, Debusscher L, Cauchie C, Peetermans M, Solbu G, Suci S, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol*, 1989; 7 (9): 1268-74
- 124 Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, Terre C, Rigauudeau S, Bordessoule D, Vey N, Gardin C, Dombret H. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2008; 93 (12): 1806-13
- 125 Marcucci G, Baldus CD, Ruppert AS, Radmacher MD, Mrozek K, Whitman SP, Kolitz JE, Edwards CG, Vardiman JW, Powell BL, Baer MR, Moore JO, Perrotti D, Caligiuri MA, Carroll AJ, Larson RA, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Overexpression of the ETS-related gene, ERG, predicts a worse outcome in acute myeloid leukemia with normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (36): 9234-42
- 126 Marcucci G, Stock W, Dai G, Klisovic RB, Liu S, Klisovic MI, Blum W, Kefauver C, Sher DA, Green M, Moran M, Maharry K, Novick S, Bloomfield CD, Zwiebel JA, Larson RA, Grever MR, Chan KK, Byrd JC. Phase I study of oblimersen sodium, an antisense to Bcl-2, in untreated older patients with acute myeloid leukemia: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical activity. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (15): 3404-11
- 127 Marosi C, Koller U, Koller-Weber E, Schwarzingler I, Schneider B, Jager U, Vahls P, Nowotny H, Pirc-Danoewinata H, Steger G, et al. Prognostic impact of karyotype and immunologic phenotype in 125 adult patients with de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet*, 1992; 61 (1): 14-25
- 128 MIC Cooperative Study Group. Morphologic, Immunologic and Cytogenetic (MIC) working classification of acute lymphoblastic leukemias. *Can Gen Cytogen*, 1988; 23: 189-197
- 129 Minder CE, Pfluger DH. Leukemia, brain tumors, and exposure to extremely low frequency electromagnetic fields in Swiss railway employees. *Am J Epidemiol*, 2001; 153 (9): 825-35
- 130 Moorman AV, Roman E, Cartwright RA, Morgan GJ. Smoking and the risk of acute myeloid leukaemia in cytogenetic subgroups. *Br J Cancer*, 2002; 86 (1): 60-2
- 131 Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol*, 2008; 35 (4): 365-77
- 132 Mrozek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006: 169-77

- 133 Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P, Witz F, Blaise D, Pigneux A, Thomas X, Rigal-Huguet F, Lioure B, Auvrignon A, Fiere D, Reiffers J, Castaigne S, Leverger G, Harousseau JL, Socie G, Dombret H. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood*, 2002; 99 (10): 3517-23
- 134 Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, Cortes J, Faderl S, Verstovsek S, O'Brien S, Koller C, Beran M, Bekele BN, Pierce S, Thomas D, Ravandi F, Wierda WG, Giles F, Ferrajoli A, Jabbour E, Keating MJ, Bueso-Ramos CE, Estey E, Garcia-Manero G. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D. Anderson Cancer Center. *Blood*, 2006; 107 (3): 880-4
- 135 Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Mele L, Fianchi L, Petti MC, Mirto S, Falcucci P, Fazi P, Brocchia G, Specchia G, Di Raimondo F, Pacilli L, Leoni P, Ladogana S, Gallo E, Venditti A, Avanzi G, Camera A, Liso V, Leone G, Mandelli F. Acute megakaryoblastic leukemia: experience of GIMEMA trials. *Leukemia*, 2002; 16 (9): 1622-6
- 136 Paietta E, Racevskis J, Bennett JM, Neuberg D, Cassileth PA, Rowe JM, Wiernik PH. Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia*, 1998; 12 (12): 1881-5
- 137 Pearson MG, Vardiman JW, Le Beau MM, Rowley JD, Schwartz S, Kerman SL, Cohen MM, Fleischman EW, Prigogina EL. Increased numbers of marrow basophils may be associated with a t(6;9) in ANLL. *Am J Hematol*, 1985; 18 (4): 393-403
- 138 Penel N, Vansteene D. [Cancers and pesticides: current data]. *Bull Cancer*, 2007; 94 (1): 15-22
- 139 Pigneux A, F W, M S, Bene M, Luquet I, Hunault-Berger M, Recher C, Vey V, Lioure B, Hemberlin C, Escoffre-Barbe M, C B, S L, Fegueux N, Cahn J, Jourdan E, Bouscary D, Dreyfus F, Reiffers J, Milpied N, Harousseau J, Ifrah N. Improved Outcome by Addition of Lomustine (CCNU) to Idarubicin and Cytarabine in Elderly Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia. A Report from the GOELAMS Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008; Nov: Abstract 761
- 140 Pigneux A, Hemberlin C, Hunault-Berger M, Witz F, Recher C, Harousseau J, Tournilhac O, Berthou C, Escoffre-Barbe M, Guyotat D, Fegueux N, Delain M, Lioure B, Jourdan E, Bouscary D, Legros L, Milpied N, Bauduer F, Perry F, Luquet I, Bene M, Ifrah N, Sotto J, Guardiola P. Improved Outcome with Androgens as Maintenance Treatment in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia after ICL Regimen as Induction Therapy: Results of the GOELAMS SA-2002 Multicenter Phase III Randomized Open Trial *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2008; Nov (112): Abstract 556
- 141 Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, Vey N, Dastugue N, Huguet F, Sotto JJ, Salmi LR, Ifrah N, Reiffers J. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica*, 2007; 92 (10): 1327-34
- 142 Piller G. Leukaemia - a brief historical review from ancient times to 1950. *Br J Haematol*, 2001; 112 (2): 282-92
- 143 Plesa C, Chelghoum Y, Plesa A, Elhamri M, Tigaud I, Michallet M, Dumontet C, Thomas X. Prognostic value of immunophenotyping in elderly patients with acute myeloid leukemia: a single-institution experience. *Cancer*, 2008; 112 (3): 572-80
- 144 Podar K, Anderson KC. The pathophysiologic role of VEGF in hematologic malignancies: therapeutic implications. *Blood*, 2005; 105 (4): 1383-95
- 145 Porrata LF, Litzow MR, Tefferi A, Letendre L, Kumar S, Geyer SM, Markovic SN. Early lymphocyte recovery is a predictive factor for prolonged survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, 2002; 16 (7): 1311-8

