

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BLIDA I

FACULTE DE MEDECINE DE BLIDA DEPARTEMENT DE MEDECINE



THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

Traitement Des Leucémies Aiguës Lymphoblastiques Bcr-Abl Négatives de l'adulte:

Application Et Evaluation Du Protocole GRAALL.

Dr LAMRAOUI BERSALI FATIMA Maitre Assistante en Hématologie, EHS ELCC Blida

Directeur de Thèse : Professeur Abad Mohand Tayeb.

Président du jury : Professeur AHMED NACER Redhouane.

Membres du jury : Professeur DJOUADI Khadidja.

Professeur MESLI Naima.

Professeur BRADAI Mohamed.

Soutenue le 17/02/2019

Sommaire

I. GENERALITES	1
I.1 Définition	1
I.2 Epidémiologie	1
I.3 Les étiologies :	2
I.3.1 Facteurs génétiques constitutionnels :	2
I.3.1.1 Anomalies chromosomiques constitutionnelles :	2
I.3.1.2 Déficits immunitaires :	2
I.3.2 Les facteurs acquis :	2
I.3.2.1 Les syndromes myéloprolifératifs :	2
I.3.2.2 Les syndromes myélodysplasiques :	3
I.3.2.3 L'hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN) :	3
I.3.2.4 Autres néoplasies et virus :	3
I.3.3 Les agents leucémogènes :	3
I.3.3.1 Les toxiques :	3
I.3.3.2 Les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II :	3
I.3.3.3 Les agents physiques :	3
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	4
II.1 L'hématopoïèse	4
II.2 Lymphopoïèse :	5
II.2.1 Lymphopoïèse B :	5
II.2.1.1 Classification des différents stades de la lymphopoïèse B précoce:	5
II.2.1.2 L'évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse :	5
II.2.1.3 La régulation de la différenciation lymphocytaire B :	6
II.2.2 La lymphopoïèse T	6
II.2.2.1 La régulation de la thymopoïèse :	7
II.3 La leucémogénèse:	8
III. DIAGNOSTIC DES LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES :	13
III.1 Diagnostic clinique :	13
III.2 Diagnostic biologique :	15
III.2.1 Hémogramme :	15
III.2.2 Myélogramme :	15
III.2.3 Etude immunophénotypique :	17
III.2.4 Etude Cytogénétique :	18
III.2.5 La biologie moléculaire :	20
III.2.6 Nouvelles technologies en cytogénétique (micropuces) :	23
III.3 Classification des LAL :	23
III.3.1 Classification FAB :	24

Sommaire

III.3.2	Classification EGIL :	25
III.3.3	Classification OMS :	28
III.4	Bilan d'extension :	29
III.4.1	Etude du liquide céphalorachidien (LCR):	29
III.4.2	Radiographie thoracique :	30
III.4.3	Echographie abdomino-pelvienne :	30
III.5	Bilan de retentissement et préthérapeutique:	30
IV.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	31
V.	TRAITEMENT :	32
V.1	Traitements symptomatique :	32
V.1.1	Apport transfusionnel :	32
V.1.2	Syndrome infectieux :	32
V.1.3	Complications métaboliques :	33
V.2	Traitement curatif :	33
☒	Une préphase de corticoïdes :	40
☒	La phase d'induction :	40
☒	La phase de consolidation :	40
☒	La phase l'intensification retardée :	40
☒	La phase d'entretien :	41
☒	La prophylaxie neuroméningée :	41
☒	La greffe de cellules souches hématopoïétiques :	42
V.3	Les essais thérapeutiques menés chez l'adulte :	42
V.3.1	L'essai thérapeutique GRAALL :	43
V.3.2	Les autres essais thérapeutiques :	57
V.3.2.1	L'essai international MRC UKALL XII/ECOG E2993 :	57
V.3.2.2	L'essai GIMEMA ALL 0288 :	59
V.3.2.3	L'essai du protocole FRALL 93 par l'équipe de l'Hôtel-Dieu:	60
V.3.2.4	L'essai du protocole DFCl au Princess Margaret Hospital Toronto :	62
V.3.2.5	L'expérience tunisienne :	64
V.4	Les facteurs pronostiques des LAL :	66
V.4.1	Facteurs pronostiques au diagnostic :	66
V.4.1.1	Facteurs liés au patient :	66
V.4.1.2	Facteurs liés à la maladie :	67
V.4.1.3	Facteurs après initiation du traitement :	72
V.5	Les rechutes :	74
V.6	Utilisation des molécules innovantes et des thérapies ciblées en première RC:	75
VI.	CONCLUSION :	80
VII.	LA PROBLEMATIQUE DU SUJET :	89

Sommaire

VIII.	OBJECTIF DE L'ETUDE :	89
VIII.1	Patients et méthodes :	89
VIII.2	Patients et critères d'inclusion :	89
VIII.2.1	Critères d'inclusion :	90
VIII.2.2	Critères d'exclusion :	90
VIII.3	Méthodes :	90
VIII.3.1	Les étapes diagnostiques :	90
VIII.3.1.1	L'examen clinique :	90
VIII.3.1.2	Bilan biologique de diagnostic :	90
VIII.3.1.3	Les examens complémentaires et d'extension :	91
VIII.4	Le traitement :	92
VIII.4.1	Traitement symptomatique :	92
VIII.4.2	Traitement spécifique :	92
VIII.4.3	Evaluation du traitement :	93
VIII.4.4	Evaluation de la toxicité :	94
VIII.4.5	Les paramètres d'évaluation :	94
VIII.5	L'analyse statistique :	94
IX.	RESULTATS :	95
IX.1	Données épidémiologiques :	95
IX.1.1	Répartition selon l'année de diagnostic:	95
IX.1.2	Répartition selon l'âge :	96
IX.1.3	Répartition selon le sexe :	97
IX.1.4	Répartition selon le sexe et l'âge :	98
IX.1.5	Répartition selon l'origine géographique :	99
IX.1.6	Répartition selon la profession :	101
IX.1.7	Les antécédents :	101
IX.2	Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic :	102
IX.2.1	Circonstances de découverte :	102
IX.2.2	Répartition des patients selon l'ECOG :	102
IX.2.3	Répartition des patients selon le syndrome hémorragique :	103
IX.2.4	Répartition des patients selon le syndrome tumoral :	104
IX.2.5	Répartition selon le syndrome infectieux :	105
IX.2.6	Etude cytologique du LCR :	105
IX.3	Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic :	105
IX.3.1	L'hémogramme :	105
IX.3.2	Répartition en fonction du sexe et du taux de GB :	107
IX.3.3	Répartition en fonction du taux de GB et les tranches d'âge :	108
IX.3.4	Le médullogramme:	108
IX.3.5	L'analyse cytogénétique par FISH :	108
IX.3.6	L'immunophénotypage :	109
IX.3.6.1	L'immunophénotypage en fonction du sexe :	110
IX.3.6.2	L'immunophénotypage en fonction de l'âge :	111

Sommaire

IX.3.6.3	Répartition selon l'immunophénotypage et le taux de GB :.....	112
IX.3.6.4	La recherche de l'expression des marqueurs myéloïdes :	113
IX.3.6.5	Récapitulatif des caractéristiques des patients en fonction de l'immunophénotypage :.....	114
IX.3.7	Le taux de LDH :	115
IX.3.8	Téléthorax :.....	115
IX.3.9	L'échographie abdomino-pelvienne :	115
IX.3.10	Le bilan biochimique :	115
IX.3.11	Bilan préthérapeutique :	116
IX.4	Prise en charge thérapeutique :.....	117
IX.4.1	La préphase : évaluation de la corticosensibilité:	117
IX.4.1.1	Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe :.....	118
IX.4.1.2	Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'âge :.....	119
IX.4.1.3	Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunophénotypage :	120
IX.4.1.4	Evaluation de la corticosensibilité en fonction du taux de GB :	121
IX.4.1.5	Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes :	122
IX.4.2	La cure d'induction : Evaluation de la chimiosensibilité :.....	123
IX.4.2.1	Evaluation de la chimiosensibilité en fonction du sexe :	124
IX.4.2.2	Evaluation de la chimiosensibilité en fonction des tranches d'âge :	125
IX.4.2.3	Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage :.....	126
IX.4.2.4	Evaluation de la chimiosensibilité des LAL B en fonction du taux de GB :.....	127
IX.4.2.5	Evaluation de la chimiosensibilité des LAL T en fonction du taux de GB :.....	127
IX.4.2.6	Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes :	129
IX.4.3	Evaluation de la cure d'induction :	130
IX.4.4	Répartition en fonction de la réponse au décours de la cure de rattrapage :.....	131
IX.4.4.1	Les facteurs prédictifs de la réponse :	132
IX.4.5	Consolidation N° 1 et 2:.....	138
IX.4.6	Intensification retradée :.....	138
IX.4.7	Consolidation N°3 :.....	138
IX.4.8	La radiothérapie de la base du crâne prophylactique :	138
IX.4.9	Le traitement d'entretien :	138
IX.4.10	Fin du traitement :	138
IX.4.11	Tableau récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse à la cure d'induction :	139
IX.5	La survie globale et les facteurs prédictifs de la survie :.....	140
IX.5.1	La survie globale en fonction de l'âge	142
IX.5.2	La survie globale en fonction du sexe :.....	143
IX.5.3	La survie globale en fonction de l'immunophénotypage :.....	144
IX.5.4	La survie globale en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes :.....	145
IX.5.5	La survie globale des LAL B en fonction du taux de GB :.....	146
IX.5.6	La survie globale des LAL T en fonction du taux de GB :.....	147
IX.5.7	La survie globale en fonction de la corticosensibilité:	148
IX.5.8	La survie globale en fonction de la chimiosensibilité :	149
IX.5.9	La survie globale en fonction de la réponse à la cure d'induction :	150
IX.5.10	La survie globale en fonction de la survenue d'une rechute :	151
IX.5.11	Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs pour la SG :.....	152
IX.6	La survie sans évènements et les facteurs prédictifs de survie :.....	153
IX.6.1	La survie sans évènements en fonction de l'âge :	154
IX.6.2	La survie sans évènements en fonction du sexe :	155
IX.6.3	La survie sans évènements en fonction de l'immunophénotypage :	156

Sommaire

IX.6.4	La survie sans évènements des LAL B en fonction du taux de GB :	157
IX.6.5	La survie sans évènements des LAL T en fonction du taux de GB:	158
IX.6.6	La survie sans évènements en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes :	159
IX.6.7	La survie sans évènements en fonction de la corticosensibilité :	160
IX.6.8	La survie sans évènements en fonction de la chimiosensibilité :	161
IX.6.9	Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs pour la SSE :	162
IX.7	Evaluation de la toxicité du protocole :	163
IX.8	Analyse des décès :	169
IX.8.1	Décès en induction :	169
IX.8.2	Décès en rechute :	170
IX.8.3	Décès en RC :	170
IX.9	Analyse des rechutes :	171
IX.10	Cas particulier des LAL B CD20 positives :	173
X.	DISCUSSION :	174
X.1	Comparaison des caractéristiques cliniques:	175
X.1.1	Caractéristiques épidémiologiques :	175
X.1.2	Les caractéristiques cliniques :	177
X.1.3	Les caractéristiques biologiques :	178
X.1.3.1	L'hémogramme :	178
X.1.3.2	L'immunophénotypage :	179
X.1.4	Evaluation du traitement :	181
X.1.4.1	Corticosensibilité :	181
X.1.4.2	Evaluation de l'induction :	182
X.1.4.3	Evaluation des survies :	184
X.1.5	La toxicité du protocole :	186
XI.	CONCLUSION :	189
XII.	RESUME :	191
XIII.	BIBLIOGRAPHIE :	192
	LISTE DES FIGURES	206
	LISTE DES TABLEAUX	208
	Annexes	211

Abréviations

Abréviations

ABL : Abelson Kinase

ADN : Acide DésoxyrubeNucléique

AI : Aspergillose invasive.

AJA : Adolescent ou jeune adulte

ARN : Acide RiboNucléique

BCR : Breack point Cluster Region

BFM: Berlin – Frankfurt – Münster.

BFU E: Burst Forming Unit Erythroid

BFU MK: Burst Forming Unit Megacaryocytes

BOM : Biopsie OstéoMédullaire

CALGB : Cancer and Leukemia Group B.

CALLA : Commun Acute Lymphoblastic Leukemia Antigen : Antigène Commun des Leucémies

CD : Cluster de Différentiation

CI : Candidose Invasive.

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CLP : Common Lymphoid Precursors

CMP : Common Myeloid Precursors

CMF : Cytométrie en Flux

CMV : CytoMégaloVirus

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

Del : délétion

DFCI : Dana Farber Cancer Institute.

DP : Double Positif.

E2A : E box binding protein 2A.

EBF1 : Early B Cell Factor 1

EBV : Epstein Bar Virus

ECBU: Etude Cytobactériologique des Urines.

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group.

EFS : Event Free Survival, survie sans événements

Abréviations

EGIL : European Group for Immunological Characterization of Leukemias: Groupe Européen de Caractérisation Immunologique des Leucémies

EMP : Erythroid Myeloid Precursors

ETP : Early Thymic Progenitor

ETV6: E Transforming specific Variant 6

FAB: Franco-Américano-Britannique.

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization : Hybridation In Situ en Fluorescence.

FRALLE : Groupe Français des LAL de l'enfant.

GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto.

GM : Granulocytaire/monocytaire

GMALL : German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia.

GMP : Granulocyte Myeloid Precursors

GOELAMS: Groupe Ouest-Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang.

GR : globules rouges.

GRAALL : Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Hbts: Habitants

HER2Neu : Huma Epidermal Growth Factor Receptor 2

HLA : Human Leucocyte Antigen

HOVON : Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group.

HOX: proto-oncogène.

HR : Haut Risque

HSC : Hematopoietic stem cell

HTLV1 : Human T-lymphotropic virus

iAMP21 : Amplification intrachromosomique du chromosome 21.

Ig : Immunoglobuline

IgH: chaînes Lourdes d'Immunoglobulines.

IgL: Chaînes Légères d'Immunoglobulines.

IKAROS: gene régulateur transcriptionnel.

IKZF1 : Ikaros Family Zinc Finger protein 1.

IL: Interleukine.

Abréviations

Inv : inversion

JAK: Janus Kinase.

JALSG : Japan Adult Leukemia Study Group

LA : Leucémie Aigue

LALA : Leucémie Aigue Lymphoblastique Adulte.

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aigue Myéloblastique

LCR : Liquide CéphaloRachidien

LCK : Thyrosine Kinase LCK.

LDH : Lactate Desydragenase

LF1: Lymphoid enhancer binding Factor 1;

LMC: Leucémie Myéloïde Chronique.

LMPP : Lymphoid primed Pluripotent Progenitors

LNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

LYL1: facteur de transcription.

MGG : May Grunwald Giesma

MLL : Mixed Lineage Leukemia

MPO : MyéloPerOxydase

MRD : Minimal Residual Disease : maladie résiduelle

MRC : Medical Research Council.

MYC: Proto-oncogène.

NGS : Next Generation Sequencing

NM: neurméningée

NK: Natural Killer.

NOTCH : gène nommé d'après l'encoche induite dans les ailes de drosophiles par son incapacitation

OS : Over Surviaval : survie globale

PAX5 : Paired box protein 5

PCR : Plymerase Chain Reaction

PIG-A : gène sentinelle Glycosyl-Phosphatidyl-Inositol.

PL : Ponction Lombaire

Abréviations

PRESS : Syndrome d'encéphalite postérieure réversible.

PTI : Purpura Thrombopénique Idiopathique.

Pts : patients

PU 1 : Purine Box Factor 1

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

RAS : Rat Sarcoma.

RC : Rémission Complète

RFS : Relapse Free Survival : survie sans progression

RQ-PCR : PCR quantitative en temps réel

SG : Survie Globale

SNC : Système Nerveux Central.

SP : Simple Positif.

SR : Risque Standard

SSE : Survie Sans Evènement.

SSR : Survie Sans Rechute

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription.

TAL 1 : T Acute Lymphoblastic Leukemia.

T-CAR : Cellule T avec un récepteur à l'antigène chimérique

TCR : récepteur T à l'antigène

TLX 1 : facteur de transcription.

TRM : Treatment Related Mortality.

TV : Thrombose Veineuse.

UKALL : United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia

VIH: Virus de l'immuodéficience humaine.

WHO : World Health Organisation : OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement Monsieur le Professeur ABAD MT, mon directeur de thèse : merci pour votre dévouement, pour vos précieux conseils scientifiques, pour votre rigueur modèle et pour votre confiance ; veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A Monsieur le Professeur Ahmed Nacer R : je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de ce travail ; veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de ma profonde gratitude.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury, Madame le Professeur Djouadi K, Madame le Professeur Mesli N et Monsieur le Professeur Bradai M, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de l'évaluer et de l'enrichir par leurs propositions.

Je tiens à exprimer à Mr Bradai ma profonde gratitude, votre compétence, votre enthousiasme et votre pertinence demeureront pour moi une référence.

Ce travail est loin d'être un travail solitaire, en effet, il n'aurait jamais pu être réalisé sans la collaboration de Madame le Professeur Oukid S et Madame le Professeur Taoussi S.

Mes remerciements s'étendent également à l'ensemble des médecins du service d'hématologie en particulier Dr KM Benlabiod et Dr N Rebab pour leur collaboration et leur soutien.

A mes parents, vous avez toujours été à mes côtés avec un amour et une patience sans faille ; difficile d'exprimer tout l'amour, l'admiration et la reconnaissance que j'ai pour vous.

A mon époux Yacine et mes enfants Nesrine et Wassim, de tout mon cœur je vous dis merci pour votre soutien et je vous exprime tout l'amour que j'ai pour vous.

A ma chère amie C. Safia, j'aurais tant souhaité t'avoir parmi nous ce jour là. Je te dédie ce travail.

I. Généralités

I.1 Définition

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale ou oligoclonale dans la moelle osseuse de précurseurs de cellules sanguines myéloïdes ou lymphoïdes bloquées à un stade précoce de leur différenciation (les blastes) et par une altération de l'hématopoïèse par étouffement des autres lignées, il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang et éventuellement dans d'autres organes.

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) :

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).
- Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).
- Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées, il s'agit des LA bi-phénotypiques.

Les LAL sont définies par un envahissement de la moelle osseuse par une population lymphoïde immature et monoclonale : les lymphoblastes. La transformation maligne d'un progéniteur lymphoïde produit une descendance de cellules lymphoïdes bloquées à un stade précoce de la différenciation cellulaire et incapables de maturation terminale, de plus ils possèdent une capacité de prolifération exacerbée. Les précurseurs concernés par la transformation maligne sont des précurseurs lymphoïdes B ou T.

I.2 Epidémiologie

Les LAL sont considérées comme la leucémie de l'enfant ; elles sont peu communes chez l'adulte chez qui elles représentent approximativement 15 à 20%. Leur fréquence augmente avec l'âge, un second pic de fréquence est observé au-delà de 60 ans. Sur le plan phénotypique, 15 à 20% des LAL de l'adulte sont des LAL T et 80 à 85% sont des LAL B.

L'incidence des LAL chez l'homme est de 1,6 /100 000 habitants/an et de 1/100 000 habitants/an chez la femme avec un sex ratio égal à 1,4.

En Europe, environ 10 000 nouveaux cas adultes sont diagnostiqués chaque année.

En France, l'incidence standardisée sur la population mondiale est de 1,9 pour 100 000 habitants par année chez l'homme et de 1,6 pour 100 000 hbts chez la femme soit un rapport homme/femme de 1,6. [1, 2, 3, 4, 5].

En Algérie, une enquête épidémiologique a été réalisée sur une période de 4 ans (janvier 2010 – décembre 2013), et rapporte une incidence annuelle qui passe de 0.37/100 000 habitants en 2010 à 0.47/100 000 habitants avec un sex ratio de 1,6. Selon l'âge, 53,4% sont âgés entre 20 et 39 ans. [6].

I.3 Les étiologies :

Les LAL sont des pathologies survenant le plus souvent de novo, leur étiologie demeure inconnue. Cependant un certain nombre de facteurs de risque ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque d'apparition d'une LA dans une faible proportion des cas alors que d'autres ne sont que suspectés ; ils sont souvent d'ordre génétiques constitutionnels ou acquis et parfois environnementaux. [1,2].

I.3.1 Facteurs génétiques constitutionnels :

Des facteurs génétiques constitutionnels associés peuvent favoriser le phénomène d'instabilité génétique et/ou affaiblir celui de la réparation des modifications accidentelles ou induites des acides nucléiques. Ce sont des maladies associées à une instabilité chromosomique comme :

I.3.1.1 Anomalies chromosomiques constitutionnelles :

- La trisomie 21 : la fréquence des LA est 20 fois supérieure à la normale, à noter qu'une trisomie 21 acquise peut se voir dans les LAL.
- Syndrome de Turner.
- Syndrome de Klinefelter.
- Syndrome de Bloom.
- Anémie de Fanconi.

I.3.1.2 Déficits immunitaires :

- Syndrome de Wiscott Aldrich.
- L'ataxie télangiectasie : favorise la survenue de LAL T avec anomalies chromosomiques impliquant le chromosome 14.

I.3.2 Les facteurs acquis :

I.3.2.1 Les syndromes myéloprolifératifs :

- Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) se transforment en LAM ou plus rarement en LAL.

Partie théorique

- La maladie de Vaquez a un taux de transformation en LA de 15 à 20%.
- La splénomégalie myéloïde présente un taux de transformation de 20%.
- La thrombocytémie essentielle présente un taux de transformation en LA très faible < 5%.

I.3.2.2 Les syndromes myélodysplasiques :

Dans l'anémie sidérolastique, les transformations en LA sont de l'ordre de 10 à 15%. Les leucémies myélo-monocytaires chroniques ont également un taux de transformation de 30% en LA.

I.3.2.3 L'hémoglobinurie nocturne paroxystique (HPN) :

Affection rare résultant d'une mutation clonale acquise du gène PIG-A. L'évolution peut se faire exceptionnellement vers une leucémie aigüe.

I.3.2.4 Autres néoplasies et virus :

D'autres pathologies, lymphomes, myélomes, carcinomes sont associés à une augmentation de la fréquence des LA. Cependant, la part respective de la maladie et des traitements reçus reste à préciser dans le processus de la leucémogénèse. Certains virus sont connus pour augmenter le risque de LA : EBV, HTLV1.

Le pronostic de ces leucémies aiguës secondaires est plus grave que celui des LA dites de novo.

I.3.3 Les agents leucémogènes :

I.3.3.1 Les toxiques :

Le benzène est une substance fortement leucémogène, son utilisation obéit à une réglementation stricte dans le cadre du travail. Si une LA se déclare parmi le personnel manipulant du benzène, celle-ci peut être déclarée comme une maladie professionnelle.

I.3.3.2 Les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II :

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines LA. Parmi ces traitements, deux familles de produits sont spécialement incriminés : les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II (Etoposide, téniposide, anthracyclines). Il semble que le risque de développer une LA persiste jusqu'à 10 ans après un traitement par chimiothérapie.