- 146 Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med*, 1995; 332 (24): 1618-30
- 147 Raffoux E, de Labarthe A, Cras A, Recher C, Turlure P, Marolleau J, Reman O, Gardin C, Maury S, Rousselot P, Malfuson J, Maarek O, Degos L, Chomienne C, Dombret H. Epigenetic Therapy with 5-Azacitidine, Valproic Acid, and ATRA in Patients with High-Risk AML or MDS: Results of the French VIVEDEP Phase II Study Blood, 2008; ASH (Annual Meeting Abstracts) (112): Abstract 763
- 148 Raimondi SC, Chang MN, Ravindranath Y, Behm FG, Gresik MV, Steuber CP, Weinstein HJ, Carroll AJ. Chromosomal abnormalities in 478 children with acute myeloid leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in a cooperative pediatric oncology group study-POG 8821. *Blood*, 1999; 94 (11): 3707-16
- 149 Recher C, Dos Santos C, Demur C, Payrastre B. mTOR, a new therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Cell Cycle*, 2005; 4 (11): 1540-9
- 150 Rowley JD, Golomb HM, Vardiman JW. Nonrandom chromosome abnormalities in acute leukemia and dysmyelopoietic syndromes in patients with previously treated malignant disease. *Blood*, 1981; 58 (4): 759-67
- 151 Rowley JD, Potter D. Chromosomal banding patterns in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, 1976; 47 (5): 705-21
- 152 Rund D, Krichevsky S, Bar-Cohen S, Goldschmidt N, Kedmi M, Malik E, Gural A, Shafran-Tikva S, Ben-Neriah S, Ben-Yehuda D. Therapy-related leukemia: clinical characteristics and analysis of new molecular risk factors in 96 adult patients. *Leukemia*, 2005; 19 (11): 1919-28
- 153 Samuels BL, Larson RA, Le Beau MM, Daly KM, Bitter MA, Vardiman JW, Barker CM, Rowley JD, Golomb HM. Specific chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia correlate with drug susceptibility in vivo. *Leukemia*, 1988; 2 (2): 79-83
- 154 Sandberg AA, Morgan R, McCallister JA, Kaiser-McCaw B, Hecht F. Acute myeloblastic leukemia (AML) with t(6;9) (p23;q34): a specific subgroup of AML? *Cancer Genet Cytogenet*, 1983; 10 (2): 139-42
- 155 Schlenk RF, Dohner K, Kneba M, Gotze K, Hartmann F, Del Valle F, Kirchen H, Koller E, Fischer JT, Bullinger L, Habdank M, Spath D, Groner S, Krebs B, Kayser S, Corbacioglu A, Anhalt A, Benner A, Frohling S, Dohner H. Gene mutations and response to treatment with all-trans retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica*, 2009; 94 (1): 54-60
- 156 Schlenk RF, Frohling S, Hartmann F, Fischer JT, Glasmacher A, del Valle F, Grimminger W, Gotze K, Waterhouse C, Schoch R, Pralle H, Mergenthaler HG, Hensel M, Koller E, Kirchen H, Preiss J, Salwender H, Biedermann HG, Kremers S, Griesinger F, Benner A, Addamo B, Dohner K, Haas R, Dohner H. Phase III study of all-trans retinoic acid in previously untreated patients 61 years or older with acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2004; 18 (11): 1798-803
- 157 Schliemann C, Bieker R, Thoennissen N, Gerss J, Liersch R, Kessler T, Buchner T, Berdel WE, Mesters RM. Circulating angiopoietin-2 is a strong prognostic factor in acute myeloid leukemia. *Leukemia*, 2007; 21 (9): 1901-6
- 158 Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, Haferlach T, Hiddemann W, Falini B. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood*, 2005; 106 (12): 3733-9
- 159 Schoch C, Haferlach T, Haase D, Fonatsch C, Loffler H, Schlegelberger B, Staib P, Sauerland MC, Heinecke A, Buchner T, Hiddemann W. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and

- complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol*, 2001; 112 (1): 118-26
- 160 Secker-Walker LM. General Report on the European Union Concerted Action Workshop on 11q23, London, UK, May 1997. *Leukemia*, 1998; 12 (5): 776-8
- 161 Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, Kantarjian HM, Estey E. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*, 2009; 113 (1): 28-36
- 162 Shih TT, Hou HA, Liu CY, Chen BB, Tang JL, Chen HY, Wei SY, Yao M, Huang SY, Chou WC, Hsu SC, Tsay W, Yu CW, Hsu CY, Tien HF, Yang PC. Bone marrow angiogenesis magnetic resonance imaging in patients with acute myeloid leukemia: peak enhancement ratio is an independent predictor for overall survival. *Blood*, 2009; 113 (14): 3161-7
- 163 Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, Estey E, Lowenberg B, Dombret H, Karanes C, Theobald M, Bennett JM, Sherman ML, Berger MS, Eten CB, Loken MR, van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 2001; 19 (13): 3244-54
- 164 Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*, 2000; 96 (13): 4075-83
- 165 Solary E, Caillot D, Chauffert B, Casasnovas RO, Dumas M, Maynadie M, Guy H. Feasibility of using quinine, a potential multidrug resistance-reversing agent, in combination with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemia. *J Clin Oncol*, 1992; 10 (11): 1730-6
- 166 Solary E, Witz B, Caillot D, Moreau P, Desablens B, Cahn JY, Sadoun A, Pignon B, Berthou C, Maloisel F, Guyotat D, Casassus P, Ifrah N, Lamy Y, Audhuy B, Colombat P, Harousseau JL. Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemias: a randomized multicenter study. *Blood*, 1996; 88 (4): 1198-205
- 167 Soriano AO, Yang H, Faderl S, Estrov Z, Giles F, Ravandi F, Cortes J, Wierda WG, Ouzounian S, Quezada A, Pierce S, Estey EH, Issa JP, Kantarjian HM, Garcia-Manero G. Safety and clinical activity of the combination of 5-azacytidine, valproic acid, and all-trans retinoic acid in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2007; 110 (7): 2302-8
- 168 Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005; 106 (8): 2912-9
- 169 Soupir CP, Vergilio JA, Dal Cin P, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D, Hasserjian RP. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol*, 2007; 127 (4): 642-50
- 170 Suci S, Mandelli F, de Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G, Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeijer A, Willemze R. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*, 2003; 102 (4): 1232-40