I.3.3.3 Les agents physiques :

Le rôle leucémogène des radiations ionisantes a clairement été démontré. Pour une dose reçue comprise entre 0.5 Gy et 9 Gy, le risque de leucémie est linéairement corrélé à la dose.

II. Physiopathologie

II.1 L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la formation et le renouvellement continu et régulés des cellules sanguines à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH).

Les CSH sont capables de s'auto renouveler et de se différencier en n'importe quelle cellule sanguine en fonction du type de stimulation qu'elles reçoivent.

L'hématopoïèse est constituée de deux principaux volets myélopoïèse et lymphopoïèse (figure 1):

La différenciation des CSH et leur prolifération sont des événements contrôlés par des éléments externes (cytokines) et par des éléments internes (les facteurs de transcription).

Les facteurs de croissance hématopoïétiques : sont des molécules essentielles pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules de l'hématopoïèse, ils reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques. [7, 8, 9]

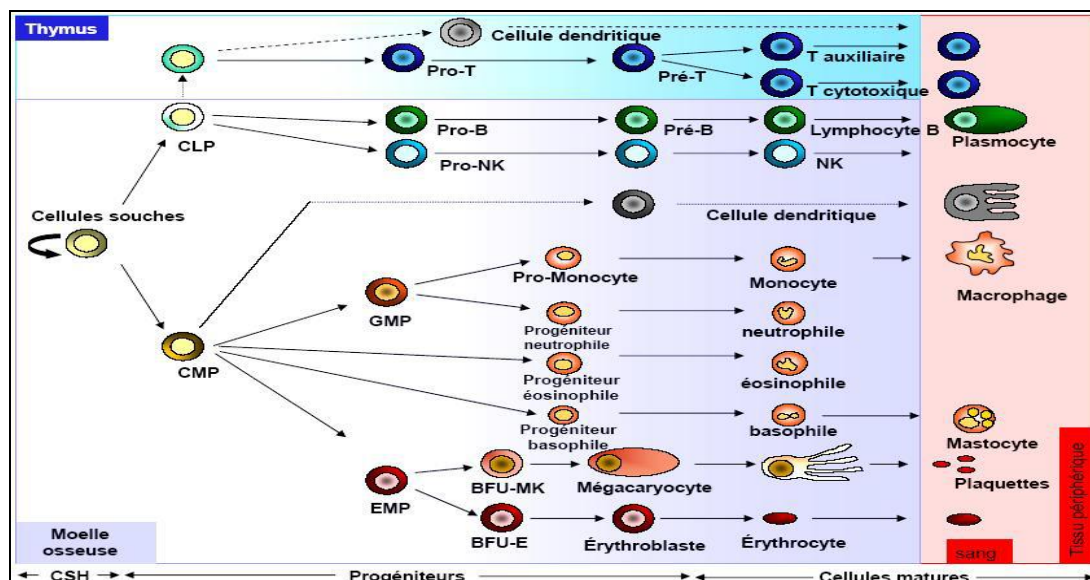


Figure 1 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique. [9]

II.2 Lymphopoïèse :

La lymphopoïèse est l'ensemble des étapes par lesquelles la cellule souche hématopoïétique pluripotente devient un lymphocyte mature B, T ou NK.

La phase principale de la différenciation lymphoïde se déroule dans la moelle osseuse pour la lignée B et dans le thymus pour la lignée T.

Au sein du micro environnement de ces organes lymphoïdes centraux, les progéniteurs lymphoïdes subissent un phénomène de différenciation irréversible, caractérisé par les réarrangements des gènes qui codent pour les chaînes des immunoglobulines (IgH) ou pour les chaînes du récepteur T (TCR), qui sont exprimées au niveau des membranes des lymphocytes B et T. [8, 9]

II.2.1 Lymphopoïèse B :

Les lymphocytes B prennent naissance dans la moelle osseuse à partir d'une CSH.

II.2.1.1 Classification des différents stades de la lymphopoïèse B précoce :

Avant de devenir des cellules matures capables de quitter la moelle osseuse, les lymphocytes B passent par différents stades de développement, caractérisés par :

- l'activation d'un programme génétique spécifique et l'extinction du précédent.
- l'expression de diverses molécules de surface et de facteurs de transcription.
- l'état de réarrangement des gènes IgH et IgL.
- l'expression du BCR.

Le lymphocyte pro-B : est le premier stade identifié. Il exprime des antigènes associés aux cellules souches, CD34 et CD117 (c-kit ; stem cell growth factor receptor).

Le lymphocyte pré-B : est la deuxième étape définie par l'apparition à la membrane d'un pré BCR.

Le lymphocyte B mature naïf : est le stade de différenciation suivant caractérisé par la co-expression membranaire des deux isotypes IgM et IgD.

II.2.1.2 L'évolution du phénotype B au cours de la lymphopoïèse :

Outre le BCR, plusieurs molécules caractéristiques de la lignée lymphocytaire B vont apparaître à la surface des cellules B au fur et à mesure de leur différenciation.

- L'antigène CD19 est le premier marqueur B détectable (stade pro-B). Son expression persiste tout au long de la différenciation et de la maturation des cellules B.
- L'antigène CD20 est exprimé sur toutes les cellules B excepté les lymphocytes pro-B.

Partie théorique

- L'antigène CD22 est exprimé dans le cytoplasme des cellules B dès les stades les plus précoces de différenciation (pro-B). Il apparaît à la surface cellulaire à la fin de la lymphopoïèse. Il intervient au cours de l'immunopoïèse dans la survie des cellules B et régule négativement le signal du BCR.
- L'antigène CD23 apparaît comme le CD21 au stade de cellules B matures.
- L'antigène CD40 est exprimé à la surface des cellules B dès le stade pré-B.
- L'antigène CD72 est un marqueur pan-B (exprimé sur toutes les cellules B). Il intervient comme régulateur négatif de la transduction du signal BCR lors de l'immunopoïèse.
- L'antigène CD81, bien qu'il ne soit pas spécifique de la lignée B, est exprimé sur tous les lymphocytes B depuis un stade très précoce. Il est associé à la surface cellulaire avec CD19 et CD21 dans le complexe de signalisation des cellules B.
- L'antigène CD10 (CALLA) est exprimé par les précurseurs B et les centrocytes, mais pas par les cellules B matures circulantes. Il s'agit d'une endopeptidase neutre mise en jeu dans la régulation de la maturation des lymphocytes B.
- Les molécules du HLA de classe II sont exprimées de façon constitutive par toutes les cellules B. Elles interviennent dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

II.2.1.3 La régulation de la différenciation lymphocytaire B :

➤ Rôle des cytokines et des récepteurs de cytokines :

Les premières étapes du développement sont strictement dépendantes du microenvironnement particulier apporté par les cellules stromales de la moelle osseuse qui régulent la croissance, la maturation et la survie des précurseurs par l'intermédiaire de facteurs solubles et de contacts avec les cellules en développement.

➤ Rôle des facteurs de transcription :

Au cours de la différenciation lymphocytaire, les facteurs de transcription sont impliqués dans la quiescence, la survie et la mort des progéniteurs B ainsi que dans les prises de décisions lors de l'engagement des cellules dans une lignée spécifique. Un certain nombre de ces facteurs de transcription apparaissent ainsi fondamentaux : Ikaros, E2A, EBF, PAX 5 et LF1. [10, 11, 12]

II.2.2 La lymphopoïèse T (Fig.2) :

La lignée lymphoïde T ne mature pas dans la moelle osseuse mais dans le thymus.

Le cortex thymique externe contient des prothymocytes qui expriment des antigènes non spécifiques CD7+ et CD5+ qui sont retrouvés tout au long de la différenciation de la lignée T. D'autres molécules sont également exprimées : CD38 (glycoprotéine d'adhésion) et CD71 (récepteur de la transferrine).

Au niveau du cortex profond, les thymocytes corticaux expriment le récepteur T ou TCR.

Partie théorique

La différenciation lymphocytaire thymique et la maturation se caractérisent à la fois par des marqueurs phénotypiques membranaires et cytoplasmiques bien définis ainsi que par les réarrangements des loci des TCRs qui s'effectuent dans un ordre précis lors de la maturation thymique : locus δ , locus γ et β et du locus α . Par conséquent, l'absence ou la présence de ces marqueurs phénotypiques ainsi que l'état de réarrangement des quatre loci des TCRs définissent les stades de maturation.

Les précurseurs d'origine médullaire n'expriment aucun marqueur T précoce tel que CD5, CD2 ou CD1a et ont un potentiel de différenciation T, B, NK et GM (lignées granulocytaires/monocytaires). Après leur entrée dans le thymus, ces précurseurs se différencient pour donner des cellules très immatures qui n'expriment ni le CD4 ni le CD8 ni le CD3 et ils sont dits triple négatifs ou double négatifs CD4 et CD8. Elles peuvent exprimer des marqueurs d'immaturité tels que le CD13, le CD33 ainsi que le CD34.

Cette catégorie immature de thymocytes CD34+ peut être scindée en deux sous-catégories selon le marqueur CD1a. Les thymocytes CD34+/CD1a-/CD38+ sont nommés ETP (Early T-Cell Precursors) qui possèdent un potentiel de différenciation T, dendritique et NK.

Les cellules CD34+/CD1a+, appelées pré-T, commencent à exprimer des marqueurs T précoces tels que le CD2 et le CD5 et perdent le potentiel de différenciation dendritique et NK pour ne conserver que la capacité de différenciation en cellules T. Ces thymocytes se définissent également en fonction de l'état des réarrangements des loci des TCRs.

II.2.2.1 La régulation de la thymopoïèse :

Le développement lymphoïde T est hautement régulé tout au long des différentes étapes qui se succèdent, chacune étant caractérisée par le gain et/ou la perte de marqueurs phénotypiques et la mise en place séquentielle des réarrangements des loci des TCRs.

Le rôle de NOTCH1 : la famille NOTCH comprend 4 récepteurs transmembranaires. Seul NOTCH1 possède un rôle primordial dans les phases précoces du développement T.

Le récepteur NOTCH1 est codé par le gène NOTCH1 localisé sur le chromosome 9.

La protéine Notch1 est un récepteur membranaire possédant trois parties distinctes : une partie extracellulaire, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire. Les ligands spécifiques de NOTCH1 appartiennent à deux familles : la famille Jagged et la famille Delta-Like. Dès qu'il ya une interaction entre les deux, il ya changement de la conformation de NOTCH qui devient dans sa portion proche de la membrane accessible à la γ lysécrtase. Cette dernière clive NOTCH en deux parties, dont une partie cytoplasmique qui entre dans le noyau et se comporte comme un facteur de transcription qui permet d'activer la différenciation des lymphocytes T.

Partie théorique

Le récepteur NOTCH1 possède plusieurs rôles, un rôle précoce dans l'orientation vers la lignée T, un rôle dans la progression de la maturation T, un autre dans la régulation du réarrangement des gènes du TCR β et enfin il régule la différenciation vers une cellule CD4 ou CD8. [8, 13, 14].

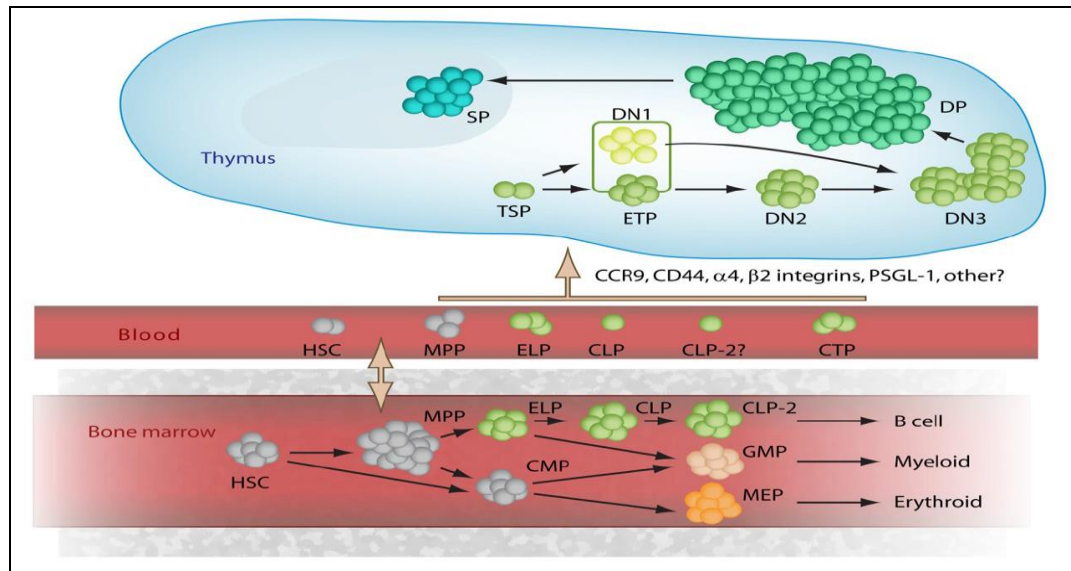


Figure 2: Lymphopoïèse T, communication entre les différents compartiments. [14]

II.3 La leucémogénèse (Figure.3):

Au cours de la leucémie aigüe, il y a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique. Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse.

La transformation cellulaire affecte toutes les fonctions cellulaires telles que la différenciation, la prolifération et la survie. Tous ces processus sont régulés à la base par des facteurs de transcription. Leur expression aberrante vient modifier les programmes génétiques causant la transformation cellulaire et le développement de cancer.

Ces évènements critiques dans l'initiation de la Leucémogénèse touchent des gènes codant des facteurs de transcription de l'hématopoïèse, des suppresseurs de tumeurs ou des tyrosines kinases et doivent être recherchés au diagnostic pour la stratification pronostique. Cependant, des évènements génétiques supplémentaires sont parfois nécessaires pour aboutir à la leucémie ou lui conférer un phénotype de résistance comme le BCR-ABL, IKZF1 ou PAX5.

Partie théorique

Le clonage moléculaire des remaniements chromosomiques récurrents a permis d'identifier de nombreuses altérations génétiques qui constituent des outils diagnostiques et de suivi thérapeutique maintenant pris en compte dans les nouveaux critères de classification des leucémies. [15]

Au niveau moléculaire, la cascade d'évènements conduisant à la transformation maligne comporte donc non seulement des étapes d'activation d'oncogènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire, mais aussi, des phénomènes de suppression de blocages cellulaires de sécurité exercés en permanence par l'environnement cellulaire ou par la cellule elle-même.

Il en résulte deux types de conséquences :

- Une activation transcriptionnelle d'un gène observée principalement dans les proliférations de type lymphoïde qui aboutit à la surexpression ou à l'expression ectopique d'un gène souvent normal.
- La création d'un gène chimérique par recombinaison entre deux gènes : expression d'une protéine de fusion.

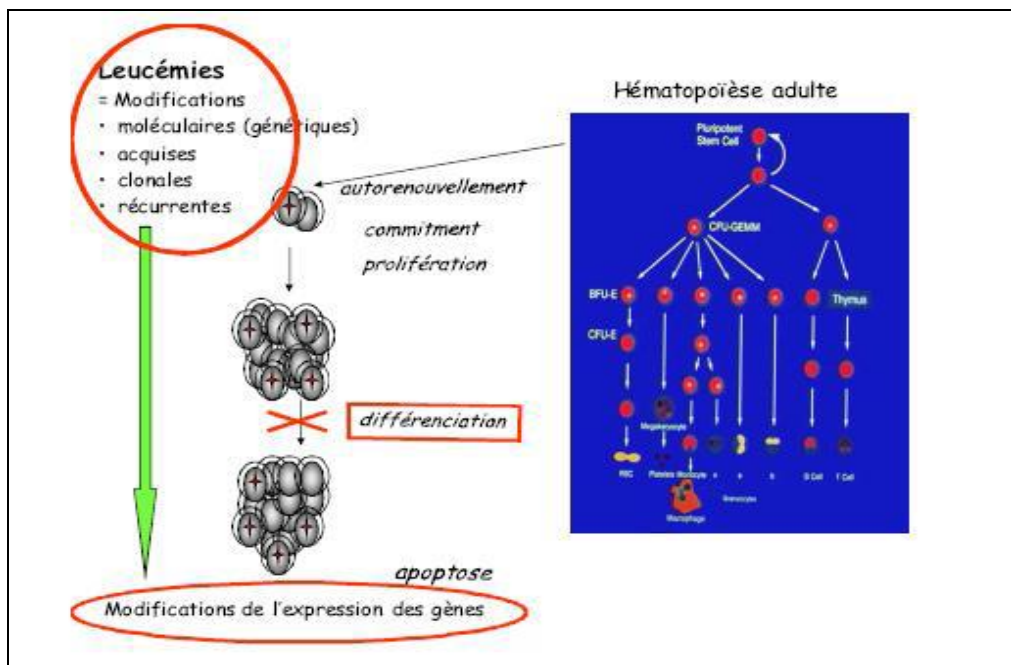


Figure 3 : Mécanisme de la Leucémogénèse. [16]

Partie théorique

L'introduction en cytogénétique des techniques de bandes chromosomiques au début des années 1970 a permis d'identifier précisément chaque chromosome et de caractériser des remaniements chromosomiques présents dans les cellules leucémiques.

Dans les leucémies humaines, 35% des cas ont un caryotype normal, alors que 65% présentent un remaniement chromosomique le plus souvent unique. Les principales voies de signalisation affectées sont JAK/STAT, RAS/Raf/MEK/ERK et PI3/Akt/Mtor.

Les translocations chromosomiques à l'origine des leucémies chez l'homme proviennent généralement d'un défaut dans le processus normal de réarrangement des immunoglobulines ou du récepteur des cellules T (TCR).

Les réarrangements des gènes d'immunoglobulines (BCR) et du récepteur T (TCR) qui surviennent physiologiquement au cours du développement lymphoïde B et T, prédisposent à la survenue de translocations par recombinaison illégitime. Ces translocations conduisent à l'expression aberrante d'oncogènes par un effet activateur de la transcription.

Pour les LAL T, jusqu'à il y a 10 ans, peu de choses étaient connues sur les anomalies cytogénétiques. Ce qui était le mieux connu ce sont les anomalies impliquant le TCR détectées chez 35% des patients. Les oncogènes surexprimés dans les LAL T (Tableau I) codent le plus souvent pour des facteurs de transcription ou pour des protéines associées à des complexes transcriptionnels comme les protéines LYL1, TAL1/SCL, LMO1 et LMO2, HOX11 et HOX11 L2.

Le gène MLL est impliqué dans un très grand nombre de réarrangements conduisant à la formation de protéines de fusion associées à des LAL. Citons aussi la surexpression de la tyrosine kinase LCK, de MYC et d'une forme tronquée et constitutivement active du récepteur NOTCH1.

Les translocations t(14,14) et t(X, 14) conduisent respectivement à la surexpression de TCL1 et de MTCP1 associées à des leucémies prolymphocytaires T, post thymiques.

En plus de l'expression ectopique de ces facteurs de transcription, de nombreuses autres lésions ont été identifiées incluant les mutations du FBXW7, l'inactivation du PTEN, la délétion du CDKN2A et l'activation du JAK1 et de la tyrosine kinase ABL. La mutation du JAK1 est retrouvée chez plus de 20% des patients âgés atteints de LAL ; récemment, la délétion d'une tyrosine phosphatase PTPN2 (régulateur négatif de la voie JAK/STAT et sa perte sensibilise les cellules T à la stimulation des cytokines) a été identifiée chez 6% des cas de LAL T. Il est actuellement difficile de savoir si la délétion du PTPN2 est un événement oncogénique indépendant ou si elle survient avec d'autres mutations des protéines de signalisation.

Partie théorique

Gènes affectés	Type d'anomalie	Remarques
NOTCH1	TCR/mutations	
TLX1	TCR	
TLX3	BCL11B/TCR	
HOXA	TCR/BCL11B	
TAL1/SCL,TAL2,LYL1	TCR/autres remaniements	TAL1/SCL : fonction importante dans les cellules souches hématopoïétiques
LMO1, LMO2	TCR/autres remaniements	LMO2 : fonction importante dans les cellules souches hématopoïétiques
MYB	TCR/autres remaniements	
CALM-AF10	Translocations-gène de fusion	
Fusions MLL	Translocations	
NUP218-ABL1	Épisome-gène de fusion	
PTEN	Mutations/délétions	Inactivation
FBW7	Mutations/délétions	Inactivation
PHF6	Mutations/délétions	Inactivation
LEF1	Mutations/délétions	Inactivation
PTPN2	Mutations/délétions	Inactivation
CDKN2A	Mutations/délétions	Inactivation

Tableau I : Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL T [17]

Pour les LAL B (Tableau II): d'une façon générale, elles sont associées à des mutations inactivatrices des gènes codant pour des facteurs de transcription impliqués dans le contrôle de la différenciation lymphoïde B normale.

Les translocations t(1,19) et t(17,19) associées aux LAL B, impliquent toutes les deux la protéine E2A.

Une partie des LAL B expriment la fusion BCR ABL 1. Celle-ci est en général associée à des anomalies inactivatrices du gène IKAROS. La délétion d'IKAROS semble constituer un facteur de mauvais pronostic.

Partie théorique

Gènes affectés	Type d'anomalie	Remarques
TEL-RUNX1	Translocations	RUNX1 participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
E2A-PBX1	Translocations	
Fusions MLL	Translocations	
BCR-ABL1	Translocation	
PAX5	Mutations/délétions/translocations	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
IKZF1/IKAROS	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
EBF1	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
FOXP1	Translocations	
LEF1	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
E2A	Mutations/délétions	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
CMYC	Translocations	
CEBPs	Translocations	
ID4	Translocations	Participe au contrôle de la différenciation lymphoïde B
CRLF2/TSLPR	Translocations/autres remaniements	Mutations activatrices, associées à des mutations des gènes de la famille JAK
CDNK2	Mutations/délétions	
RB1	Mutations/délétion	

Tableau II Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL B [17]

Deux notions peuvent être soulignées :

- D'une part, certaines mutations observées dans les leucémies humaines n'entraînent pas directement la transformation cellulaire, mais peuvent prédisposer à leur développement.
- D'autre part, un nombre important de mutations est observé dans chaque échantillon leucémique, mais il n'est pas établi que toutes participent de façon significative à la transformation cellulaire. Un des arguments en faveur du rôle actif d'une mutation donnée est sa récurrence dans les échantillons tumoraux. [15, 16, 17, 18,19, 20,21]

III. Diagnostic des leucémies aiguës lymphoblastiques :

III.1 Diagnostic clinique :

La symptomatologie clinique résulte de deux conséquences de la maladie : l'insuffisance médullaire et la prolifération des blastes. Il n'y a pas de signes caractéristiques. La présentation clinique est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave. [22, 23, 24,25]

Les circonstances de découverte sont variables, le mode d'installation des symptômes est souvent brutal avec:

- Une altération de l'état général.
- Un syndrome d'insuffisance médullaire quasi constant associant :
 - Un syndrome anémique.
 - Un syndrome hémorragique : souvent de topographie cutanéomuqueuse (un purpura pétéchial, ecchymotique) pouvant être associé à des hémorragies muqueuses. Les hémorragies viscérales ou cérébro-méningées sont rares en absence de CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée) et/ou de leucostase associée. L'existence de bulles hémorragiques endobuccales et/ou d'hémorragies au fond d'œil constituent des signes de gravité.
 - Un syndrome infectieux : lié à la neutropénie $< 500/\text{mm}^3$. Il s'agit souvent d'une angine ulcéro nécrotique résistante au traitement ou d'une fièvre en rapport avec une infection cliniquement documentée, bactériologiquement documentée ou d'une fièvre d'origine indéterminée. Il peut s'agir d'une infection localisée ou d'une septicémie avec signes de choc septique.
- Un syndrome tumoral lié à une infiltration tumorale tissulaire :
 - Atteintes tumorales lymphoïdes : fréquentes dans les LAL de la lignée T (adénopathies superficielles symétriques). Un gros médiastin peut entraîner un syndrome cave supérieur et une détresse respiratoire par compression. Un épanchement pleural peut s'y associer aggravant la détresse respiratoire. On peut observer une splénomégalie, une hépatomégalie et une néphromégalie.
 - Des douleurs osseuses : fréquentes, localisées aux membres inférieurs ou au niveau du bassin, du sternum et des côtes. Rarement, le tableau est aigu avec un tassement vertébral.
 - Atteintes tumorales non lymphoïdes :
- Les atteintes neuro-méningées sont rarement observées au diagnostic (5%) mais plutôt lors des phases évolutives (rechutes) ou tardives de la maladie. Elles sont responsables de paralysies des nerfs crâniens (nerf facial ou occulo-moteur), de troubles sensitifs de la houppe du menton (atteinte du V3, du noyau sensitif du nerf trijumeau ou du nerf mentonnier dans sa traversée mandibulaire), d'un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, somnolence, fond d'œil

Partie théorique

pathologique), un syndrome méningé ou des convulsions. Tout signe neurologique doit faire réaliser une exploration du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Toutes les LAL constituent des formes à risque d'atteinte méningée, mais encore plus les LAL hyperleucocytaires ($GB > 50\,000/mm^3$).