- 171 Sung L, Alibhai SM, Beyene J, Gamis A, Almeida R, Smith S, Aplenc R. Hematopoietic colony-stimulating factor priming does not influence survival in acute myeloid leukemia: a meta-analysis of randomized trials. *Leukemia*, 2009; 23 (4): 811-3
- 172 Taksin AL, Legrand O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, Bouabdallah R, Pautas C, Turlure P, Reman O, Gardin C, Varet B, de Botton S, Pousset F, Farhat H, Chevret S, Dombret H, Castaigne S. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*, 2007; 21 (1): 66-71
- 173 Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, Logan BR, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Mehta J, Pedersen T, Perez WS, Rowe JM, Wetzler M, Weisdorf DJ. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. *Blood*, 2007; 110 (1): 409-17
- 174 Tallman MS, Hakimian D, Shaw JM, Lissner GS, Russell EJ, Variakojis D. Granulocytic sarcoma is associated with the 8;21 translocation in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 1993; 11 (4): 690-7
- 175 Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, Marsh J, Milligan D, Goldstone A, Hunter A, Khwaja A, Chopra R, Littlewood T, Peniket A, Parker A, Jackson G, Hale G, Cook M, Russell N, Mackinnon S. Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *J Clin Oncol*, 2005; 23 (36): 9387-93
- 176 ten Cate B, Samplonius DF, Bijma T, de Leij LF, Helfrich W, Bremer E. The histone deacetylase inhibitor valproic acid potently augments gemtuzumab ozogamicin-induced apoptosis in acute myeloid leukemic cells. *Leukemia*, 2007; 21 (2): 248-52
- 177 Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, Ehninger G. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*, 2006; 107 (10): 4011-20
- 178 Thomas X, Raffoux E, Renneville A, Pautas C, de Botton S, de Revel T, Reman O, Terre C, Gardin C, Le Q, Philippe N, Cordonnier C, Bourhis J, Elhamri M, Hayette S, Parmentier C, Fenaux P, Castaigne S, Preudhomme C, Dombret H. Which AML Subsets Benefit from Leukemic Cell Priming during Chemotherapy? Long-Term Analysis of the ALFA-9802 GM-CSF Study *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), 2008; Nov: Abstract 765
- 179 Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, Casassus P, Le Prise PY, Tertian G, Desablens B, Henry-Amar M, Degos L. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol*, 1990; 8 (2): 272-9
- 180 Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, Fryns JP, Michaux JL, Sokal G. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature*, 1974; 251 (5474): 437-8
- 181 van der Holt B, Lowenberg B, Burnett AK, Knauf WU, Shepherd J, Piccaluga PP, Ossenkoppele GJ, Verhoef GE, Ferrant A, Crump M, Selleslag D, Theobald M, Fey MF, Vellenga E, Dugan M, Sonneveld P. The value of the MDR1 reversal agent PSC-833 in addition to daunorubicin and cytarabine in the treatment of elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia (AML), in relation to MDR1 status at diagnosis. *Blood*, 2005; 106 (8): 2646-54
- 182 Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res*, 2008; 106 (1): 121-37

- 183 Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*, 2009:
- 184 Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, Bijl MA, Sanders MA, Hagens W, Uitterlinden AG, Erpelinck CA, Delwel R, Lowenberg B, Valk PJ. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood*, 2005; 106 (12): 3747-54
- 185 Vey N, Bouabdallah R, Stoppa A, Faucher C, Lafage M, Chabannon C, Sainty D, Gastaut J, Maraninchi D, Blaise D. Autologous stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission: a 6-year follow-up study of 101 patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant*, 2004; 33 (2): 177-82
- 186 Visani G, Bernasconi P, Boni M, Castoldi GL, Ciolli S, Clavio M, Cox MC, Cuneo A, Del Poeta G, Dini D, Falzetti D, Fanin R, Gobbi M, Isidori A, Leoni F, Liso V, Malagola M, Martinelli G, Mecucci C, Piccaluga PP, Petti MC, Rondelli R, Russo D, Sessarego M, Specchia G, Testoni N, Torelli G, Mandelli F, Tura S. The prognostic value of cytogenetics is reinforced by the kind of induction/consolidation therapy in influencing the outcome of acute myeloid leukemia--analysis of 848 patients. *Leukemia*, 2001; 15 (6): 903-9
- 187 von Lindern M, Fornerod M, van Baal S, Jaegle M, de Wit T, Buijs A, Grosveld G. The translocation (6;9), associated with a specific subtype of acute myeloid leukemia, results in the fusion of two genes, *dek* and *can*, and the expression of a chimeric, leukemia-specific *dek-can* mRNA. *Mol Cell Biol*, 1992; 12 (4): 1687-97
- 188 Wald N, W B, Li C, Turner J, Harnois M. Leukemia associated with mongolism. *Lancet*, 1961; 1: 1228
- 189 Wandt H, Schakel U, Kroschinsky F, Prange-Krex G, Mohr B, Thiede C, Pascheberg U, Soucek S, Schaich M, Ehninger G. MLD according to the WHO classification in AML has no correlation with age and no independent prognostic relevance as analyzed in 1766 patients. *Blood*, 2008; 111 (4): 1855-61
- 190 Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Head DR, Kingsbury LL, Balcerzak SP, Bickers JN, Hynes HE, Welborn JL, Simon SR, Grever M. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, 1996; 88 (8): 2841-51
- 191 Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, Moorman AV, Burnett AK. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*, 2009:
- 192 Witz F, Sadoun A, Perrin MC, Berthou C, Briere J, Cahn JY, Lioure B, Witz B, Francois S, Desablens B, Pignon B, Le Prise PY, Audhuy B, Caillot D, Casassus P, Delain M, Christian B, Tellier Z, Polin V, Hurteloup P, Harousseau JL. A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood*, 1998; 91 (8): 2722-30
- 193 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 metaanalysis. *Cancer*, 2005; 103 (8): 1652-8