On rapproche des atteintes neuro-méningées, les atteintes ophtalmologiques avec infiltrat spécifique rétinien, du nerf optique ou de la chambre antérieure de l'œil.

- L'atteinte testiculaire initiale est rare 1 à 2%. Elle se traduit par un gros testicule ferme et indolore. L'asymétrie testiculaire est fréquente. Le diagnostic est affirmé par la cytoponction cytologique et/ou la biopsie.
- Les autres atteintes extra-hématologiques sont exceptionnelles : atteinte péricardique, infiltration myocardique, atteinte cutanée nodulaire dans les formes congénitales ou les formes T.
- Un syndrome d'hyperviscosité dans les hyperleucocytoses majeures dépassant $100\,000/mm^3$: ce tableau comporte une défaillance respiratoire aigüe avec œdème pulmonaire lésionnel avec hypoxie et aspect de pneumopathie alvéolo-interstitielle à la radiographie pulmonaire.

La leucostase cérébrale génère une anoxie cérébrale, des troubles de la conscience, convulsions, nystagmus, troubles sensoriels.

Les hyperleucocytoses majeures peuvent également être à l'origine de thromboses artériolaires ou micro emboliques ou de thromboses veineuses.

- Un syndrome de lyse tumorale : complication métabolique liée à la libération massive de produits de lyse cellulaire : il s'agit d'hyper uricémie et d'hyperphosphorémie. Ces signes sont fréquemment aggravés par le traitement d'induction qui doit être progressif dans les formes hyperleucocytaires $> 50\,000/mm^3$.

Les troubles métaboliques sont fréquemment associés à un syndrome de défibrination lié à la libération de facteurs cellulaires à activité procoagulante.

III.2 Diagnostic biologique :

L'existence de l'une de ces manifestations ou leur association conduit à la réalisation d'un hémogramme :

III.2.1 Hémogramme :

Il est toujours anormal et représente l'examen d'orientation majeur du diagnostic :

- Anémie presque constante, parfois sévère, normocytaire ou modérément macrocytaire, aregénérative.
- Thrombopénie très fréquente parfois sévère.
- Leucocytose, qui tient compte à la fois de la blastose sanguine et la neutropénie, est très variable en fonction du degré d'importance de ces deux paramètres, allant de la leucopénie à l'hyperleucocytose majeure ; la neutropénie ($<1500/\text{mm}^3$) est fréquente.
- Les blastes circulants peuvent représenter l'essentiel des leucocytes (formes hyperleucocytaires), mais sont parfois absents ou très rares (formes leucopéniques).

III.2.2 Myélogramme :

La ponction de moelle permet de réaliser un examen cytologique (myélogramme) et diverses techniques complémentaires. C'est l'examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants, il permet d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

L'étude morphologique : la moelle osseuse est le plus souvent richement cellulaire, pauvre en mégacaryocytes et contient par définition au moins 20% de cellules blastiques, l'infiltration blastique est souvent massive jusqu'à 100%.

La coloration au May- Grunwald- Giemsa (MGG) montre des cellules blastiques agranulaires de petite taille avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé (LAL1), les lymphoblastes peuvent avoir un aspect plus hétérogène avec présence de blastes de grande taille et nucléolés. Les lignées normales sont hypoplasiques ou absentes. Les blastes peuvent être de grande taille avec un cytoplasme basophile et vacuolé définissant la LAL de type Burkitt (LAL3).

En cas de myélofibrose intense, le myélogramme peut ne pas être contributif et le diagnostic est fait sur une biopsie ostéo-médullaire (BOM).

Plusieurs sous-types cytologiques ont été décrits par le groupe FAB mais sans corrélation significative avec le pronostic de cette pathologie. Cette classification avait identifié 3 sous types de LAL : LAL1 (Figure 4), LAL2 (Figure 5) et LAL3 (Figure 6).

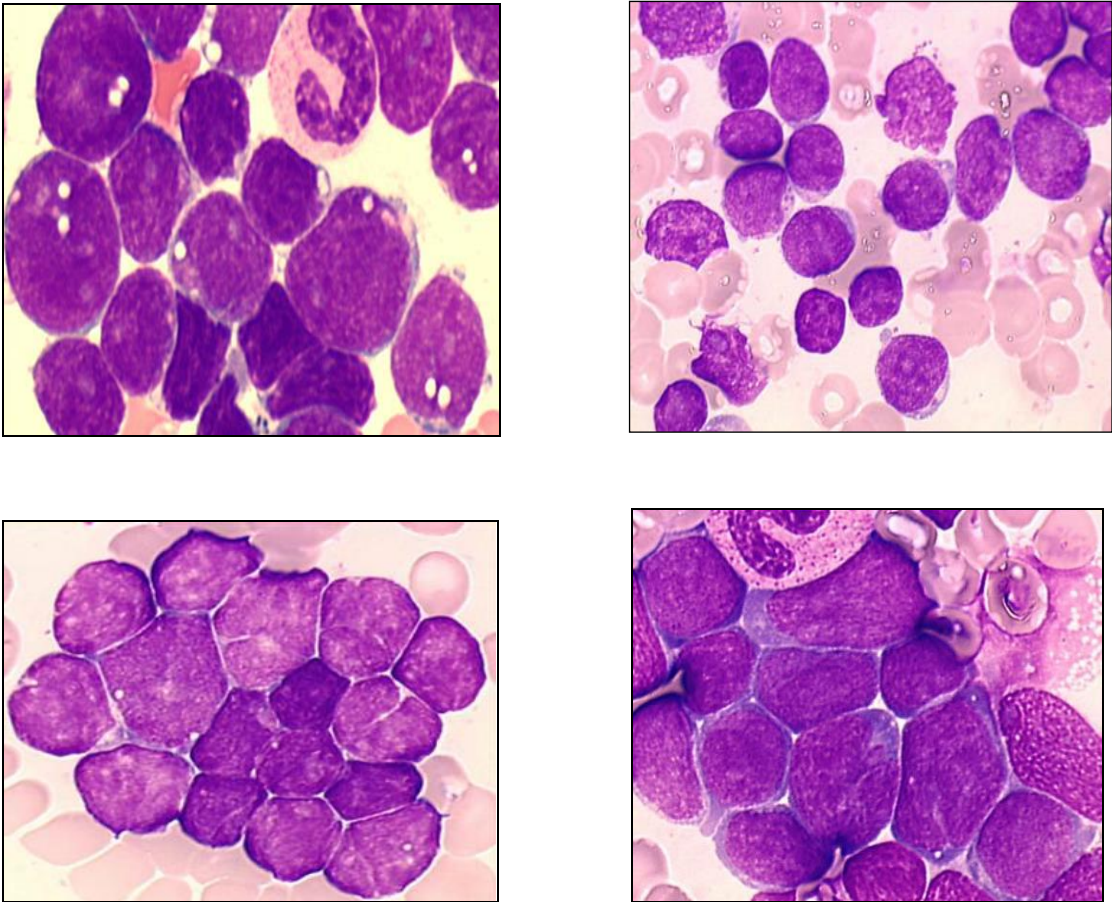


Figure 4: exemples de LAL1. [26]

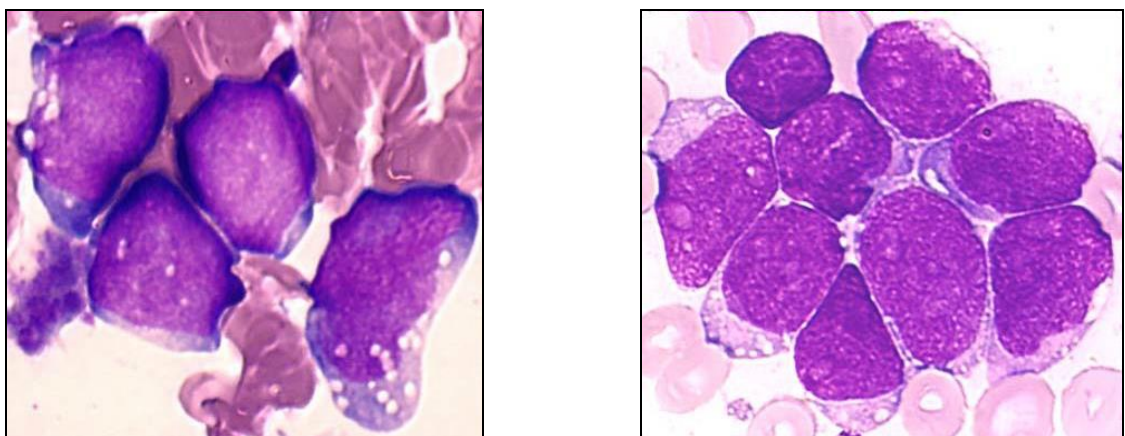


Figure 5: Exemples de LAL2. [26]

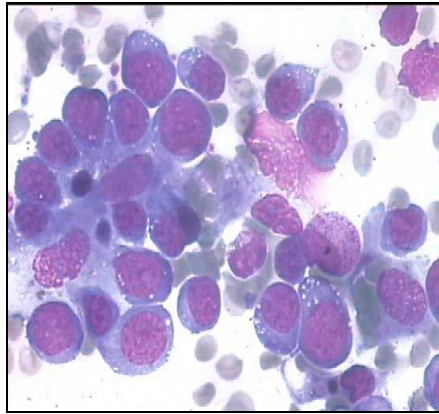


Figure 6 : exemple de LAL3. [23]

- Etude cytochimique : la réaction des peroxydases est importante car sa positivité permet d'exclure son appartenance à la lignée lymphoïde (Figure 7).

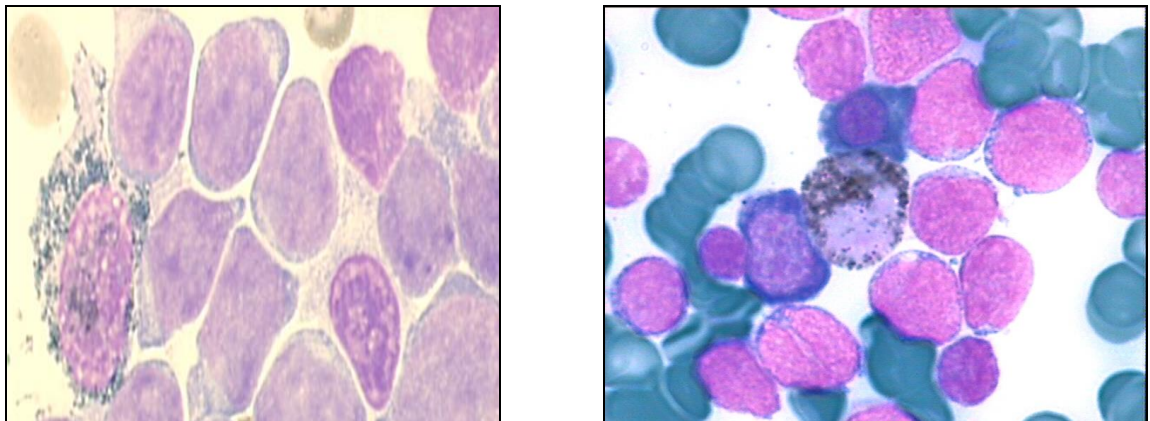


Figure 7 : Coloration cytochimique à la myéloperoxydase MPO [23]

III.2.3 Etude immunophénotypique :

C'est un complément indispensable au myélogramme, elle permet d'affirmer l'origine lymphoïde ou myéloïde des blastes ce qui n'est pas toujours évident avec les seuls examens cytologiques et cytochimiques.

Son principe repose sur la recherche, par cytométrie en flux (CMF), de l'expression de marqueurs de surface et intra cytoplasmiques révélés par des anticorps monoclonaux.

L'immunophénotypage permet donc d'établir le diagnostic formel de LAL, de déterminer la lignée B ou T impliquée et d'appliquer la sous classification selon le niveau de différenciation de la population leucémique (classification EGIL). Cette analyse a une valeur diagnostique et pronostique.

III.2.4 Etude Cytogénétique :

C'est l'étude de la structure et de l'organisation de la chromatine chromosomique, elle est essentielle pour établir le diagnostic, le pronostic et pour orienter la thérapie des hémopathies malignes notamment des LAL.

Plusieurs anomalies chromosomiques clonales et récurrentes sont retrouvées dans la majorité des cas des LAL (70% chez l'adulte). Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement.

Son rôle dans la prise en charge des patients adultes a largement été centré sur la présence du chromosome Philadelphie ; les autres anomalies chromosomiques récurrentes étant rares.

Dans certains cas, ces anomalies ont permis d'isoler de véritables entités clinico-biologiques avec une présentation, une évolution voire un traitement particulier. Dans ces cas, l'examen cytogénétique peut être considéré comme un examen du diagnostic positif.

La cytogénétique a également contribué à la mise au point des thérapies ciblées qui ont révolutionné le traitement de certaines hémopathies malignes.

La recherche de ces anomalies chromosomiques acquises au diagnostic se fait par des techniques de cytogénétique conventionnelle et moléculaire : le caryotype et l'hybridation in situ de sondes fluorescentes (FISH).

On distingue des anomalies de nombre et des anomalies de structures qui sont parfois associées.

➤ **Les anomalies de nombre (numériques) :** correspondent au gain ou à la perte de matériel pouvant affecter des gènes impliqués soit dans la prolifération soit dans la différenciation. Il n'existe pas d'anomalies récurrentes :

✓ Les hyperdiploïdies de 47 à 50 chromosomes représentent environ 15% des LAL de l'adulte ; les trisomies 8, 18, 19 et 21 sont les plus fréquentes de répartition équivalente dans les LAL B et LAL T, elles sont associées à un pronostic intermédiaire.

✓ Les hyperdiploïdies > 50 chromosomes (51 à 65 chromosomes): leur incidence est faible dans les LAL de l'adulte (7 à 9%), elles sont associées à un bon pronostic avec une survie à 3 ans de près de 59%. Le gain de matériel chromosomique apparaît être restreint à certains chromosomes 4, 6, 10, 14, 17, 18, 21 et X ; on trouve fréquemment quatre copies du chromosome 21.

Parmi les patients adultes atteints de LAL, 50% des hyperdiploïdies présentent des anomalies chromosomiques structurelles additionnelles dont l'association fréquente avec le chromosome Philadelphie et d'autres translocations récurrentes. Les formes hyperdiploïdes sont plutôt de phénotype pré pré B.

✓ Les Near tétraploïdies de 64 à 78 chromosomes sont des anomalies numériques très rares chez l'adulte, représentant environ 3%, on trouve fréquemment deux copies des chromosomes 3, 7, 15 et 17, cependant les chromosomes 1, 6, 8, 11, 18, 19, 21 et 22 sont en 3 copies ou 4.

Partie théorique

- ✓ La Near tétra ploïdie (82 à 94 chromosomes) est très rare, elle est plus fréquemment observée dans les LAL T que les LAL B.
- ✓ L'hypodiploïdie < 45 chromosomes: correspond à des caryotypes de 45 chromosomes ou moins, elle est rare < 8%, on distingue la Near haploïd de 24 à 31 chromosomes, la Low haploïd de 32 à 39 chromosomes et la Near diploïd de 44 à 45 chromosomes. Elle est associée en général à un mauvais pronostic. Les cas ayant 45 chromosomes représentent le plus grand groupe d'hypodiploïdie de pronostic intermédiaire, cependant il semble dépendre des autres anomalies chromosomiques associées notamment la monosomie 7.

➤ **Les anomalies de structure :**

- ✓ Les translocations réciproques : dues à des échanges de segments chromosomiques entre deux chromosomes.
- ✓ Les délétions (del) : résultent d'une cassure chromosomique avec perte du segment distal (del terminale) ou de deux cassures sur un même bras chromosomique avec perte du segment intercalaire (del intercalaire).
- ✓ L'inversion (inv) : due à deux cassures sur le même chromosome, suivie de recollement après inversion du segment intermédiaire.

Pour les LAL B, environ 40% présentent une des quatre translocations récurrentes historiques : t(9,22), les réarrangements du MLL dont la translocation la plus fréquente est la t(4,11), t(12,21) ETV6-RUNX1 (TEL-AML1) et t(1,19) E2A-PBX1. L'identification de ces aberrations moléculaires a été d'une importance capitale pour l'établissement d'un algorithme pronostique.

Le TEL-AML1 est retrouvé chez 2% seulement des LAL de l'adultes alors que la t (9, 22) est présente dans 25% environ.

Les réarrangements du MLL représentent l'anomalie la plus fréquente chez l'enfant de moins de 1 an mais seulement 2 à 5% chez l'adulte. Les différentes études ont noté l'association de cette anomalie avec l'âge (fréquence chez l'enfant), une hyperleucocytose, un phénotype CD10 négatif, CD19 positif. Enfin, les réarrangements E2A-PBX1 sont fortement associés aux LAL pré B qui expriment usuellement une immunoglobuline intracytoplasmique. Leur fréquence est identique chez l'enfant et l'adulte (environ 2 à 7%).

Pour les LAL T, jusqu'à il y a une décennie, peu de choses étaient connues de leur biologie; des anomalies cytogénétiques typiques ont été ensuite décrites. Les plus fréquentes impliquent les gènes du récepteur T codant pour la chaîne alpha (TCR A), la chaîne delta (TCR D) et la chaîne bêta (TCR B), le point de cassure en 14q11 exemple t(10,14) (q24, q11), t(11,14) (p13, q11) ou autres. La présence de la t(8,14) avec un point de cassure en q24, q11 dans la LAL T est associée à une forme tumorale lymphomateuse agressive.

III.2.5 La biologie moléculaire :

La biologie moléculaire est utilisée en routine aujourd'hui au diagnostic à la recherche de facteurs pronostiques et lors du suivi pour la détection de la maladie résiduelle (MRD).

La réaction en chaîne entraînée par une polymérase à ADN après transcription inverse (RT PCR) est une analyse ciblée, très sensible et spécifique (10^{-6}). Elle est utilisée pour détecter divers transcrits de fusion (correspondant à certaines anomalies cytogénétiques retrouvées avec le caryotype) ou d'anomalies moléculaires : réarrangements des chaînes lourdes des immunoglobulines (Ig) ou des réarrangements du TCR. Par ailleurs, la caractérisation moléculaire des LAL a fait l'objet de nombreux travaux dans le but d'identifier des cibles potentielles de traitement.

De multiples gènes associés à la différenciation des lymphocytes T et des réarrangements clonaux des récepteurs des cellules T sont exprimés dans 25 à 30% des cas de LAL de l'adulte. Cependant, 70 à 75% des patients expriment des marqueurs de la différenciation des lymphocytes B et les gènes d'Ig révèlent des modèles uniques de réarrangement clonal.

Des groupes d'études se sont intéressés à identifier les anomalies chromosomiques récurrentes chez les patients adultes atteints d'une LAL (Tableau III) afin d'évaluer d'abord leur fréquence et ensuite leur impact pronostique en suivant le modèle des LAL de l'enfant : [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39]

Auteurs	t(4,11)/MLL AF4	t(1,19)/E2A PBX1	Hypodiploïdie / near triploïdie	Caryotype complexe
Huguet et al (GRAALL 2003) [66]	9,5%	3,2%	2,6%	
Etude Goelams [104]	5%	3%		13%
Moorman et al (MRC/ECOG) [79]	7%	3%	4%	5%
Pullarkat et al (SWOG) [101]	4%	5%		
Mancini et al (GIMEMA) [29]	4,8%	0,8%	6,6%	
Storring et al (DFCI) [52]	12% (réarrangements MLL)	4%		13%

Tableau III : Fréquence des anomalies cytogénétiques et moléculaires selon les études.

Partie théorique

Bien que les translocations chromosomiques et les réarrangements moléculaires soient relativement rares dans les LAL T, ces évènements se produisent couramment dans les LAL B et reflètent des mécanismes de transformation distincts (Tableau IV) :

➤ **Marqueurs pronostiques détectés au diagnostic des LALB :**

- ✓ Protéine de fusion issue de la t(9,22).
- ✓ Délétion et/ou mutation d'IKZF1 : les anomalies d'IKAROS sont corrélées à un pronostic défavorable.
- ✓ Une mutation d'un gène JAK retrouvée dans plus de 10% des LALB de haut risque non BCR/ABL. 70% des LALB avec mutation de JAK ont une mutation délétion d'IKZF1 et 50 à 60% des patients ayant une mutation JAK ont également un réarrangement de CRFL2.
- ✓ CRFL2 : c'est un gène rarement impliqué (< 5%) dans les LAL B.
- ✓ Anomalies du gène PAX 5.
- ✓ Un profil d'expression génique similaire à celui des LAL BCR ABL 1 mais sans chromosome Ph dites BCR ABL like ou Ph like : il s'agit d'une nouvelle entité biologique regroupant en son sein de nombreuses altérations génétiques différentes. Leur fréquence est plus élevée chez l'adulte, pouvant atteindre 30% des LAL B dans certaines classes d'âge comme celle des jeunes adultes (21 – 39 ans). Ce sous- groupe de LAL B exprime un profil génique similaire à celui des LAL BCR-ABL, on note dans ces cas l'absence de réarrangements chromosomiques récurrents mais on observe des anomalies d'IKZF1 dans 40% des cas, anomalie du gène CRFL2, mutation du gène JAK et des anomalies de nombreux gènes de fusion impliquant notamment des tyrosines Kinases ainsi que des mutations d'ABL1 qui sont importantes à identifier car pouvant être des cibles thérapeutiques.
- ✓ Les LAL avec amplification du chromosome 21 (i AMP 21) : l'i AMP 21 est défini comme une entité cytogénétique distincte des LAL B en 2003 suite à un certain nombre de cas sporadiques publiés. Il s'agit d'un gain d'au moins 3 copies d'une partie du chromosome 21 incluant RUNX1. L'analyse par FISH et l'analyse génomique ont mis en évidence la complexité et la variabilité de ce chromosome qui comprend plusieurs régions de gain, d'amplification, d'inversion et de délétion. C'est une entité rare qui représente moins de 2% des LAL B de l'enfant et est associée à un âge élevé au diagnostic avec une médiane de 9 ans (2 à 30 ans) et à un mauvais pronostic. Cette anomalie est habituellement observée chez des patients ne présentant pas d'autres translocations chromosomiques récurrentes, cependant des anomalies génétiques secondaires peuvent s'associer telles que : gain des chromosomes X, 10 ou 14 ; une monosomie 7/del7 ; del 11q et del ETV6.

Partie théorique

➤ **Les marqueurs recherchés au diagnostic des LAL T :**

- ✓ L'activation constitutive de la voie de signalisation NOTCH1 : les mutations activatrices du NOTCH1 sont corrélées à une grande corticosensibilité et sont donc des LAL de bon pronostic.
- ✓ L'altération de gènes impliqués dans la signalisation cellulaire comme la détection de CDKN2A.
- ✓ La surexpression de facteurs de transcription oncogéniques comme TAL1-LMO1 et LMO2 forment également des complexes transcriptionnels avec TAL1. Les facteurs transcriptionnels de la famille HOX sont également impliqués : TLX1 et TLX3.
- ✓ Perte d'expression de facteurs de transcription anti-oncogéniques par délétion ou mutation inhibitrices : XT1, ETV6, RUNX1.

Communes aux LAL B et T	Fréquence chez l'adulte
Hyperdiploïdie >50 chromosomes	5-10 %
Hypodiploïdie <40 chromosomes ou Proche de la triploïdie autour de 69 chromosomes	2-4 %
t (v;11q23)/réarrangement MLL	10 %
Complexe >5 anomalies	2-4 %
Particulières aux LAL B	Fréquence chez l'adulte
t (9;22)/BCR-ABL1	25 %, augmente avec l'âge
t (1;19)/E2A-PBX1 ou t (17;19)/E2A-HLF	5 % <1 %
t (12;21)/ETV6-RUNX1(AML1)	1-3 %
Del (9p)/MTS1 (p16)	3 %
t (8;14) ou t (2;8) ou t (8;22)/cMYC-Ig	2 %
Particulières aux LAL T	Fréquence chez l'adulte
t (10;14), t (7;10) / TLX1 (HOX11)-TCR	10-20 %
t (1;14), del (1p)/SIL-TAL1	25-30 %
T (5;14)/TLX3 (HOX11L2)- TCR	10-15 %
T (10;11)/CALM-AF10	10 %
inv(7)/t (7;7)/HOX A-TCR	20 %
Amplification NUP214-ABL1	5 %

Tableau IV : Les différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires selon le type immunologique de la LAL et leur fréquence chez l'adulte. [39]

III.2.6 Nouvelles technologies en cytogénétique (micropuces) :

Les micropuces permettent la détection des anomalies déséquilibrées : gains (amplifications, duplications, translocations déséquilibrées) et les pertes (délétions, translocations déséquilibrées) de matériel génétique. Actuellement, il existe deux types de micropuces : l'hybridation génomique comparative sur micropuces (aCGH) et les polymorphismes d'un seul nucléotide sur micropuces (aSNP).

L'avantage majeur des micropuces, comparativement aux autres outils cytogénétiques, est leur très grande résolution permettant d'augmenter le taux de détection des anomalies génomiques.

Plusieurs auteurs ont soulevé la pertinence d'utiliser les micropuces comme test génétique de routine en hématologie clinique, particulièrement pour les cas où l'analyse du caryotype n'a pas permis de détecter d'anomalies. Cependant, les micropuces ne doivent pas être utilisées comme outil diagnostique unique, mais plutôt en complémentarité avec le caryotype, la technique FISH interphasique, la RT-PCR et l'index d'ADN.

Le séquençage de nouvelle génération (NGS) représente un véritable saut technologique qui permet de caractériser en simultané de très nombreuses altérations génétiques et de détecter des mutations avec une grande sensibilité ; le NGS est très utile pour la prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique des patients.

Le développement de ces technologies performantes a rendu possible l'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires spécifiques de pathologies suggérant la nécessité de créer de nouvelles entités (classification OMS 2016).

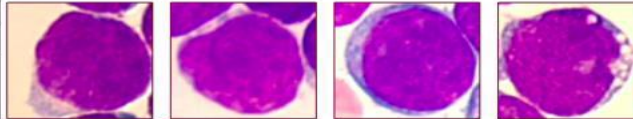
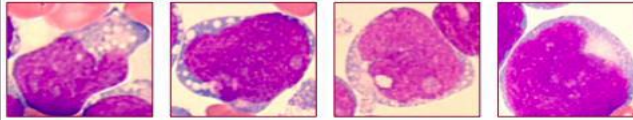
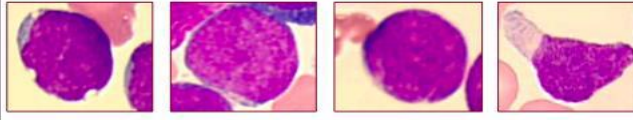
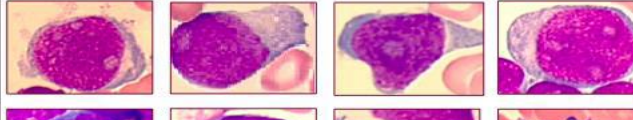
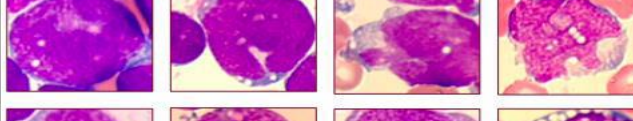

Son application dans les LAL a permis d'identifier de nouvelles altérations géniques, notamment dans les LAL T ; une fréquence importante de mutations a été retrouvée pour le gène PHF6 qui serait un nouveau gène suppresseur de tumeur lié au chromosome X ; par ailleurs, les LAL ETP sont caractérisées par les mutations de gènes impliqués dans trois grandes voies : la voie de signalisation de RAS et des récepteurs de cytokines, le développement hématopoïétique et les modifications des histones. [36,39, 40, 41]

III.3 Classification des LAL :

Les LAL représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des profils cytologiques, phénotypiques et génétiques divers. Le développement des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire a rendu la classification FAB dépassée. La classification actuelle, acceptée de tous, est celle de l'OMS qui a inclu des critères pronostiques de certaines anomalies génétiques [42, 43, 44].

III.3.1 Classification FAB : (Figure 8)

En 1976, un groupe d'experts Français, Américains et Anglais a établi une classification pour les LAL basée sur les aspects morphologiques des cellules blastiques observées au microscope optique après coloration de routine (MGG). Cette analyse cytologique est couplée à une analyse cytochimique. On distingue trois types de LAL en fonction du score calculé relatif aux critères morphologiques (d'après Bennet et al 1976): LAL1 (score 0 à 2) représente 80% des LAL et est la forme prépondérante chez l'enfant, LAL2 (score -1 à -4) se voit dans 14% des cas et prédomine chez l'adulte et LAL3 de type Burkitt ne représente que 1 à 2% des LAL aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. La classification FAB est basée sur l'analyse morphologique des leucoblastes (aspect du noyau et des nucléoles, rapport nucléocytoplasmique, basophilie du cytoplasme et de la présence de vacuoles cytoplasmiques). Bien qu'elle apporte des critères pour établir le diagnostic des LA, sa faiblesse est qu'elle est peu ou pas informative sur la valeur pronostique de chacune des entités.

Critères	Score		
	positif	négatif	
Rapport nucléo-cytoplasmique élevé* dans 75% au moins des cellules	+1		
Rapport nucléo-cytoplasmique bas dans 25% au moins des cellules		-1	
Nucléole : 0 à 1 (petite taille) dans au moins 75% des cellules	+1		
Nucléole : multiple ou unique proéminent dans 25% au moins des cellules		-1	
Irrégularité du profil nucléaire dans 25% au moins des cellules		-1	
Cellules de grande taille** dans plus de 50% des cellules		-1	
* cytoplasme occupant moins de 20% de la surface cellulaire ** 2 fois la taille d'un petit lymphocyte			

Score 0 à 2 : L1 Score -1 à -4 : L2

Figure 8 Les aspects morphologiques des lymphoblastes selon la classification FAB. [23].

III.3.2 Classification EGIL :

En 1995, l'EGIL met en place un système de classification des LAL selon leurs marqueurs de surface ce qui permet à la fois de distinguer le caractère B ou T de la LAL et de définir un stade de maturation codé de I à IV. Au sein de ces groupes sont individualisés les cas dont les blastes coexpriment un marqueur myéloïde (LAL My +).

La stratégie d'immunophénotypage :

- La lignée en cause : les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra cytoplasmique de CD79a pour la lignée B et le CD3 pour la lignée T. Il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée (les scores doivent être < 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire).
- Le stade de maturation : les marqueurs les plus importants à rechercher sont ceux qui doivent être négatifs. Si leur négativité n'est pas démontrée, la leucémie est inclassable.
- Identifier une leucémie aigue biphénotypique : existence d'une infidélité de lignée : le score doit être > 2 pour deux lignées.

LAL de la lignée B (Tableau V):

Les marqueurs les plus importants pour le diagnostic positif, le diagnostic différentiel et pour la classification sont le CD19, CD20, CD22, CD24 et le CD 79a.

Les lymphoblastes B sont généralement positifs pour le CD19, CD79a intracytoplasmique et le CD22. Une présence commune de ces marqueurs ou une forte positivité sont évocateurs d'un lignage B. Les lymphoblastes peuvent aussi être positifs pour le CD10, CD22, CD24, PAX5 et TdT dans la plupart des cas alors que le CD34 et le CD20 sont d'expression variable. Dans certains cas, le CD45 peut être absent. Il est possible d'observer des marqueurs myéloïdes, comme le CD13 et/ou CD33 ainsi que le CD34 (antigène de la cellule souche) en particulier dans les LAL chromosome Philadelphie positive, mais avec la négativité du marqueur myéloïde spécifique CD117 qui doit être utilisé pour différencier d'avantage entre les LAL avec marqueurs myéloïdes et les rares cas de LAM avec MPO négative. Ainsi, la présence de ces marqueurs myéloïdes n'exclut pas le diagnostic d'une LAL B pouvant également être associée aux LAL proB avec t(4,11)/réarrangement du MLL.

L'expression de la MPO par marquage intracytoplasmique (IC) dans les blastes leucémiques exclut les LAL B et oriente vers une LAL biphénotypique ou une LAM avec co-expression de marqueurs B.

La présence de 2 ou de ces 3 marqueurs précoces de la lignée B : CD19, CD 22 (membranaires et IC) et le CD79a sans autres marqueurs de différenciation définit les LAL proB ou le type B I d'EGIL.

La présence du CD10 (CALLA) définit les LAL communes ou le type B II d'EGIL.

LAL B-III ou pré-B exprime une chaîne μ intra cytoplasmique.

LAL-IV ou LAL B mature : exprime une chaîne légère kappa ou lambda de surface.

Partie théorique

Parmi les autres marqueurs des cellules B, le CD24 est souvent positif dans les LAL B I et B II ; le CD20 et le CD22 de surface sont positifs de façon variable au-delà du stade B I.

L'expression de la TdT (la TdT est une DNA polymérase) est généralement perdue dans les LAL matures B IV.

Usuellement, les marqueurs des cellules T ne sont pas exprimés par les LAL B, cependant il existe un sous groupe de LAL B CD19 positif, CD2 positif.

	CD19+ et/ou CD79a+ et/ou CD22+	CD10	Chaines μ intracytoplasmique	Ig de surface Kappa ou Lambda
LAL B I : Pro B	+	-	-	-
LAL B II : Commune	+	+	-	-
LAL B III : Pré B	+	+	+	-
LAL B IV : Mature	+	+	+	+

Tableau V : Classification immunologique des LAL B selon le groupe EGIL. [3]

LAL de la lignée T (Tableau VI):

Les marqueurs des cellules T sont le CD1a, CD2, CD3 (de surface et intracytoplasmique), CD4, CD5, CD7 et CD8. Les CD2, CD5 et CD7 sont les marqueurs des cellules T les plus immatures mais aucun d'entre eux n'est absolument spécifique de la lignée ; ainsi le diagnostic des LAL T repose sur la mise en évidence du CD 3 intracytoplasmique ou de surface.

Le Groupe Européen EGIL propose une classification en fonction des stades de différenciation thymique :

Les LAL T I (pro T) ou II (pré T) correspondent aux phénotypes les plus immatures avec l'expression d'antigènes de la lignée T précoces comme le CD2, CD5 ou CD7 (entités rares).

En revanche, la classe T III (T corticale) est la plus fréquente avec acquisition du CD1a et éventuellement du CD3 de surface, ainsi que la co-expression du marqueur CD4 et CD8.

Les LAL T de phénotype mature (T IV) où le CD1a a disparu alors que le CD3 est positif en surface sont un peu moins fréquentes. Dans ce dernier groupe, les lymphoblastes sont simple positifs CD4 ou CD8 et expriment un récepteur T à l'antigène (TCR).

Partie théorique

Dans les LAL T, l'expression du CD10 est commune (25%) mais non spécifique.

Le CD34 et les marqueurs myéloïdes CD13 et/ou CD33 peuvent également être exprimés.

Enfin, une nouvelle entité a été récemment décrite appelée ETP-ALL (Early T Precursor) qui présente les caractéristiques immunophénotypiques avec l'absence d'expression du CD1a et CD8, une expression faible du CD5 et l'expression d'au moins un marqueur myéloïde et/ou des cellules souches.

Les LAL T de l'adulte (>20 ans) présentent un stade d'arrêt de maturation nettement plus immature que les LAL T de l'enfant. Les LAL T des adolescents et de l'adulte jeune (11 – 20 ans) présentent des stades d'arrêt de maturation intermédiaire. L'involution thymique est à l'origine de l'incidence croissante des formes immatures en fonction de l'âge.

	Cy CD3	CD7	CD5	CD2	CD1a	s CD3	CD34
LAL T I : ProT	+	+	-	-	-	-	+/-
LAL T II : PréT	+	+	+	+	-	-	+/-
LAL T III : Corticale	+	+	+/-	+/-	+	+/-	-
LAL T IV : Mature	+	+	+/-	+	-	+	-

Tableau VI: Classification immunologique des LAL T selon le groupe EGIL [3].

Il existe un score pour pouvoir les classer (Tableau VII), il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour confirmer l'appartenance des blastes à cette lignée, les scores doivent être ≤ 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire.

	Lignée B	Lignée T
2 points	CD79, CD22	CD3, TCR
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10
0.5 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a

Tableau VII: Détermination du score de l'EGIL: valeur en points attribuée à chaque marqueur pour les lignées B et T. [3]

III.3.3 Classification OMS :

En 2001, l'OMS a revu les classifications précédentes et a publié une classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes en intégrant des données cytogénétiques et de biologie moléculaire aux caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, cytochimiques et cliniques des hémopathies et ceci dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.

En 2008, l'OMS rapporte plusieurs entités spécifiques chez les patients présentant une LAL B définies par l'existence d'anomalies chromosomiques associées notamment avec des caractéristiques phénotypiques et pronostiques, contrairement aux LALT, pour lesquelles malgré la diversité des anomalies cytogénétiques, l'absence d'influence clinico-biologique prouvée a amené l'OMS à ne pas les subdiviser. Le terme leucémie ou lymphome peut être employé indifféremment selon la présentation initiale de la maladie mais dans les deux situations le même type de blastes est en cause.

En 2016, l'OMS a inclus les LA indifférenciées dépourvues d'antigènes spécifiques de lignée et les LA de phénotype mixte.

Leucémies aiguës/lymphomes lymphoblastiques B :

- Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B sans autre spécification.
- Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(9,22) (q34, q11.2) ; BCR-ABL 1.
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(v, 11q23) ; MLL (maintenant KMT2A) réarrangé.
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(12,21) (p13, q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1).
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie.
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie.
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(5,14) (q31, q32) ; IL3-IGH.
- ✓ Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec t(1,19) (q23,p13.3) ; TCF3-PBX1.
- ✓ Entité provisoire : Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1 – like.
- ✓ Entité provisoire : Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec i AMP 21.

Leucémies aiguës/lymphomes lymphoblastiques T : une catégorie unique et deux entités provisoires :

- Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique à précurseurs T précoces (early T).

➤ Leucémie aigue/lymphome lymphoblastique à cellules NK.

III.4 Bilan d'extension :

Au diagnostic un bilan d'extension est réalisé comportant [45]:

III.4.1 Etude du liquide céphalorachidien (LCR):

Permet de rechercher la présence de cellules blastiques au niveau du LCR (Figure 9), témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic, elle permet aussi de faire l'injection intrathécale de cytostatiques. Elle est systématique dans les LAL même en absence de signes d'appel.

Il est conseillé d'effectuer la ponction lombaire (PL) après disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules blastiques circulantes.

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique) et de la glycorachie.

L'incidence de l'atteinte neuro-méningée des LAL rapportée a été estimée à 7% au diagnostic et à 15% lors de la première rechute. Cette incidence est plus élevée dans les LAL T que dans les LAL B, ce qui pourrait être expliqué par un tropisme plus élevé des blastes de la lignée T pour l'infiltration des tissus et la prolifération combinée à l'hyperleucocytose.

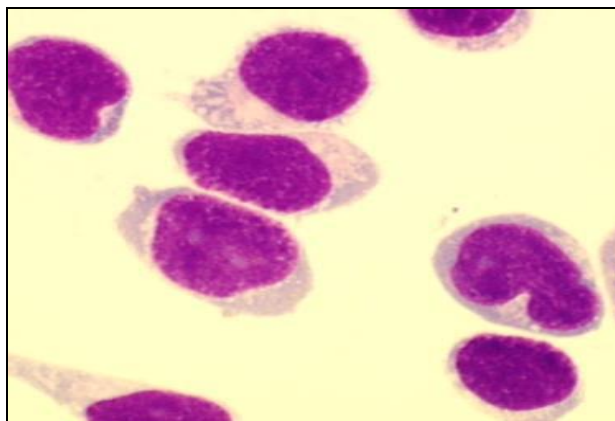


Figure 9: Exemple d'envahissement neuro-méningé par des lymphoblastes. [26

III.4.2 Radiographie thoracique :

Cet examen est obligatoire pour déceler un élargissement médiastinal, présent chez 70% des patients atteints d'une LAL T, des signes de leucostase en cas de forte hyperleucocytose ou des images évoquant une infection.

III.4.3 Echographie abdomino-pelvienne :

A la recherche d'adénopathies profondes, d'épanchements intra-abdominaux ou pour confirmer la présence d'une hépato-splénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique.

III.5 Bilan de retentissement et préthérapeutique:

- Evaluation de la fonction rénale et hépatique : une perturbation du bilan hépatique (cytolyse et/ou choléstase) signe souvent une localisation spécifique.
- Bilan biochimique recherchant des stigmates de syndrome de lyse cellulaire : hyperuricémie, hyperphosphatémie, hyperkaliémie, hypocalcémie aboutissant à une insuffisance rénale.
L'élévation du taux de LDH est proportionnelle au syndrome de lyse. L'ensemble de ces phénomènes est accru lors de la mise en route de la chimiothérapie.
- Un bilan d'hémostase : doit être réalisé de façon systématique afin de dépister une CIVD : il comporte un temps de Quick, un TCA (dosage des cofacteurs II, V, VII, X), dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et des produits de dégradation de la fibrine. La CIVD augmente le risque hémorragique lié à la thrombopénie, en particulier lors de la mise en route de la chimiothérapie.
- Sérologies virales : VIH, hépatites B et C, CMV.
- Evaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche, pour anticiper la toxicité des anthracyclines, par électrocardiographie ou scintigraphie cardiaque.
- Groupe sanguin avec phénotype érythrocytaire étendu.
- Chez la femme, il faut prévoir l'ablation d'un éventuel stérilet, un dosage des β HCG et envisager un traitement anovulatoire pendant toute la durée de la chimiothérapie.
- Chez l'homme on propose une conservation du sperme chaque fois que cela est possible.
- La mise en place d'un cathéter central à émergence cutanée est préférée à celle d'une chambre implantable, souvent réalisée au décours d'une transfusion de culots plaquettaires, sauf dans le cas d'une CIVD ou d'une hyperleucocytose majeure où elle peut être différée.
- Groupe HLA (10 allèles) : chez les patients, candidats à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques si possible au diagnostic initial sinon après l'obtention de la rémission hématologique, et chez tous les membres de la fratrie.

IV. Diagnostic différentiel :

Il ne se pose que rarement, surtout à la phase clinique où la pratique du myélogramme permet de trancher rapidement.

- ✓ Devant des douleurs osseuses on peut discuter :
- L'ostéomyélite : une urgence thérapeutique qui doit être écartée en premier lieu.
- RAA : devant un tableau de fièvre, douleurs osseuses avec des antécédents d'angines à répétition.
- Métastases médullaires des tumeurs malignes en général reconnaissables histologiquement (neuroblastome en particulier).
- ✓ Lorsque le tableau associe au premier plan un syndrome tumoral : adénopathies, splénomégalie avec asthénie et fièvre, il faut discuter les infections virales type mononucléose infectieuse (Epstein Barr Virus) ou CMV et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale ; le frottis sanguin éliminera le syndrome mononucléosique et le myélogramme tranchera en cas de leishmaniose viscérale.
- ✓ Dans les formes pancytopéniques, pauciblastiques, le diagnostic d'aplasie médullaire peut être posé. Une biopsie médullaire ainsi que l'infiltration blastique au myélogramme permettent de trancher.
- ✓ Phase de dissémination des lymphomes malin non Hodgkiniens : surtout les LNH diffus à grandes cellules lors des rechutes mais également parfois les LNH du manteau voire certains LNH folliculaires.
- ✓ Les leucémies chroniques (leucémies myéloïdes chroniques et leucémies lymphoïdes chroniques) : l'étude cytologique des frottis sanguins et médullaires permet de trancher en retrouvant une prolifération de cellules matures sans blocage de maturation. Cependant, la phase d'acutisation blastique d'une LMC en LAL peut poser un problème de diagnostic différentiel avec les LAL de novo ; c'est l'histoire de la maladie qui est différente.
- ✓ Les LAM peu différenciées : l'absence des granulations azurophiles dans les myéloblastes leur donne un aspect très proche d'une LAL à grands lymphoblastes ; réaliser de façon systématique une cytochimie MPO permet d'identifier les LAM. Le diagnostic différentiel avec les LAM0 et LAM7 n'est pas toujours facile.