-
- 194 Yates JW, Wallace HJ, Jr., Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*, 1973; 57 (4): 485-8
- 195 Yunis JJ, Bloomfield CD, Ensrud K. All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med*, 1981; 305 (3): 135-9
- 196 Zhou L, Konopleva M, Andreeff M. HDAC Inhibition by SNDX-275 (Entinostat) Restores Expression of Silenced Leukemia-Associated Transcription Factors Nur77 and Nor1 and of Key Pro-Apoptotic Proteins In: *Blood*, editor. ASH (Annual Meeting Abstracts); 2008. p. Abstract 311.
- 197 Zittoun R, Cadiou M, Bayle C, Suci S, Solbu G, Hayat M. Prognostic value of cytologic parameters in acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 1984; 53 (7): 1526-32
- 198 Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*, 1995; 332 (4): 217-23

VU

NANCY, le 25 mai 2009

Le Président de Thèse

Professeur P. LEDERLIN

NANCY, le 25 mai 2009

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 28 mai 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La leucémie aiguë myéloïde est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes, dont l'incidence augmente avec l'âge. Le principal facteur pronostique est la cytogénétique des blastes au diagnostic, et sa caractérisation permet de guider les options thérapeutiques. De grandes avancées ont récemment été réalisées concernant les groupes de pronostic favorable et intermédiaire. En revanche, peu d'études ont été consacrées à l'impact de chacune des anomalies constituant le groupe de pronostic défavorable et ce surtout chez les sujets les plus âgés.

Il s'agit d'une étude rétrospective et transversale de 384 patients porteurs d'une LAM à cytogénétique défavorable traités dans quatre protocoles du GOELAMS entre 1996 et 2006 qui avaient inclus au total 1 447 sujets. Les 384 patients étaient répartis de façon identique entre les bras protocolaires, et les différentes hypothèses testées dans ces protocoles n'avaient pas d'incidence sur l'évolution. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques cliniques et évolutives des différentes anomalies constituant le groupe pronostique défavorable et d'évaluer la valeur pronostique d'une nouvelle entité appelée 'caryotype monosomique' dans notre cohorte.

Nous avons validé la valeur pronostique de la cytogénétique dans notre population, à la fois chez les sujets de moins de 60 ans et les sujets plus âgés. La description des différentes anomalies permet de mettre en évidence la fréquence et la valeur pronostique péjorative des anomalies des chromosomes 5 et 7, de celles des régions 3q21q26 et 11q23, ainsi que des translocations t(6;9) et t(9;22). Leur pronostic défavorable est augmenté en présence d'autres anomalies associées. Ce travail confirme également l'importance pronostique du concept de caryotype monosomique chez les sujets de moins de 60 ans, et valide son applicabilité à une population plus âgée.

Ces résultats ont des conséquences pratiques dans la prise en charge des patients présentant une LAM à cytogénétique défavorable, pouvant les orienter vers des traitements alternatifs nouveaux ou vers une approche allogénique.

TITRE EN ANGLAIS

**Clinical presentation and outcome of cytogenetic high-risk acute myeloid leukemia
- prognostic value of monosomal karyotype in a GOELAMS retrospective study -**

THESE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2009

MOTS CLES :

Leucémie aiguë myéloïde – Cytogénétique – Chimiothérapie – Sujets âgés

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex**