L'immunophénotypage est nécessaire et permet de faire le diagnostic.

- ✓ Les hémotogones en nombre augmenté, surtout chez de jeunes enfants ou sujets plus âgés : Ce sont de petites cellules lymphoïdes de 10 à 20 μ , imitant des lymphoblastes avec une chromatine homogène, des contours nucléaires indentés, sans nucléoles, cytoplasme peu abondant basophile sans granulations ni vacuoles. Les hémotogones se voient dans de nombreuses circonstances : anémie ferriprive, neutropénie congénitale, PTI, neuroblastome, rétinoblastome, moelle régénérative après chimiothérapie ; ces cellules sont TdT +, Calla+, marqueurs B+, CD20+

V. Traitement :

V.1 Traitement symptomatique:

Au diagnostic de toute LA, il est impératif de dépister les signes de gravité par la recherche systématique:

V.1.1 Apport transfusionnel :

La fréquence de l'anémie et de la thrombopénie au cours des LAL, au diagnostic, expose les patients à une altération de leur qualité de vie d'une part et un risque hémorragique engageant le pronostic vital d'autre part ; ces cytopénies seront aggravées par la chimiothérapie instituée.

Le traitement de l'anémie consiste en une transfusion de concentrés de globules rouges (GR) isogroupes isoRhésus phénotypés de préférence déleucocytés et irradiés afin de maintenir un taux d'hémoglobine au-delà de 8 g/dl.

Le traitement prophylactique ou curatif du syndrome hémorragique consiste en une transfusion de culots plaquettaires standards ou unitaires d'aphérèse afin d'arrêter une hémorragie active ou de la prévenir. Le taux de plaquettes doit être maintenu au-delà de $10\ 000/\text{mm}^3$ voir au-delà de $20\ 000/\text{mm}^3$ en cas de fièvre.

En cas de CIVD qui peut s'observer dans les LAL hyperleucocytaires avec un risque d'hémorragie cérébro-méningée, elle nécessite des transfusions de culots plaquettaires de même que de concentrés de plasma frais congelé. L'administration d'héparine n'est pas recommandée chez les patients sévèrement thrombopéniques.

V.1.2 Syndrome infectieux :

Constitue un risque vital immédiat en particulier les pneumopathies pouvant évoluer rapidement vers le choc septique secondaire à l'immunodépression profonde. Il est ainsi nécessaire de réaliser un bilan microbiologique et radiologique en fonction des sites initiaux de l'infection (hémocultures, ECBU, prélèvements des sites suspects, radiographie du thorax...) ; à noter que le plus souvent la fièvre est isolée sans foyer infectieux évident. Dans ce cas, l'institution d'une antibiothérapie à large spectre demeure urgente sans attendre les résultats de l'enquête bactériologique, à type de céphalosporine de troisième génération visant les bacilles gram négatifs à laquelle on ajoute un aminoside en cas d'instabilité hémodynamique ; en cas de persistance de la fièvre 48 heures après, l'association d'un anti staphylococcique s'impose ; les antifongiques de même que les anti viraux seront associés en cas de persistance de la fièvre au-delà de 72 heures.

Par ailleurs, la prévention anti-infectieuse revêt une importance croissante dans les LAL de l'adulte. Les infections fongiques et bactériennes constituent la principale cause de décès précoce ; de ce fait l'utilisation prophylactique de l'antibiothérapie et des antifongiques a suscité de nombreuses études.

V.1.3 Complications métaboliques :

En rapport avec le syndrome de lyse tumorale qui survient parfois spontanément ou encore s'aggrave lors du traitement en raison de la lyse rapide des cellules leucémiques ; il est corrélé à l'importance de la masse tumorale initiale. Il s'accompagne d'une insuffisance rénale avec hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie et hypocalcémie. Il est impératif de prévenir ce syndrome et de le traiter systématiquement avant de débiter la chimiothérapie.

Traitement préventif : repose sur :

- ✓ Hydratation à raison de 3 à 4 l/m²/j. L'alcalinisation des urines est indiquée en cas d'acidose ou d'hyperkaliémie afin d'éviter la précipitation de l'acide urique dans les tubules rénaux.
- ✓ Traitement hypo-uricémiant : utilisé systématiquement en préventif (Allopurinol : Zyloric) qui prévient la formation d'acide urique mais ne détruit pas ce qui est déjà formé.

Traitement curatif : repose sur :

- ✓ Poursuite de l'hydratation avec surveillance stricte de la diurèse.
- ✓ L'alcalinisation est à discuter car elle favorise la précipitation du produit phosphocalcique.
- ✓ En cas d'hyperuricémie : il faut réaliser une alcalinisation avec l'utilisation d'urate oxydase qui transforme l'acide urique en un produit soluble facilement excrété dans les urines.
- ✓ En cas d'hyperkaliémie : arrêter les apports avec administration de chélateurs de potassium.
- ✓ Lorsque le syndrome de lyse conduit à une insuffisance rénale, le recours à l'épuration extra rénale s'impose.

V.2 Traitement curatif :

Les premiers médicaments actifs dans la LAL, permettant l'obtention d'une rémission complète (RC) transitoire, étaient connus dans les années 50. Durant la décennie 1960-1970, ont été découverts tous les médicaments les plus efficaces, aujourd'hui à notre disposition, avec l'élaboration des premiers protocoles de polychimiothérapie et l'obtention de RC prolongées évoquant la possibilité de guérison. Parallèlement, les progrès permanents dans la connaissance des cellules leucémiques, grâce au développement de la biologie et l'identification de facteurs pronostiques tels que la leucocytose, l'âge, les anomalies cytogénétiques et moléculaires ou la sensibilité précoce au traitement des cellules leucémiques, ont permis d'adapter les stratégies thérapeutiques dans le cadre de protocoles de recherche multicentriques randomisés et d'augmenter régulièrement les chances de guérison au cours des trois dernières décennies. [5, 34, 35, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52]

D'importants progrès ont été accomplis dans le traitement des LAL de l'enfant qui ont considérablement amélioré le pronostic de ces patients avec des taux de RC de 95%, une survie sans événement (SSE) à 5 ans de 80%. Chez l'adulte, les résultats thérapeutiques sont nettement inférieurs

Partie théorique

avec des taux de survie de 35 à 45% chez les patients âgés de 18 à 60 ans (Tableau VIII); il en est de même des caractéristiques biologiques des LAL de l'adulte qui sont distinctes de celles de l'enfant (fréquence plus élevée des facteurs de pronostic défavorable : taux de GB, les anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic et la rareté des facteurs de pronostic favorable).

Au cours de cette dernière décennie, la reconnaissance des caractéristiques uniques des LAL des Adolescents et des Jeunes Adultes (AJA), ainsi qu'une nouvelle orientation sur la recherche clinique spécialement conçue pour cette population, ont conduit à des améliorations intéressantes dans les résultats thérapeutiques.

Etudes	Référence	Pts (N)	Période	Age médian (année)	Taux RC	Survie Sans rechute	Survie Globale
CALGB-91111	Larson Blood 1998	185	1991-1993	35	85%	40% (3 ans)	43% (3 ans)
JALSG-93	Takeuchi Leukemia 2002	263	1993-1997	31	78%	30% (6 ans)	33% (6 ans)
GIMEMA-0288	Annino Blood 2002	769	1988-1994	27.5	82%	29% (9 ans)	27% (9 ans)
LALA-94	Thomas JCO 2004	992	1994-2002	33	84%	30% (5ans)	33% (5ans)
GOELAL-02	Hunault Blood 2004	198	1994-1998	33	86%	NP	41% (6 ans)
UKALL- XII ECOG-2993	Goldstone Blood 2008	1913	1993-2006	NP	90%	NP	39% (5ans)
HyperCVAD	Kantarjian Cancer 2004	288	1992-2000	40	92%	NP	38% (5ans)

Tableau VIII: Les principales études multicentriques conduites chez les LAL de l'adulte.

Les années 2000 ont été marquées par la comparaison dans de nombreux pays des attitudes de prise en charge des adolescents de 15 à 20 ans par les équipes pédiatriques et hématologues adultes. Ainsi de nombreuses études ont été menées par les groupes coopérateurs en Europe et aux Etats Unis et ont mis en évidence que les attitudes thérapeutiques pédiatriques donnaient de meilleurs résultats en termes de risque de rechute et de survie que les protocoles adultes chez les AJA (Tableau IX). Les protocoles d'inspiration pédiatrique se sont développés avec succès chez les jeunes adultes, permettant à la fois

Partie théorique

une nette amélioration de la survie mais également la diminution des indications d'allogreffe en première rémission complète. [53]

Auteurs	Protocoles	Patients (N)	Age (année)	Taux de RC	Devenir
Pediatric Protocols DeAngelo et al	DFCI 00-01 HR	75	18-50 (médian : 28)	84%	SSE 2 ans : 72%
Douer et al	Augmented BFM	34	19-57 (médian : 33)	97%	SSE 3ans : 61%
Haiat et al	FRALLE 2000 B-T	28	16-57	80% (100% après rattrapage)	SS maladie 4 ans : 90% (100% si cortico et chimiosensibilité)
Ribera et al	ALL-96 (SR ALL)	81	15-30	98%	SG 6 ans : 69%
Hybrid Protocols Gökbuget et al	GMALL (7/2003)	713 (117 Ph+)	15-55 (médian : 34)	89%	SG 5 ans : 64% si moins de 35 ans
Huguet et al	GRAALL-03	215	15-60 (médian : 31)	93%	SG 4 ans : 60% si moins de 45 ans

Tableau IX: Les protocoles pédiatriques et d'inspiration pédiatrique chez l'adolescent et l'adulte. [47]

La première étude qui a rapporté l'avantage de l'approche pédiatrique dans le traitement des AJA, est l'étude française qui a comparé le devenir de 100 adolescents (15 à 20 ans) traités dans le protocole adulte LALA-94 à celui de 77 adolescents traités dans le protocole pédiatrique FRALLE-93 et a démontré la supériorité du protocole FRALLE 93 (Figure 10) avec un taux de RC 94% vs 83% (p 0.04), SSE à 5ans 67% vs 41% (p<0.0001) et une survie sans rechute à 5 ans de 77% vs 49% (p<0.000) [53].

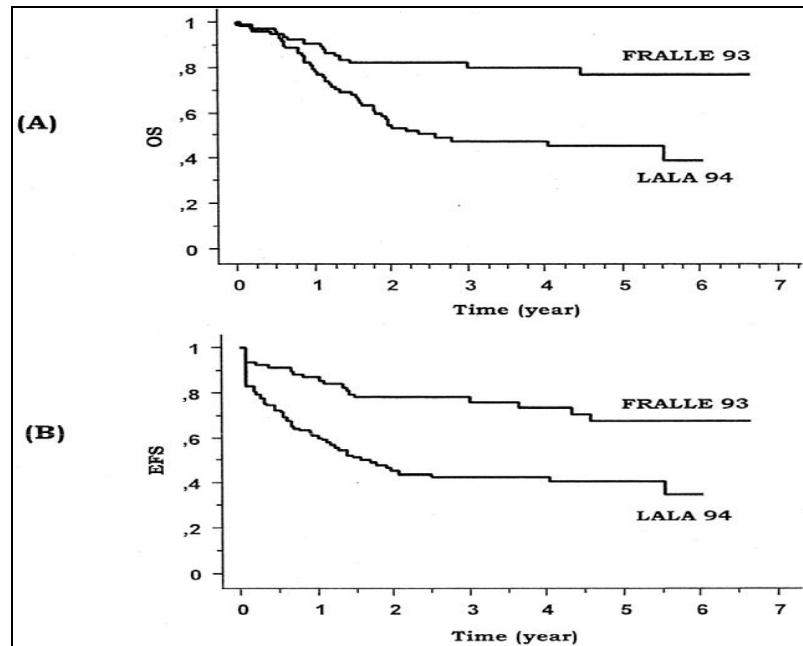


Figure 10: Comparaison entre les protocoles adultes et d'inspiration pédiatrique chez les patients atteints de LAL âgés entre 15-20 ans. [53]

La même stratégie a été adoptée par les américains qui ont publié les résultats comparatifs rétrospectifs du traitement des AJA par le protocole adulte CALGB (n : 124, âge médian 19 ans) et le protocole pédiatrique CCG (n : 197, âge médian 16 ans) entre 1988 et 2001 en faveur de l'approche pédiatrique (Figure 11). Il s'agit de 321 patients atteints d'une LAL âgés de 16 à 20 ans, l'étude a démontré qu'en dehors du taux de RC qui était identique dans chaque bras 90%, la SSE et SG étaient significativement meilleures pour les AJA inclus dans les études du CCG : SSE à 7 ans 63% vs 34% ($p < 0,001$), OS 67% vs 46% ($p < 0,001$). De plus, les AJA traités par le protocole adulte, ont présenté un taux significativement élevé de rechute neuroméningée isolée à 7 ans (11% vs 1% $p < 0,006$). Les protocoles du CCG étaient à base de haute dose de drogues non myélosuppressives : corticoïdes, Vincristine, L Asparaginase, avec une prophylaxie neuroméningée précoce et prolongée comparés aux protocoles adultes. [54]

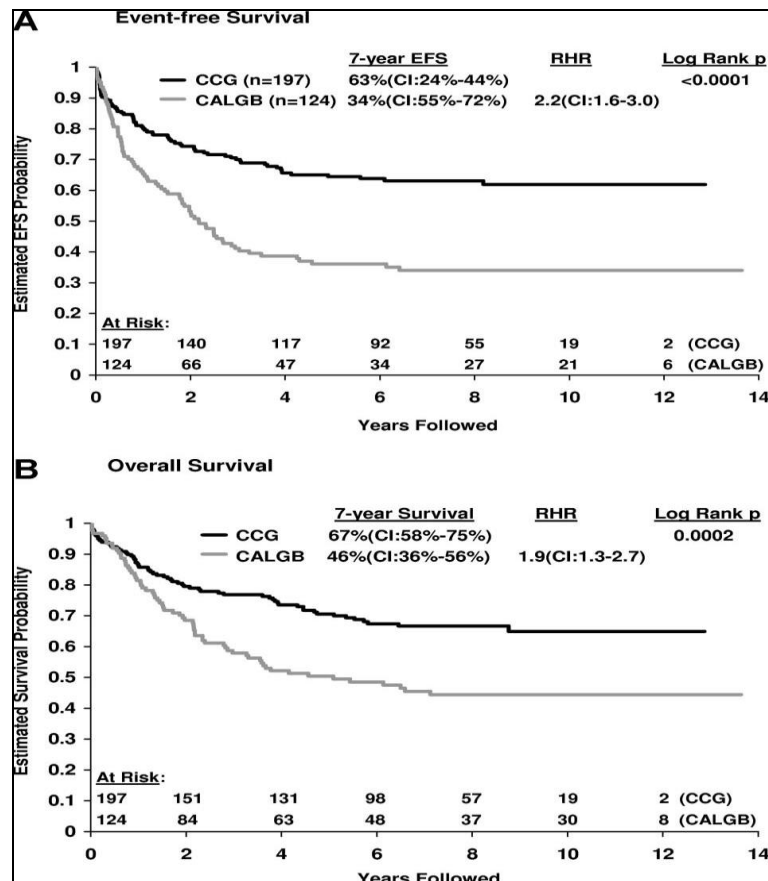


Figure 11: Comparaison de la SSE et SG entre CALGB (ligne grise) et CCG (ligne noire). [54]

De nombreuses autres études cliniques ont évalué des protocoles d'inspiration pédiatriques chez les AJA. Haiat et al ont rapporté de meilleurs résultats chez les patients jeunes adultes traités par une chimiothérapie intensive avec un taux de rechute moindre dans ce groupe de patients comparés aux patients traités par un protocole adulte ; la tolérance était meilleure chez les patients de moins de 40 ans. [55]

Le groupe espagnol PETHEMA a comparé dans l'étude ALL 96 la toxicité et les résultats du protocole d'inspiration pédiatrique chez les adolescents (n : 35, âgés entre 15-18 ans) et les jeunes adultes (n : 46, âgés entre 19-30 ans) atteints d'une LAL à risque standard défini par un taux de GB < 30 000/mm³, absence de t(9,22), t(1,19), t(4,11) ou autre réarrangement 11q23. Le protocole était à base d'une induction à 5 drogues (Daunorubicine, vincristine, corticoïdes, L Asparaginase et

Partie théorique

Cyclophosphamide), avec une consolidation/réinductions et une maintenance de même qu'une thérapie intrathécale tout au long du protocole.

Dans cette étude, Riberra et al ont rapporté un taux de RC comparable dans les deux groupes de 98%, la SSE et la SG à 6 ans étaient de 61% et 69% respectivement sans différence significative également entre les deux groupes. En analyse multivariée, une blastose médullaire > 10% à J14 de la cure d'induction était le seul facteur associé à une mauvaise EFS et SG [56].

Quant à l'étude menée au Dana Farber Cancer Institute (DFCI Boston), concernant le traitement des adolescents âgés entre 1 et 18 ans atteints de LAL traités par un protocole pédiatrique entre 1991 et 2000, a rapporté que les adolescents âgés entre 15 et 18 ans présentaient des caractéristiques biologiques de haut risque comparés aux patients de moins de 15 ans, cependant leur SSE était de 78% +/- 6%, ce qui était supérieur aux résultats déjà publiés (Figure 12). Suite aux résultats de cette étude, ce régime de chimiothérapie est institué aux patients de 18 à 59 ans dans cette institution. Le protocole comprend une induction à base de Vincristine, Doxorubicine, Prednisone, L Asparaginase et de haute dose de Méthotrexate, d'une thérapie intrathécale triple, d'une intensification et d'une maintenance. Parmi les 75 patients évaluable, la SSE et SG à 2 ans ont été estimées à 72.5% et 77% respectivement ; les effets secondaires observés : 1 décès en induction par sepsis, une pancréatite (9 pts), ostéonécrose (2 pts), complications thrombo-emboliques (14 pts) et une neutropénie fébrile chez 23 pts. [57]

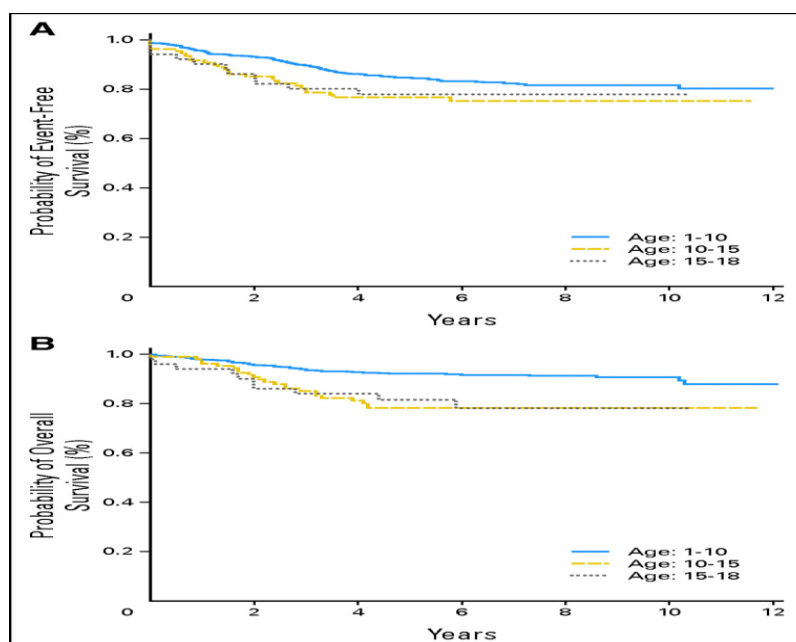


Figure 12: Protocole DFCI pour les LAL pédiatriques. [57].

Partie théorique

Une étude allemande similaire a publié les mêmes résultats (DCOG vs HOVAN) ainsi que d'autres études notamment italienne (AIEOP vs GIMEMA), anglaise (UKALL vs UKALL XII) et suédoise (Tableau X).

Cette différence dans les résultats a été expliquée, par les différents groupes d'étude, essentiellement par la différence de dose-intensité entre les protocoles pédiatriques et les protocoles adultes, notamment dans l'utilisation de chimiothérapies non myélosuppressives, dans la prophylaxie des atteintes du système nerveux central et dans l'utilisation de séquences d'intensification retardée ou d'entretien.

Pays (référence)	Protocole	Age	N	RC %	SSE %
USA (54)	CCG (P) CALGB (A)	16-20	197	90	63
			124	90	34
France (53)	FRALLE93 (P) LALA94 (A)	15-20	77	94	67
			100	83	41
Hollande (58)	DCOG (P) HOVAN (A)	15-18	47	98	69
			44	91	34
Italie (59)	AIEOP (P) GIMEMA (A)	14-18	150	94	80
			95	89	71
Suède (60)	NOPHO-92 (P) Ault (A)	10-40	144	99	65
			99	90	48
Angleterre (61)	ALL97 (P) UKALLXII (A)	15-17	61	98	65
			67	94	49
Mexique (62)	LALIN (P) LALA (A)	15-25	20	90	70
			20	80	40
Finlande (63)	NOPHO (P) ALL (A)	10-25	128	96	67
			97	97	60

Tableau X: Etudes rétrospectives et comparatives chez les adolescents et les adultes jeunes atteints de LAL traités par des protocoles pédiatriques (P) vs protocoles adultes (A). [48].

Suite à ces résultats encourageants, les groupes d'étude proposent d'emblée aux adolescents de 15 à 20 ans une prise en charge dans un protocole d'inspiration pédiatrique dont les principes généraux reposent sur : l'administration séquentielle, selon un calendrier variable avec les protocoles, d'un nombre élevé de médicaments et d'une prophylaxie systématique des localisations neuroméningées.

Partie théorique

Les protocoles les plus couramment utilisés incluent des modifications ou des variations de protocoles de polychimiothérapie développés à l'origine par le groupe BFM pour la population pédiatrique et le protocole Hyper-CVAD développé au MD Anderson Cancer Center.

La chimiothérapie comprend, pour les patients de moins de 60 ans éligibles à un traitement intensif :

➤ **Une préphase de corticoïdes :**

Prescrite pendant une semaine, permettant de juger la corticosensibilité de la maladie, d'attendre sa caractérisation cytogénétique et/ou moléculaire (Ph 1) et de prévenir le syndrome de lyse.

➤ **La phase d'induction :**

Actuellement, il existe un large consensus sur les médicaments les plus appropriés pour être administrés pendant cette phase qui est fondée sur la délivrance hebdomadaire ou pluri hebdomadaire de quatre à cinq agents : une anthracycline, un alkylant, un corticoïde, un alcaloïde de la pervenche et de L Asparaginase. La chimiosensibilité précoce peut être évaluée sur le degré de la blastose médullaire (<5%) persistant une à deux semaines après le début de l'induction.

L'objectif de cette phase du traitement est l'obtention d'une rémission complète cytologique (RC) évaluée au terme de vingt-huit à trente-cinq jours au décours d'une période d'aplasie.

Des taux comparables de RC d'environ 85 à 95% et de mortalité liée au traitement (TRM) sont observés dans toutes les séries publiées. Cette phase du traitement est caractérisée par une TRM chez l'adulte qui varie entre 5 et 10%, une longue hospitalisation, une morbidité, une myélotoxicité liée aux doses élevée d'anthracyclines mais également une toxicité hépatique et neurologique, des complications thrombotiques imprévisibles souvent liées à la L Asparaginase. Tous ces évènements peuvent entraîner des retards considérables du traitement.

➤ **La phase de consolidation :**

Elle consiste en l'administration successive de chimiothérapies différentes de l'induction à base de Méthotrexate (MTX) à forte dose, de la cytarabine (AraC) à forte dose, du VP16 ou de Cyclophosphamide (Endoxan). Cette phase permet aussi d'assurer une prophylaxie neuroméningée et de diminuer la MRD. Elle peut se dérouler sous forme de 1 à 2 cycles mensuels, ou de blocs rapprochés de courte durée.

➤ **La phase l'intensification retardée :**

Elle consiste en la reprise du schéma d'induction ou schéma voisin, pour un ou deux cycles, 3 à 6 mois après celle-ci.

➤ La phase d'entretien :

Après six à huit mois de consolidation et d'intensification, une phase de deux ans comporte une chimiothérapie essentiellement ambulatoire par une association d'antimétabolites par voie orale MTX et 6 Mercaptopurine, avec des réinductions mensuelles de vincristine et de prédnisone la première année.

Ainsi ces schémas d'inspiration pédiatrique intensifient l'induction, notamment par l'administration de médicaments non myélotoxiques, ainsi que la consolidation sous forme de blocs de forte dose-intensité, et introduisent l'intensification tardive. De ce fait, la plupart des progrès accomplis ont à ce jour reposé sur des modifications stratégiques à partir d'agents de chimiothérapie conventionnelle anciens.

➤ La prophylaxie neuroméningée :

Elle est systématique du fait du tropisme des lymphoblastes pour le système nerveux central (SNC), celui-ci constitue un sanctuaire pour les cellules leucémiques du fait de l'existence d'une barrière hémato-méningée s'opposant à la pénétration de la plupart des chimiothérapies.

En l'absence de prophylaxie, l'incidence des rechutes méningées peut atteindre 70%, pour cela, une prophylaxie efficace constitue une étape essentielle du traitement des LAL.

Les modalités de cette prophylaxie sont : l'irradiation du système nerveux central (SNC), injections intrathécales (IIT) de MTX seul ou associé aux corticoïdes et à l'Aracytine de même qu'un traitement systémique par de hautes doses de MTX et d'AraC. La combinaison de ces modalités prophylactiques permet de réduire considérablement les rechutes NM, ceci a été démontré par les essais thérapeutiques récents menés chez l'adulte atteint d'une LAL en rapportant une réduction des taux de 10% à moins de 5%.

L'irradiation du SNC a joué un rôle central dans la réussite du traitement de l'envahissement du SNC par la LAL depuis les années 1960, elle est efficace pour éradiquer les cellules leucémiques résiduelles.

Une irradiation encéphalique à 24 Grays (Gy) est généralement proposée en traitement prophylactique, associée aux IIT de MTX ; cependant, dans la plupart des études, cette modalité est restreinte aux patients HR. En cas d'envahissement du SNC, l'irradiation combinée de l'encéphale et du rachis cervical est préférée avec des doses allant de 24 à 30 Gy pour l'encéphale et 15 à 24 Gy pour le rachis ; par la suite, l'irradiation crânienne, a été réduite à 18 Gy après les résultats d'une étude comparative menée par Children Cancer Group, combinée aux IIT de MTX. Cette stratégie est devenue la norme pour le traitement dirigé directement sur le SNC dans de nombreux protocoles développés au cours des 15-20 années suivantes.

Concernant le traitement des LAL avec envahissement du SNC, il n'est pas standardisé. Généralement, les patients reçoivent une chimiothérapie intrathécale plus intensive que celle prévue lors du traitement prophylactique associée à une irradiation encéphalique. Cette procédure peut être responsable de neurotoxicité aiguë ou chronique de même que de certains effets secondaires tels que des réactions fébriles, une arachnoïdite, une leucoencéphalite.

Les taux de RC obtenus dans les LAL de l'adulte avec envahissement du SNC ne diffèrent pas de ceux observés en l'absence d'atteinte estimés à 84% selon l'étude menée par le GET-LALA, l'absence de différence a aussi été retrouvée en termes de durée de survie sans maladie et de survie globale par la plupart des études. [5, 34, 35, 45, 46, 47, 48, 49, 50]

➤ **La greffe de cellules souches hématopoïétiques :**

Chez les adultes atteints de LAL chromosome Ph négatif, malgré les progrès substantiels liés à l'utilisation des protocoles pédiatriques, la stratégie thérapeutique optimale post rémission demeure controversée et la greffe de CSH reste largement adoptée en première RC (RC1). Cependant, son indication en RC1 varie régulièrement et reste une problématique du fait d'une évolution dans la définition des patients HR ou very HR chez qui l'indication de l'allogreffe se fait en RC1.

En effet, les anciens critères souvent statistiques : caractéristiques initiales de la maladie, âge du patient, sont maintenant remis en cause ; beaucoup de cliniciens trouvent qu'il est irraisonnable d'orienter pour une greffe de CSH tous les patients LAL en RC1 car une proportion significative d'entre eux peut être guérie par la seule chimiothérapie d'inspiration pédiatrique et que les schémas intensifs modernes des LAL donnent les mêmes résultats chez une catégorie de patients que la greffe de CSH, ce qui a justifié une analyse des différents facteurs pronostiques afin de redéfinir son indication en RC1. [64, 65]

V.3 Les essais thérapeutiques menés chez l'adulte :

Au décours des résultats prometteurs de l'utilisation de l'approche d'inspiration pédiatrique chez les AJA atteints d'une LAL à chromosome Philadelphie négative, l'étape suivante était la faisabilité de cette approche chez les adultes de plus de 20 ans et quel sera son impact sur l'amélioration de leur pronostic.

Plusieurs attitudes ont été ainsi évaluées dans cette population. Les résultats publiés étaient en faveur des approches pédiatriques comparées aux protocoles adultes avec une nette amélioration des résultats en termes de SSE de même que la SG sans majoration de la toxicité.

V.3.1 L'essai thérapeutique GRAALL :

➤ Données d'efficacité :

En France, la comparaison entre les approches thérapeutiques adultes et pédiatriques était à l'origine de l'étude GRAALL qui a été conduite dans 70 centres en France, Belgique et en Suisse.

Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'approche thérapeutique d'inspiration pédiatrique chez des patients adultes atteints d'une LAL à chromosome Philadelphie négatif, âgés de moins de 60 ans.

Ainsi, ont été intégrés au protocole adulte une préphase de corticoïdes, de l'Asparaginase native en induction, une consolidation à base d'Aracytine et de Méthotrexate à forte dose. A cela s'ajoute une intensification retardée similaire à l'induction. Il est aussi institué un traitement d'entretien d'une durée de 24 mois comportant douze réinductions mensuelles lors de la première année. Les indications assez larges d'allogreffe en première RC sont conservées en tenant compte des caractéristiques de la maladie (leucocytose $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ dans les LAL B, absence de CD10 dans les LAL B, atteinte du SNC au diagnostic, une cytogénétique défavorable : MLL réarrangé, t(1,19), hypodiploïdie, near-triploïdie, caryotype complexe > 5 anomalies) ainsi que des éléments de réponse au traitement (absence de réponse en une cure, corticorésistance, chimiorésistance).

Tous les patients recevaient une irradiation du système nerveux central en prophylaxie ou de manière curatrice.

Globalement en comparaison au protocole LALA-94, l'essai GRAALL comportait 16 fois plus d'Asparaginase, 3.7 fois plus de Vincristine et 8.6 fois plus de Prednisone (Tableau XI) et l'allogreffe de CSH était proposée en première RC uniquement aux patients à haut risque.

Drogues	LALA-94	GRAALL 2003
Prednisone (mg)	840	7260
Vincristine (mg)	6	22
L Asparaginase (UI)	9	144
VP 16 (mg)	0	450
Endoxan (g)	12.5	6 ou 7
Aracytine (g)	4.3 ou 12	24

Tableau XI: GRAALL 2003 vs LALA94: doses cumulatives des drogues (m²). [66].

Partie théorique

Ainsi, 225 pts ont été intégrés à l'essai GRAALL-2003, une RC a été obtenue chez 210 pts (93%), la SSE et la SG à 42 mois étaient estimées respectivement à 55% et 60% et la DFS à 59%. L'incidence cumulative de la rechute et du décès en première RC était de 32% et 9% respectivement.

Ces résultats ont été comparés rétrospectivement avec le protocole LALA-94 faisant état d'une part une augmentation significative des taux de RC, de la SSE et de la SG et d'autre part une diminution significative de l'incidence cumulative de la rechute et ceci au profit de l'essai GRAALL-2003. Ce gain en SSE a été observé aussi bien chez les pts âgés de plus de 45 ans que chez les pts jeunes (Figure 13) ceci s'est traduit par une meilleure SG des pts jeunes (66% vs 44% à 42 mois $p < 0.001$) mais pas chez les pts âgés de plus de 45 ans (42% vs 30% à 42 mois $p : 0.13$).

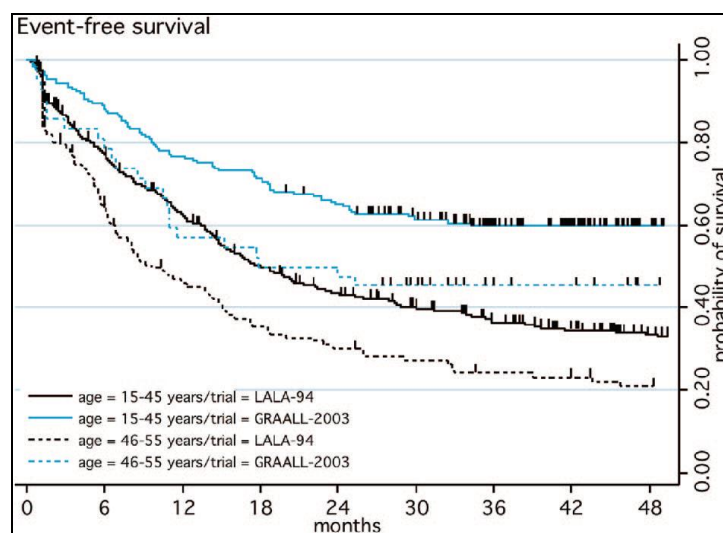


Figure 13: Comparaison entre les essais LALA-94 et GRAALL-2003. [66].

Ainsi, il est apparu que l'ensemble du schéma thérapeutique GRAALL 2003 est tolérable pour les patients âgés de plus de 45 ans. Le taux de RC après induction standard ou renforcée type Hyper C chez les patients corticorésistants ou chimiorésistants est de 87%. La mortalité toxique à l'induction est notable (11.5%), mais sans différence entre les patients traités par induction standard ou ceux traités par induction renforcée.

A 42 mois, l'incidence cumulative de rechute et de décès en première RC était estimée à 32% (IC 95%, 26% à 38%) et 9% (IC 95%, 6 à 14%) respectivement. Tous les décès en première RC étaient en relation avec la toxicité de la chimiothérapie ou de la procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques. [66]

Partie théorique

Néanmoins, l'intérêt à long terme (rechute, SS maladie, survie) d'une telle approche de renforcement de l'induction selon la réponse thérapeutique précoce n'était absolument pas prouvé.

De ce fait, ce premier protocole de l'intergroupe GRAALL était un essai de phase 2 essentiellement fondé sur la notion de faisabilité. Il avait pour but de préparer le protocole de phase 3 GRAALL 2005 où certains ajustements modérés du schéma de chimiothérapie ont été réalisés :

- adoption du schéma exact de la séquence Hyper C de Houston (6 bolus de 300 mg/m² de Cyclophosphamide sur 3 jours) de manière à pouvoir tester l'intérêt réel de cette séquence qui semble être associée aux bons résultats rapportés et publiés du protocole Hyper CVAD.
- Renforcement des doses de la phase de l'intensification retardée pour reprendre des doses équivalentes à celle utilisées lors de la phase d'induction.
- L'intérêt du renforcement de l'induction en fonction de la réponse précoce a fait l'objet de randomisation.
- En ce qui concerne le suivi de la maladie résiduelle (MRD) Ig-TCR, il est apparu que la détection des mauvais répondeurs (MRD1 et MRD2 10⁻²) était redondante avec l'ensemble des clignotants de mauvais pronostic liés à la LAL et à la réponse thérapeutique précoce. L'intérêt de poursuivre cette évaluation décisionnelle à 10⁻² apparaissait limitée, il a donc semblé logique de revenir à une évaluation pronostique prospective non décisionnelle permettant une évaluation des bons répondeurs < 10⁻⁴.
- Randomisation des LAL B non Ph, CD20+ dans un essai spécifique GRAALL 2005 R.

Les résultats du protocole GRAALL 2005 ont confirmé ceux de l'étude GRAALL 2003 (Figure 14) : 787 patients ont été randomisés entre 2006 et 2014, l'âge moyen était de 36 ans, le taux de RC rapporté était de 91.9% ; après un suivi médian de 5.2 ans, la SG à 5 ans était de 57% (Figure 15) et la SSE de 56%.

Partie théorique

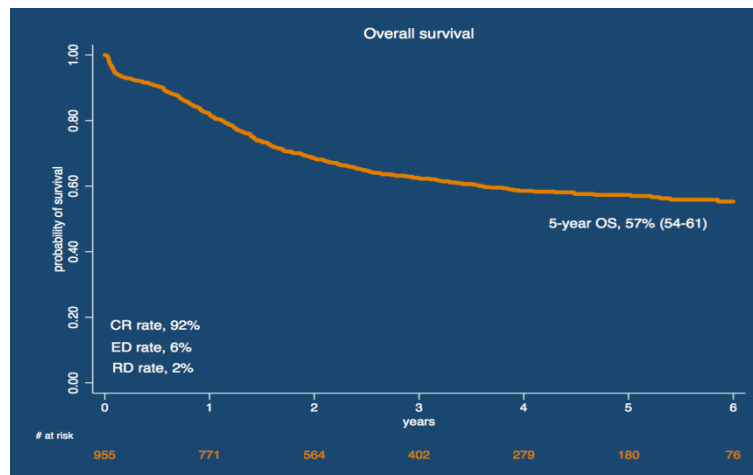


Figure 14: Survie globale GRAALL 2003/2005. [66].

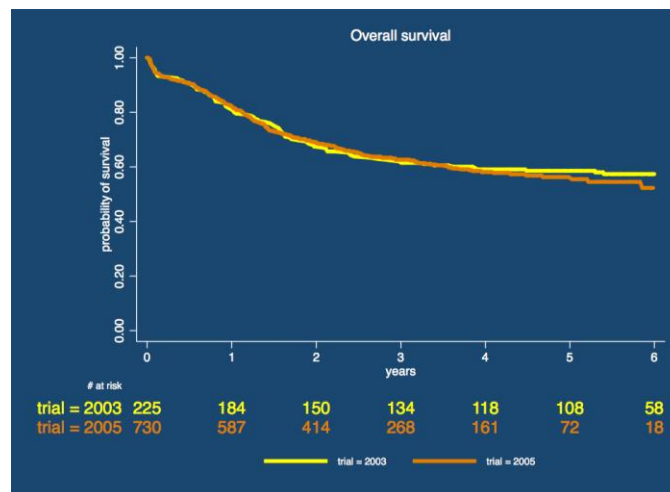


Figure 15: Survie globale par protocole. [66].

➤ Evaluation de la toxicité de l'essai GRAALL:

La morbidité du protocole GRAALL était acceptable avec un taux de décès en induction de 6 % (14 patients). 4 patients sont décédés suite à la séquence hyper C. Les causes de décès étaient un sepsis chez 9 patients, une thrombose cérébrale et/ou une hémorragie cérébrale chez 4 patients, une insuffisance hépatique chez 1 patient.

La tolérance du protocole était relativement bonne chez les patients adultes avec un Cut off de 35 à 45 ans. L'incidence cumulée de décès en première RC dans le protocole GRAALL 2003 était de 23% chez les patients de plus de 45 ans contre 5% chez les 15 – 45 ans.

Partie théorique

✓ **Les complications infectieuses** : constituent la cause essentielle de mortalité et de morbidité dans les hémopathies malignes, il existe peu de données publiées concernant les infections bactériennes survenant durant la chimiothérapie d'induction des LAL. Le groupe GRAALL a analysé rétrospectivement leur survenue pendant le traitement d'induction (GRAALL 2005) ; 34,3% des patients ont présenté une infection bactérienne à raison de 1,4 épisode par patient. Leur incidence était plus importante chez les patients recevant les doses fractionnées de Cyclophosphamide avec Rituximab.

L'infection était sévère avec des signes de choc septique dans 21,4% des cas.

On relève que 8,1% des patients ayant présenté une infection bactérienne sont décédés, ce qui représente 2,8% de l'ensemble des patients.

Dans 82,7% des cas, il s'agissait d'une septicémie, suivie d'une infection du tractus digestif dans 6,5%, d'une infection pulmonaire dans 6,5% et dans moins de 2% il s'agissait d'une infection cutanée, des tissus mous, du cathéter veineux central ou des voies urinaires.

Sur le plan microbiologique, les Cocci Gram positifs prédominaient dans les infections documentées (46,9%) plus spécifiquement le Staphylocoque Coagulase négative. Escherichia Coli et les espèces Pseudomonas étaient les bactéries Gram négatifs les plus communes (40,5%).

L'incidence et l'épidémiologie des infections fongiques invasives (IFI) survenues pendant l'induction GRAALL 2005 chez les patients inclus dans l'étude entre Mai 2005 et Octobre 2012, ont été évaluées rétrospectivement ; sur les 969 patients, 36 ont présenté une aspergillose invasive (AI) et 33 une candidose invasive (CI). L'âge médian est de 47 ans. Pour les AI, la médiane entre le début de la chimiothérapie et le diagnostic est de 20 jours. Tous les patients ont présenté une localisation pulmonaire. Le diagnostic a été probable dans 22 cas et prouvé dans 4 cas. L'antigénémie aspergillaire sérique a été recherchée chez 30 patients et a été positive dans 24 cas. La mortalité attribuable à l'AI à 12 semaines était de 16.7%.

Pour les CI, la médiane entre le début de la chimiothérapie et le diagnostic est de 19 jours. Le diagnostic était possible dans 4 cas et prouvé dans 29 cas. Le Candida albicans est le pathogène le plus fréquemment en cause (16 sur les 26). La mortalité globale à 12 semaines est de 8/969 (0.8%) et la mortalité attribuable à la CI à 12 semaines de 7/33 (21.2%) ; le délai médian entre l'induction et le décès attribuable à la CI était de 15 jours. Suite à ces résultats, la mortalité attribuée aux IFI apparaît élevée au cours des inductions de LAL ce qui a justifié l'inclusion de ces patients dans des études évaluant l'intérêt d'un traitement antifongique prophylactique.

Afin de réduire la morbi-mortalité relative à ces infections, il est recommandé de prescrire une antibioprofylaxie par céfotaxime ou amoxil/acide clavulanique et l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires durant l'induction. Une prophylaxie par Valaciclovir, une prophylaxie anti

Partie théorique

pneumocystis par Sulfamethoxazol / trimethoprime doit être donnée pendant toute la durée du traitement. [67, 68]

✓ **Les complications thrombotiques** : les quelques études effectuées chez l'adulte, sur l'incidence de ces complications, montrent des caractéristiques relativement similaires à celles observées chez l'enfant ; leur prévalence est extrêmement variable dépendant de plusieurs facteurs notamment : le type et la dose de L Asparaginase, du protocole de chimiothérapie, de la phase du traitement et des méthodes diagnostiques.

Des méta-analyses effectuées chez l'enfant et l'adulte montrent une prévalence des thromboses veineuses (TV) symptomatiques de 5,2% et 5,9% respectivement en induction. Par ailleurs, certaines études prospectives ont effectué un dépistage radiologique systématique des TV rapportant une prévalence beaucoup plus élevée.

Ces complications thrombotiques sont à l'origine d'une morbi-mortalité, elles sont essentiellement de siège cérébral.

Les facteurs prédisposant à cette complication sont la pathologie, le traitement (association de la L Asparaginase aux corticoïdes et aux anthracyclines), la présence d'une voie centrale majore le risque, la forme de la L Asparaginase (risque moindre avec l'Erwiniase), les doses de la L Asparaginase (risque plus élevé avec de faibles doses) et la présence d'une thrombophilie constitutionnelle.

L'apparition des thromboses a été évaluée rétrospectivement dans l'étude GRAALL 2003 et 2005 chez les patients inclus dans l'étude d'Avril 2004 à Juillet 2011 et qui ont reçu huit perfusions d'E Coli Asparaginase à la dose de 6 000 UI/m² remplacée par l'Erwiniase en cas de réaction allergique à la dose de 12 000 UI/m². Le taux global des thromboses rapporté est de 9.5% dont 36% de thromboses cérébrales, 30% de thromboses des membres inférieurs, 18% de thromboses des membres supérieurs, 9% d'embolies pulmonaires, 3% de thromboses portales et 3% de thromboses artérielles. L'âge médian des patients présentant une complication thrombotique est de 29 ans (18 -50 ans), 3/4 des patients étaient de sexe masculin, le risque de thrombose cérébrale était plus élevé dans les LAL T (5%) comparé aux LAL B (1.8%).

Parmi les patients qui ont présenté une thrombose cérébrale, un est décédé 5 jours après à cause d'une hémorragie cérébrale associée, 4 autres patients ont présenté des séquelles neurologiques à type de céphalées, des crises d'épilepsie et des déficits moteurs et cognitifs.

Cette complication est survenue à partir du J11 au J31 avec une médiane de J18 après le début de la cure d'induction, au décours d'une médiane de 3 perfusions de L Asparaginase (2 – 7 perfusions).

L'anticoagulation prophylactique ne semble pas protéger contre les thromboses cérébrales puisque elle a été conduite chez 90% des patients qui ont présenté une thrombose cérébrale et seulement chez

64.9% chez les patients qui n'ont pas présenté cette complication. Le développement des nouveaux anticoagulants oraux qui agissent directement sur l'activité enzymatique de la thrombine et le facteur Xa présente une opportunité pour la thromboprophylaxie chez ce type de patient. [69]

➤ **Stratification pronostique selon le GRAALL:**

Depuis les années 1980, plusieurs modèles de classification pronostique ont été proposés. Au fil des années, les progrès accomplis dans la prise en charge thérapeutique ont gommé l'impact pronostic de certains facteurs jusque là considérés comme importants.

Actuellement, les nouvelles connaissances sur les anomalies moléculaires associées permettent de mieux assoir la stratification de risque des patients.

Le groupe coopérateur national français GRAALL a stratifié les LAL en risque standard (SR) ou haut risque (HR) sur les critères définis par les protocoles GRAALL 2003 et 2005 guidant l'indication de l'allogreffe de CSH en première RC :

✓ **Critères liés à la LAL :**

- ✓ GB initiaux supérieurs à 30 000/mm³ si LAL B et supérieurs à 100 000/mm³ si LAL T.
- ✓ Atteinte initiale du SNC.
- ✓ Présence d'une t(9,22) et/ou BCR-ABL +.
- ✓ Pour les LAL B :
 - Absence d'expression de CD10 (pro B ou pré B CD10 -).
 - Présence d'une t(4,11) et/ou présence d'un transcrit MLL-AF4+.
 - Présence d'une t(1,19) et/ou présence d'un transcrit E2A-PBX1+.
- Présence d'une haploïdie ou near-triploïdie.
- Présence d'un caryotype complexe (> ou égal à 5 anomalies) en dehors des groupes cytogénétiques favorables.

✓ **Critères liés à la réponse thérapeutique précoce :**

- Corticorésistance et/ou chimiorésistance.
- Non RC en post induction nécessitant une cure de rattrapage.
- Niveau élevé de maladie résiduelle, IgH- TCR ou transcrits de fusion ($\geq 10^{-2}$) en fin d'induction (MRD1).

Partie théorique

➤ Les résultats de l'analyse des facteurs pronostiques :

✓ **Impact de l'âge** : l'âge avancé a influencé significativement la SG ($p < 0.001$), à 42 mois la SG des patients âgés de 45 ans et moins était de 66% vs 41% pour les patients âgés de plus de 45 ans ($p < 0.001$). Comme conséquence à un taux de décès en induction plus élevé chez les patients de plus de 45 ans, le taux de RC est était plus bas. De même, une mauvaise tolérance de l'induction et du traitement de consolidation a conduit à des taux plus bas de la SG et la SSE dans ce groupe de patients avec une incidence cumulative de décès lié à la chimiothérapie plus élevée pendant toute la durée du traitement (Figure 18).

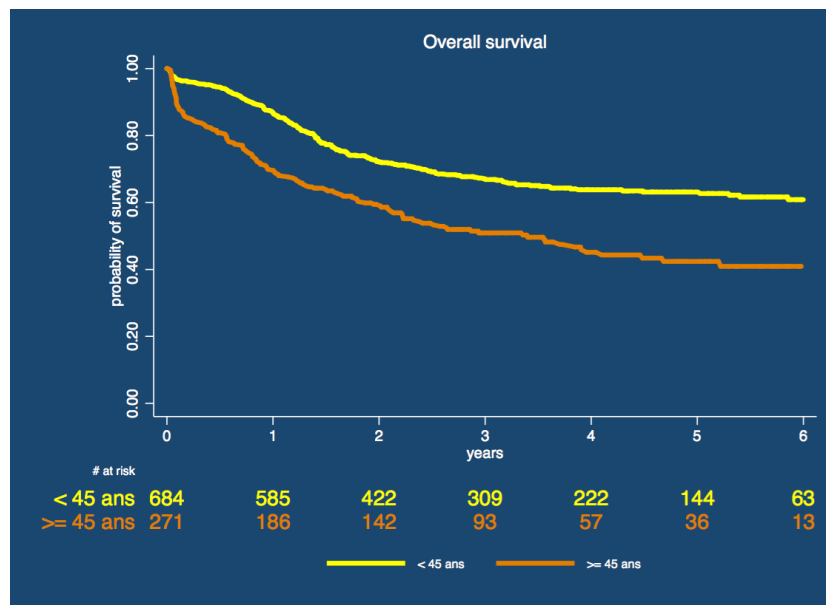


Figure 16: Survie globale selon l'âge. [66].

Dans l'étude GRAALL 2005, afin d'évaluer la toxicité de la procédure en fonction de l'âge, les patients ont été subdivisés en groupes : 18 – 24 ans, 25 – 34 ans, 35 – 44 ans, 45 – 54 ans et ≥ 55 ans. A 5 ans, la SSE était de 60%, 58%, 54%, 50% et 26% respectivement dans les différents groupes de patients des plus jeunes vers les plus âgés avec une différence significative entre le groupe de patients de 55 ans et plus vs patients plus jeunes $p < 0.001$ (Figure 19). Ces mauvais résultats sont dû à l'incidence cumulative de décès en induction et en première RC des patients ≥ 55 ans (40% vs 14% à 5 ans $p < 0.001$) ; cependant, l'incidence cumulative d'échec de l'induction et de rechute n'est pas différente significativement entre les deux groupes (33% vs 30% $p > 0.77$).

Il a également été rapporté dans cette étude, la mauvaise tolérance de la procédure chez les patients de plus de 55 ans qui ont reçu des doses moindres de L Asparaginase pendant l'induction, des doses

Partie théorique

réduites d'Aracytine, Méthotrexate et de Cyclophosphamide pendant chaque phase de consolidation et de Vincristine, Prednisone et Daunorubicine pendant l'intensification retardée (Figure 20). [70]

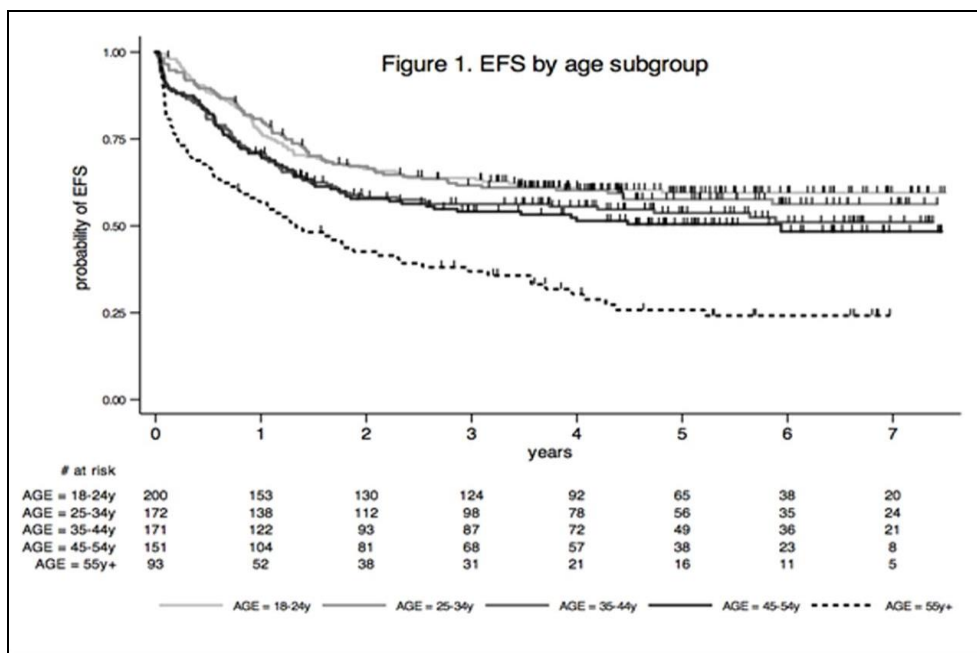


Figure 17 : Survie sans évènements selon les tranches d'âge. [70].

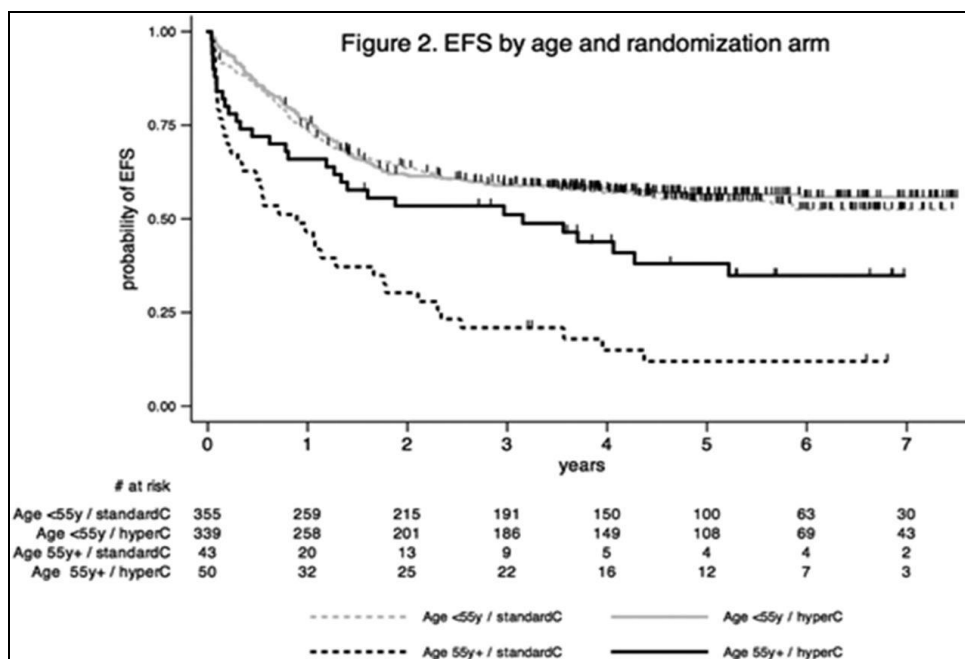


Figure 18: Survie sans évènements selon l'âge et le bras de randomisation. [70]

✓ Impact du phénotype immunologique :

Partie théorique

Lors de l'évaluation du protocole GRAALL 2003, il y avait une tendance à de meilleurs résultats chez les patients LAL T ; à 42 mois, la SSE était estimée à 62% (IC 95%, 50% à 72%) chez les LAL T et à 52% (IC 95%, 42% à 59%) chez les LAL B (p 0.09). Ceci était principalement lié à un taux de RC plus élevé dans les LAL T vs LAL B (99% vs 91% respectivement p 0.02), il en est de même pour le SG (Figure 16).

L'incidence de décès en induction était significativement plus élevée dans les LAL B (p 0.038).

Une fois la RC obtenue, la SS maladie à 42 mois a été estimée à 57% dans les LALB et 63% dans les LAL T (p 0.37). Par ailleurs, en analysant l'impact pronostique de la réponse thérapeutique précoce, il a été démontré qu'une mauvaise réponse précoce avait toujours un impact négatif sur la SS maladie dans les LAL B (p 0.004) mais pas dans les LAL T (p 0.23).

L'impact pronostique de l'expression du CD20 dans les LAL B a été analysé dans le protocole GRAALL 2003, les LAL B CD20+ étaient associées à une incidence cumulée de rechute à 42 mois plus élevée (p 0.04) indépendamment des autres facteurs de haut risque d'où une SSE plus courte (15% vs 59% p 0.003).

Ainsi, l'expression du CD20 semblait donc être associée à un résultat plus défavorable, ce qui a renforcé l'intérêt d'évaluer le bénéfice potentiel du Rituximab combiné à la chimiothérapie chez ce groupe de patients, le groupe GRAALL a conduit donc une étude randomisée multicentrique comparant le protocole GRAALL 2005 au même protocole avec adjonction du Rituximab dans les LAL B Ph négatif CD20+. Deux cent neuf patients ont été ainsi randomisés (105 dans le bras Rituximab et 104 dans le bras contrôle).

Le taux de RC était de 92% et 91% dans le bras Rituximab et le bras contrôle respectivement ; il n'y avait pas de différence significative dans l'évaluation de la MRD 1 ($< 10^{-4}$) entre les deux bras (65% vs 61% p 0.82) ni dans la MRD2 (91% vs 82% p 0.31).

Cependant, cette association a permis de diminuer l'incidence de rechute (18% à 2 ans vs 30.5% sans Rituximab p 0.02) et d'augmenter la SSE 65% à 2 ans vs 52% sans Rituximab p 0.038 et ceci sans augmentation significative de l'incidence des effets secondaires ni de l'incidence de la mortalité en RC1; Il existe une tendance pour une meilleure SG avec le Rituximab (71% à 2 ans vs 64% p 0.09) qui devient statistiquement significative quand on censure l'analyse à la date de la greffe (74% à 2 ans vs 63% p 0.018). [71]

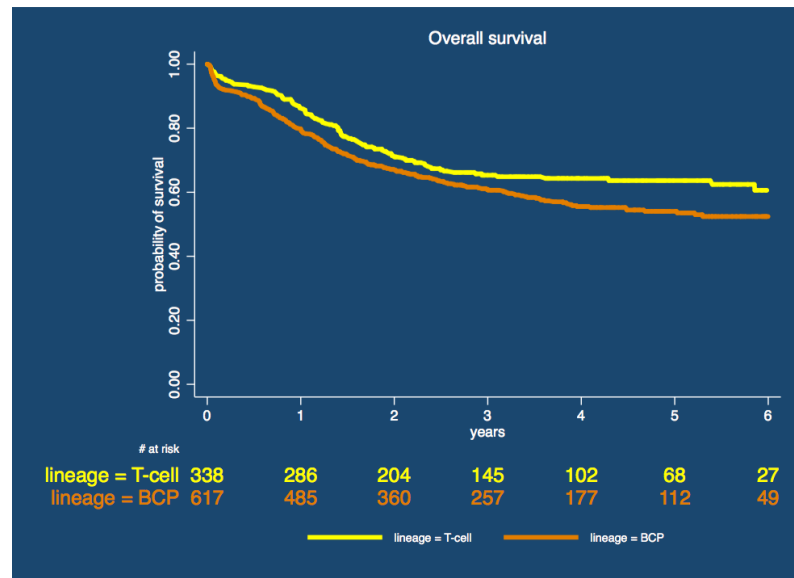


Figure 19: Survie globale par lignée. [66].

✓ **Impact de la classification de risque** : parmi les patients en RC, 66% (132 patients) étaient classés haut risque. Soixante et onze patients ont été greffés en première RC. Après censure de ces derniers à la date de la greffe, la SSE, la SG et la SS maladie à 42 mois étaient à 55% (IC 95%, 47% à 63%), 60% (IC 95%, 51% à 68%) et 59.9% (IC 95%, 51% à 69%) respectivement (Figure 17). En comparant la SS maladie des patients de risque standard aux patients haut risque (68% vs 52% p 0.05) la différence tend vers la significativité, cependant il n'y avait pas de différence significative dans la SG des patients en RC des deux groupes.

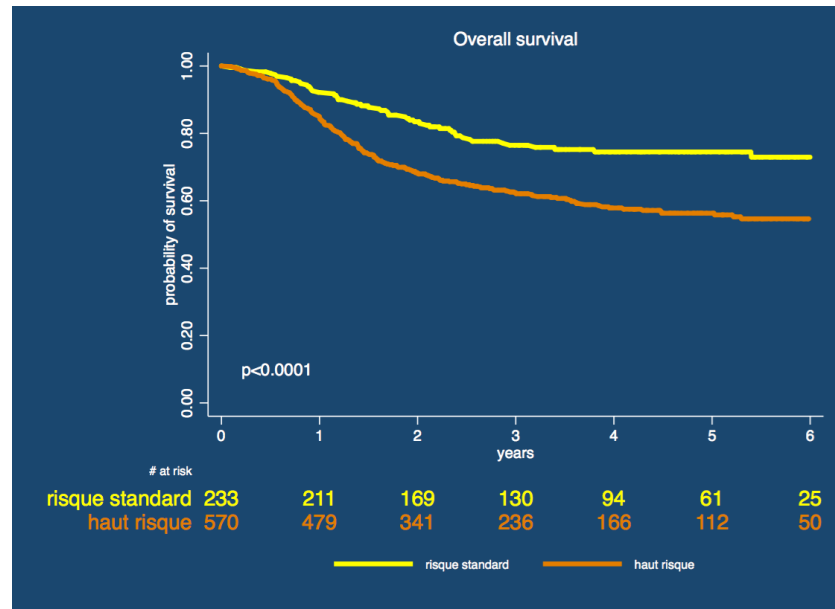


Figure 20: Survie globale par groupe de risque. [66].

✓ **Impact des anomalies cytogénétiques/moléculaires et de la MRD :**

Ces deux protocoles ont montré que le pronostic des LAL a été nettement amélioré par l'utilisation de protocoles de chimiothérapie d'inspiration pédiatrique. Les facteurs de risques standards décrits ci-dessus ont été gommés au profit des seuls résultats de l'oncogénétique et de la MRD qui constituent des facteurs indépendants prédictifs de rechute et de survie chez les patients adultes atteints d'une LAL.

Dans ce contexte, un risque élevé de rechute a été indépendamment associé à une MRD $1 \geq 10^{-4}$ ainsi qu'aux anomalies génétiques de mauvais pronostic telles que le réarrangement du gène MLL ou une délétion focale du gène IKZF1 dans les LAL B et pas de mutation NOTCH1/FBXW7 et/ou mutation N/K-RAS et/ou altération du gène PTEN dans les LAL T.

Dans les protocoles LALA/GRAALL 03-05, l'impact pronostique favorable des mutations du NOTCH1 ou de FBXW7 a été rapporté; la mutation du NOTCH a été identifiée chez 61% des patients, elle était associée à un taux de $GB > 100\,000/mm^3$ chez 43% des patients N/F non mutés vs 27% N/F mutés ($p = 0.003$) et à LAL T corticale chez 62% des patients N/F mutés vs 43% ($p = 0.008$).

Le pronostic favorable de la mutation N/F a également été retrouvé chez les patients traités par le protocole GRAALL vs LALA 94 avec une SSE à 3 ans de 65% vs 30% ($p = 0.0001$), SG à 3 ans pour les patients traités par GRAALL de 74% vs 51% ($p = 0.002$).

L'expression d'ERG et BAALC a également été étudiée, aucune différence significative n'a été retrouvée en termes de taux de RC ou de survie chez les patients.

Partie théorique

Le pronostic défavorable de la mutation du gène IKZF1 qui code pour le facteur de transcription IKAROS chez les patients adultes traités par le protocole GRAALL 05 a été confirmé devant le taux de rechute estimé à 40% en cas de mutation d'IKAROS contre 16% en son absence.

Ainsi, le groupe GRAALL a confirmé, après étude rétrospective de la pertinence des facteurs pronostiques traditionnels (âge, taux de GB et les facteurs cytogénétiques conventionnels), l'importance de la MRD dans l'indication de la greffe des CSH en RC1. Les auteurs ont montré que les patients ayant une MRD1 (6 semaines depuis le début de l'induction) $\geq 10^{-4}$ avec des anomalies génétiques incluant un réarrangement du MLL ou une délétion du gène IKZF1 dans les LALB et l'absence de la mutation du NOTCH1/FBXW7 et/ou mutation N-KRAS et/ou altération du gène PTEN dans les LALT, avaient une incidence de rechute élevée. [72, 73, 74]

Par ailleurs, les résultats de la MRD1 et MRD2 (12 semaines post induction) pour la greffe de CSH ont été évalués, rapportant un bénéfice significatif de l'allogreffe pour les patients MRD1 $\geq 10^{-3}$ et/ou MRD $\geq 10^{-4}$ avec une SSR de 50% vs 30% à 5 ans en cas de MRD positive et allogreffe définissant ainsi les patients très haut risque. Quant aux patients MRD négative et non HR, l'allogreffe n'a aucun bénéfice. [75]

Ces résultats ont ainsi contribué à stratifier le traitement post rémission dans le protocole GRAALL 2013 [76]. Trois groupes sont ainsi pris en compte pour le risque: standard, high et very high :

Les critères pour les deux derniers sont :

- LAL B : groupe à haut risque (high risk ou HR LAL B) :
 - ✓ Délétion du gène IKZF1 et/ou
 - ✓ Maladie résiduelle en fin d'induction (MRD1) $\geq 10^{-4}$ évaluée soit par l'étude en IgH-TCR soit par détection des transcrits de fusion avec une sensibilité $\geq 10^{-4}$.
- LAL T : groupe à haut risque (HR LAL T) :
 - ✓ Absence de mutation de NOTCH1 et/ou FBXW7 ou mutation de RAS ou PETEN et/ou
 - ✓ Maladie résiduelle en fin d'induction (MRD1) $\geq 10^{-4}$ évaluée soit par l'étude en IgH-TCR soit par détection des transcrits de fusion avec une sensibilité $\geq 10^{-4}$.
- Groupe à très haut risque avec indication à l'allogreffe en cas de donneur intra familial ou non apparenté :
 - ✓ Patients avec MRD1 $\geq 10^{-3}$ ou avec MRD2 $\geq 10^{-4}$ avec une sensibilité $\geq 10^{-4}$ et/ou
 - ✓ Non RC en post induction nécessitant une cure de rattrapage.

Partie théorique

Ainsi, l'objectif de l'essai GRAALL 2013 est de :

- ✓ vérifier pour les LAL B et T la nouvelle stratification des risques par signature moléculaire et maladie résiduelle.
- ✓ pour les LAL T de diminuer le risque de rechute dans la maladie à haut risque par l'introduction de Nélarabine et pour les LAL B l'introduction d'un anticorps monoclonal.
- ✓ Optimisation de la chimiothérapie avec, chez les patients de moins de 45 ans, de pleines doses de chimiothérapie et une allogreffe à conditionnement standard, et pour les patients de plus de 45 ans, une réduction des doses des corticostéroïdes, L Asparaginase, Daunorubicine et de Méthotrexate ainsi qu'une allogreffe à conditionnement atténué.

➤ Les rechutes dans l'essai GRAALL:

Avec l'utilisation des protocoles de chimiothérapie intensifs, le taux de RC chez les adultes atteints de LAL est de 80 à 90%, cependant 40 à 50% rechutent (rechute hématologique ou moléculaire) avec des formes réfractaires qui demeurent un problème thérapeutique non résolu.

Dans l'essai GRAALL 2003/2005, l'incidence cumulée de rechute est estimée à 32%. Parmi les 880 patients en RC1, 264 ont rechuté (des données évaluables sont disponibles pour 229 patients) : l'âge médian était de 35.7 ans et la durée médiane de la RC1 de 10 mois (0.5 à 74), environ 25% des rechutes sont observées après greffe de CSH.

Le siège de la rechute est essentiellement médullaire, neuro-méningé isolé ou associé à une rechute médullaire ou autres localisations notamment testiculaire. Un traitement standard a été institué chez 85% des patients, 9% ont été traités par un traitement de faible intensité, une allogreffe d'emblée chez 2.5% des patients et des soins de support seuls chez 3.5% des patients.

Une RC2 a été obtenue chez 53% des patients : 82.6% après un traitement standard, 5.7% traitement de faible intensité et 11.5% après allogreffe. En analyse multivariée, un âge < 45 ans et une RC1 > 18 mois étaient associés à un taux plus élevé de RC2 chez ces patients.

Avec un suivi post rechute médian de 3.1 ans, la SG était de 19.3% à 2 ans et de 13.3% à 5 ans avec une SG médiane de 6.7 mois ; les facteurs corrélés significativement avec la SG en analyse univariée, étaient l'obtention d'une RC2, un âge < 45 ans, une RC1 > 18 mois et une allogreffe après rechute ; en analyse multivariée, une RC1 > 18 mois et une allogreffe après rechute étaient associées à une meilleure survie.

La survie sans progression chez les patients en RC2 était de 29% à 2 ans et 26.3% à 5 ans. Une RC1 > 18 mois et une allogreffe après rechute étaient les deux facteurs influençant la SS progression en analyse multivariée. Ces résultats expliquent le pronostic péjoratif des LAL en rechute après les traitements actuels.

De nouvelles thérapies doivent être évaluées prospectivement chez ces patients. [77, 78]

V.3.2 Les autres essais thérapeutiques :

V.3.2.1 L'essai international MRC UKALL XII/ECOG E2993 :

Cette étude internationale sur les LAL a été conçue afin de définir prospectivement l'option thérapeutique optimale pour la prise en charge des adultes de moins de 60 ans atteints d'une LAL.

C'est un essai qui a été initié en 1993 conjointement par les groupes Medical Research Council (MRC) au Royaume Uni et l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) aux Etats Unis d'Amérique.

Le protocole était à base d'une cure d'induction et d'une intensification précoce identiques pour tous les patients sans prendre en considération les groupes de risque.

Une fois la RC obtenue, le traitement prescrit vise à évaluer le rôle de l'allogreffe et de l'autogreffe de CSH comparé au traitement standard d'entretien et de consolidation.

Mille cinq cent patients étaient évaluable, âgés entre 15 et 59 ans ; ils avaient tous reçu une induction de 4 semaines à base de Daunorubicine, Vincristine, L Asparaginase et de corticoïdes, suivie d'une 2ème phase de 4 semaines à base de Cyclophosphamide, Cytarabine et de 6-Mercaptopurine. Une prophylaxie neuroméningée par des IIT est assurée pendant les deux phases.

Au décours de cette phase d'induction, tous les patients en RC âgés de moins de 50 ans au début de l'étude puis moins de 55 ans et ayant un donneur HLA compatibles apparentés sont orientés vers une allogreffe quels que soient leurs facteurs de risque. Les autres patients ont été randomisés entre une autogreffe et un traitement de consolidation et d'entretien de 2 ans et demi et ceci après une phase d'intensification à base de 3 cycles de Méthotrexate haute dose et de L Asparaginase.

Les patients LAL Ph négatifs étaient considérés de haut risque s'ils présentaient un de ces facteurs :

- âgé ≥ 35 ans,
- une RC obtenue après plus de 4 semaines,
- une hyperleucocytose $> 30\ 000/\text{mm}^3$ si LAL B et $> 100\ 000/\text{mm}^3$ si LAL T.

Les patients qui ne présentaient aucun de ces facteurs étaient considérés de risque standard.

Evaluation de l'induction : 93% des patients ont achevé une RC (97% : SR et 90% : HR). Grâce à ce taux élevé de RC, les auteurs ont confirmé l'efficacité de ce régime thérapeutique avec une toxicité moindre permettant à un pourcentage élevé de patients de recevoir la cure de consolidation.

Les survies : la SG à 5ans dans cette étude était de 41%.

La toxicité : le taux de décès en induction a été estimé à 4.7% dont la principale cause était l'infection (essentiellement une aspergillose), hémorragie (pulmonaire et cérébrale), thromboses (probablement liées à la L Asparaginase) et le syndrome de lyse.

Partie théorique

Les facteurs de risque :

- Dans cette étude, la réponse précoce au traitement (4^{ème} semaine) n'a pas été confirmée comme facteur pronostique indépendant en analyse univariée ou en multivariée (46% vs 41% p 0.2) même lorsque les patients ont été censurés à la date de la greffe.
- L'âge : les patients âgés de moins de 35 ans avaient une meilleure survie que les patients ≥ 35 ans ($p < 0.001$).
- Le sexe a été un facteur indépendant prédictif de la RC mais pas pour la SG et la SS maladie. Les hommes avaient un taux de RC plus élevé que les femmes.
- L'impact pronostique de l'immunophénotype a été analysé dans cette étude, 94% des LAL T ont achevé une RC et avaient une meilleure survie à 5 ans que les LAL B (48% vs 41% p 0.01) ; la positivité du CD 1a et la négativité du CD13 constituaient des facteurs de bon pronostic dans cette étude avec une meilleure survie à 5 ans en rapport avec un risque de rechute plus bas. Le taux de GB n'avait d'impact ni sur le taux de RC ni sur la survie des LALT contrairement aux LALB.
- Cette étude a également été l'un des premiers essais qui ont défini les facteurs de risque cytogénétiques ; en plus du chromosome philadelphie, la t (4,11), un caryotype complexe ou une hypodiploïdie/near triploïdie avaient des taux bas de SSE et SG comparés aux autres patients.
- Pour les patients ayant bénéficié d'un typage HLA, il apparaît une différence significative en faveur des patients disposant d'un donneur. En fonction de l'appartenance des patients aux groupes de risque définis par le MRC-ECOG, l'impact favorable de l'allogreffe n'est retrouvé que pour les risques standards (63% vs 51% p 0.01). Pour les hauts risques, le taux de rechute post-allogreffe est certes plus bas (39% vs 62%) mais la mortalité à 2 ans non liée à la rechute plus élevée (20% vs 8%). Chez les patients sans donneur, une tendance non significative se dessine en faveur de la chimiothérapie vs l'autogreffe pour la SSE et la SG. L'analyse a été également complétée par une comparaison allogreffe vs chimiothérapie : les résultats restent en faveur de l'allogreffe pour les patients de risque standard mais ne sont pas significatifs pour les patients haut risque.

Cependant, des réserves sont suscitées par cette étude anglo-américaine car elle n'intègre aucun des facteurs de risque biocliniques modernes (immunologie, cytogénétique, biologie moléculaire, réponse précoce au traitement) ; l'analyse de la MRD a concerné une minorité de patients peu informative en rapportant pour le groupe de patients sans donneurs, une SS rechute de 29% en cas de MRD positive vs 76% en cas de MRD négative. [79, 80, 81]

V.3.2.2 L'essai GIMEMA ALL 0288 :

Cet essai représente une des séries les plus importantes rapportées dans la littérature. Les patients ont été traités selon une approche intensifiée comparée aux protocoles de chimiothérapie conçus et appliqués au cours des 10 dernières années ; il a été conçu pour évaluer :

- ✓ l'impact d'une préphase de 7 jours de Prednisone sur le taux de RC et sa durée, c'est la première fois que cette préphase a été testée chez l'adulte.
- ✓ L'influence de l'adjonction de Cyclophosphamide (1^{ère} randomisation) sur l'induction conventionnelle à 4 drogues sur le taux de RC et sa durée.
- ✓ Si une intensification précoce par une phase de consolidation contenant 8 drogues pourrait améliorer la durée de la RC (2^{ème} randomisation).

De Janvier 1988 au mois d'Avril 1994, 794 patients ont été enregistrés dans l'essai à partir de 41 centres italiens ; 778 patients étaient éligibles :

- Age médian : 27.5 ans (12 – 59.9 ans), 30% étaient âgés de 20 ans et moins, 188 (24%) entre 21-30 ans, 121 (16%) entre 31-40 ans, 113 (14%) entre 41-50 ans et 125 (16%) étaient âgés de plus de 50 ans.
- Le taux médian de GB initial : 13 600/mm³ (500 – 527 000/mm³), 74% des patients avaient un taux de GB < 50 000/mm³, 12% avaient un taux de GB entre 50 000 et 100 000/mm³ et 14% avaient un taux de GB > 100 000/mm³.
- 73% des patients avaient une LAL B, 22% une LAL T et 5% étaient inclassables. Les marqueurs myéloïdes (CD13 et/ou CD33) étaient exprimés par 122 cas (102 LAL B et 20 LAL T).

Evaluation de l'induction :

- **Evaluation de la corticosensibilité :** 65% des patients étaient corticosensibles. La réponse aux corticoïdes était liée au taux de GB (mauvaise réponse dans les formes hyperleucocytaires), à l'immunophénotypage (meilleure réponse des LAL B 71% comparée aux LAL T 56% et aux LAL avec marqueurs myéloïdes 56% p 0.002) mais pas à l'âge.
- **Evaluation de l'induction et toxicité :**
 - ✓ Le taux de RC 82%, échec 11% et 7% de décès en induction.
 - ✓ Il n'y avait pas de différence entre les deux bras de randomisation concernant le taux de RC, le taux d'échec ou le taux de décès en induction. L'adjonction du Cyclophosphamide n'avait pas amélioré le taux de RC : 81% dans le bras Cyclophosphamide+, 83% dans le 2^{ème} bras.
 - ✓ Après cure de rattrapage pour les patients en échec, le taux de RC a augmenté à 86%.

Partie théorique

- ✓ En analyse univariée, l'obtention de la RC était liée à l'âge (p 0.001), au taux de GB (p 0.004), au type immunophénotypique (83% dans les LAL B, 85% dans les LAL T et 71% LAL avec marqueurs myéloïdes p 0.001) et à la réponse aux corticoïdes (p 0.001).
- ✓ Cependant, en analyse multivariée, le taux de RC s'est avéré fortement influencé par l'âge (p 0.0001) et la réponse aux corticoïdes (p 0.0001).
- ✓ La principale cause de décès en induction était l'infection, alors que les événements hémorragiques et thrombo-emboliques en rapport avec la L Asparaginase ont disparu lorsque le médicament a été remplacé par Erwinia ASP.
- **Evaluation de la phase de consolidation** : le renforcement du traitement de maintenance par une chimiothérapie de consolidation intensifiée n'a pas montré d'impact significatif sur la durée de la RC : à 8 ans, la SS maladie à long terme et la médiane de la survie sans progression étaient similaires dans les deux bras de randomisation. Chez un nombre élevé de patients, la consolidation n'a pas été réalisée dans les 6 mois prévus, nécessitant presque une année en raison d'une myélosuppression. Le taux de rechute précoce est estimé à 41% incriminant d'une part le délai de l'institution de la consolidation et d'autre part au fait qu'aucune stratégie spécifique n'a été appliquée aux patients de haut risque. [82, 83]

V.3.2.3 L'essai du protocole FRALL 93 par l'équipe de l'Hôtel-Dieu:

Suite aux résultats publiés par le groupe FRALL chez l'enfant, cette équipe a testé la faisabilité et l'efficacité du protocole pédiatrique FRALL93 groupe haut risque chez 40 patients âgés entre 18 et 40 ans présentant une LAL Ph négatif. Une comparaison des résultats avec ceux du protocole EORTC ALL4 a été ensuite réalisée.

Les patients ont été inclus entre Mai 2001 et Décembre 2008 :

Les caractéristiques des patients :

- L'âge moyen 34 ± 10 ans, médiane 33 ans.
- Sex ratio H/F : 2.3/1.
- 17 LALT, 23 LALB.
- Taux de GB moyen : $38\ 000/\text{mm}^3 \pm 65\ 000/\text{mm}^3$.
- Une localisation neuroméningée notée chez 2 pts et une localisation testiculaire chez 1 pt.
- Les anomalies cytogénétiques : t (1.19) (q23 ; p13) : 2 pts ; caryotype hyperploïde : 1 pt ; caryotype hypoploïde : 2 pts et une t (4.11) (q21 ; q23) : 1 pt.

Partie théorique

Evaluation de la réponse :

- Corticosensibilité : 80%, chimiosensibilité : 77% et cortico et chimiosensibilité : 70%.
 - Le taux de RC : 90% après la cure d'induction et 95% après cure de rattrapage.
 - La SS maladie $76 \pm 8\%$ et la SG $75 \pm 8\%$.
 - Sept patients ont été greffés en RC1 : 2 patients pour anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (t(4,11) et hypoploïdie) et 5 patients pour cortico et/ou chimiorésistance.
 - Les facteurs pronostiques :
 - ✓ L'âge : les patients âgés de moins de 40 ans avaient une meilleure SS maladie à 4 ans : $81 \pm 9\%$ vs $51 \pm 15\%$ (p 0.05) de même qu'une meilleure SG à 4 ans : $83 \pm 7.8\%$ vs $45 \pm 15\%$ (p 0.03).
 - ✓ La cortico et la chimiosensibilité : la SS maladie à 4 ans des patients cortico et chimiosensibles $86 \pm 9\%$ vs $36 \pm 16\%$ (p 0.001), la SG à 4 ans $95 \pm 4.4\%$ vs $28 \pm 13\%$ (p < 0.0001).
 - ✓ Cependant, la SS maladie et la SG n'étaient pas influencées par les autres paramètres à savoir le taux de GB, l'immunophénotypage, le sexe ou la performance statut.
 - ✓ En analyse univariée, l'âge et la cortico/chimiosensibilité avaient un impact sur la SS maladie et la SG.
- En analyse multivariée, le seul paramètre prédictif de bon pronostic fut la cortico/chimiosensibilité.

➤ **Evaluation de la tolérance :**

- ✓ globalement, la tolérance était acceptable. L'équipe a noté un seul décès lié à la chimiothérapie d'induction (patient de 54 ans), les autres décès étaient liés à la greffe de CSH (1 cas) et décès en échec (8 cas).
- ✓ Toxicité non hématologique : toxicité hépatique (20 patients), infections (15 patients), hypofibrinogénémie < 0.5 g/l (6 patients), complications thrombo-emboliques (4 patients), pancréatite aiguë (2 patients) et une allergie à la L Asparaginase chez 1 patient.
- ✓ Les perfusions de L Asparaginase ont été réduites chez les patients âgés de plus de 40 ans (78%) comparés aux patients de moins de 40 ans (28%), de même que les perfusions de Vincristine (42% vs 15%).
- **Comparaison avec le protocole EORTC ALL4 :** au diagnostic, les caractéristiques clinico-biologiques des patients étaient similaires dans les deux groupes.
- ✓ Le taux de RC était similaire dans les deux groupes : 95% dans le protocole pédiatrique vs 100% dans ALL4.
- ✓ Après un suivi médian identique dans les deux groupes, la SS maladie et la SG étaient significativement meilleures chez les patients traités par le protocole pédiatrique que ceux traités par le protocole ALL4 : SS maladie à 4 ans : $73 \pm 7\%$ vs $46 \pm 12\%$ respectivement (p 0.04) et SG à 4

ans : $72\pm 7\%$ vs $52\pm 11\%$ ($p 0.05$) respectivement. Cette différence était plus significative chez les patients de moins de 40 ans.

Ainsi, l'équipe de l'Hôtel-Dieu a conclu que l'application du protocole pédiatrique chez les patients adultes atteints d'une LAL Ph négatif a permis d'obtenir des résultats significativement meilleurs comparés au protocole adulte, en plus la double intensification retardée a amélioré la SS maladie et la SG. Ces résultats étaient en rapport avec un taux de rechute plus bas dans le protocole pédiatrique ce qui a confirmé le rôle majeur des doses élevées des drogues et l'importance de respecter la dose-intensité.

En vue de réduire la toxicité de la procédure, les auteurs ont recommandé une prophylaxie anti-infectieuse par Céfotaxime ou Amoxicilline-acide clavulanique et l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires pendant l'induction et l'intensification retardée de même qu'une prophylaxie antivirale par Valaciclovir et antipneumocystis par Sulfamethoxazol-triméthoprime pendant toute la durée du traitement. [55]

V.3.2.4 L'essai du protocole DFCI au Princess Margaret Hospital Toronto :

Durant la période 2000-2006, à l'hôpital Princesse Margaret de Toronto, les patients atteints de LAL Ph négatif étaient traités en première intention par le protocole pédiatrique modifié DFCI. Ainsi 85 patients LAL Ph négatif âgés entre 18 et 60 ans ont été intégrés à ce protocole.

Tous les patients ont reçu du Triméthoprim-sulfaméthoxazole 800/160 mg à dose préventive du *Pneumocystis Carinii* de l'induction jusqu'à la fin du traitement d'entretien et une prophylaxie antifongique a été instituée pendant l'induction par du Fluconazol 400 mg/j. Les patients ont également reçu des Biphosphonates avec Calcium et vitamine D en prophylaxie de l'ostéonécrose induite par les corticoïdes. Avant Décembre 2002, tous les patients en RC ayant un donneur compatible apparenté recevaient une greffe de SCH ; après cette date, seuls les patients haut risque sont orientés vers la greffe ($\text{préB} + \text{GB} > 30\ 000/\text{mm}^3$, LAL T+ $\text{GB} > 100\ 000^3$, présence d'un réarrangement du gène MLL).

Les caractéristiques des patients :

- L'âge médian : 37 ans (18 -60).
- Sex ratio H/F : 58/27.
- Immunophénotype : préB 72%, LAL T 28%, marqueurs myéloïdes aberrants présents 48%.
- Taux de GB médian : $10\ 500/\text{mm}^3$ (900 – 280 000), LAL B + $\text{GB} > 30\ 000/\text{mm}^3$ ou LAL T + $\text{GB} > 100\ 000/\text{mm}^3$: 15%.
- Localisation du SNC : 16%.
- Anomalies cytogénétiques : caryotype normal 28%, réarrangement du MLL 12%, hyperdyploïdie 4%, $t(1,19)$ 4%, caryotype complexe 13%.

Evaluation de l'induction :

- Le taux de RC : 89%, 4 patients étaient en échec et 5 patients sont décédés en induction de cause infectieuse (4 : candidémie suspectée ou prouvée et 1 abcès cérébral d'étiologie indéterminée).
- L'analyse des facteurs prédictifs pour l'obtention de RC : dans cette étude, l'âge, le taux de GB initial, l'immunophénotypage et le réarrangement du MLL ont été analysés ; parmi eux, le seul facteur prédictif pour l'obtention de RC fut l'âge : taux de RC 98% si âge \leq 35 ans vs 81% si âge $>$ 35 ans (p 0.03).

Les auteurs ont rapporté une tendance à l'augmentation de la mortalité en induction avec l'âge : de 0% si âge \leq 35 ans à 20% si âge \geq 50 ans.

- Le traitement post induction : parmi les 76 patients en RC, 12 ont bénéficié d'une greffe de CSH et 64 patients ont poursuivi le protocole de chimiothérapie : 3 sont décédés en RC, 11 ont rechuté et 50 patients étaient en RC entretenue.
- L'analyse des survies : à 3 ans, la SG pour tous les patients était de 67% (IC 95% : 57% - 78%) et la SS maladie de 71% (IC 95%, 61% - 82%) et de 63% et 71% respectivement à 5 ans. L'analyse des facteurs pronostiques a démontré que l'âge au-delà de 35 ans était associé à une SG inférieure et une tendance vers une SS maladie inférieure. L'hyperleucocytose et le réarrangement du gène MLL ont également été associés à une SG et une SS maladie inférieures. Par ailleurs, ni les autres anomalies cytogénétiques ni l'immunophénotype ou la localisation du SNC n'a eu un impact significatif sur la survie. Douze patients ont été allogreffés en RC1 (3 haut risque, 9 risque standard), parmi eux 7 patients sont décédés dont 5 suite à la toxicité de la procédure ; la SG et la SS maladie de ces patients étaient inférieures à celle des patients non allogreffés en RC1.

➤ **Evaluation de la tolérance:**

- ✓ Pendant la cure d'induction : les complications majeures étaient les infections incluant les fièvres non documentées (13 patients), bactériémies (13 pts), IFI (9 pts) et suspicion d'une méningite à simplex herpes virus (2 pts). Les complications non infectieuses incluant : diabète cortico-induit (10 pts), mucite grade III (5 pts), neuropathie/iléus (4 pts), crises d'épilepsie, IRA, colite inflammatoire.
- ✓ Pendant la phase d'intensification : infections bactériennes (47%), ostéonécrose (32%), thrombose veineuse (23%), neuropathie (22%), pancréatite (7%), réaction d'hypersensibilité à L Asparaginase (5%).
- ✓ Le traitement d'entretien a été bien toléré avec peu de complications.

Les auteurs ont conclu que leurs résultats étaient supérieurs à ceux des LAL traitées par des protocoles d'adulte déjà rapportés (LALA 94, Hyer CVAD, MRC UKALL XII/ECOG) et rejoignent les résultats favorables des groupes utilisant les protocoles pédiatriques (PETHEMA, GRAALL 2003). Ils ont par ailleurs démontré la faisabilité de ce protocole chez l'adulte jusqu'à l'âge de 60 ans ; les résultats étaient particulièrement favorables chez les patients jusqu'à l'âge de 35 ans. En raison d'une mortalité plus élevée au-delà de cet âge essentiellement d'infection, ils suggèrent la possibilité d'améliorer leurs résultats par la prescription d'une antibioprophylaxie et la modification de l'induction (reporter le Méthotrexate haute dose à la phase post-rémission chez les patients âgés afin de réduire la toxicité muqueuse durant l'induction).

De moins bons résultats ont été obtenus chez les patients haut risque (hyperleucocytose, réarrangement du gène MLL notamment t(4,11)) ; les auteurs ont suggéré que l'allogreffe de SCH en RC1 pourrait améliorer le devenir de ce groupe de patients.

Les auteurs ont également tenté d'évaluer, comme cela a été fait chez l'enfant, l'impact de la réduction des doses de la L Asparaginase sur les résultats ; sachant que cette drogue a été mal tolérée par certains patients qui ont reçu moins de 80% des doses requises. Il a été rapporté que la SS rechute à 3 ans des patients qui ont reçu au moins 80% de la dose de cette drogue était identique à celle des adolescents ; cependant, ils n'ont pas pu confirmer avec certitude l'implication de la L Asparaginase seule puisque chez les patients intolérants les doses d'autres drogues ont été également réduites, suggérant la nécessité de séries plus larges de patients afin de pouvoir confirmer cette hypothèse.

Quant à l'interprétation des résultats de la greffe de CSH, les auteurs sont restés réticents du fait du nombre restreint et non informatif des patients allogreffés et n'ont pas été en faveur de proposer cette procédure aux patients jeunes de risque standard. Néanmoins, ils ont suggéré d'autres moyens, comme l'évaluation de la MRD, pour identifier les patients à haut risque de rechute candidats à la greffe de CSH. [57]

V.3.2.5 L'expérience tunisienne :

- **L'équipe du CHU Ferhat Hached de Sousse :** ont publié les résultats de la prise en charge de 30 patients adultes atteints d'une LAL traités par le protocole Hyper CVAD entre 2003 et 2010.

✓ **Caractéristiques des patients :**

- L'âge médian : 33,5 ans (17 – 58).
- Sex ratio : 2.3.
- LAL B : 29.1%, LAL T : 41.9%.
- 24% des patients avaient une hyperleucocytose $> 100\,000/\text{mm}^3$.
- Le caryotype était normal chez 13 patients, une anomalie simple a été retrouvée dans 5 cas et des anomalies complexes dans 4 cas.

Partie théorique

✓ **Evaluation :**

- Le taux de RC : 76,7%.
- La SG à 12 mois : 79%, à 24 mois : 14,4%. La SSE à 12 mois : 69%, à 24 mois : 47,3%. Le sexe et les anomalies du caryotype constituent les facteurs ayant une corrélation significative avec la survie.
- ✓ **Conclusion :** les auteurs ont suggéré une intensification thérapeutique par l'augmentation des doses d'anthracyclines et l'adjonction de la L Asparaginase et d'anti CD20 afin d'améliorer leurs résultats étiquetés comme encourageants. [84]

• **L'équipe du centre Aziza Othmana :**

De Janvier 2005 à Juillet 2011, 51 patients adultes atteints d'une LAL ont été traités par trois essais successifs au service d'hématologie du centre hospitalo-universitaire Aziza Othmana : LALA03 de 2005 à 2007, Hyper CVAD de 2008 à 2010 et GRAALL 2005 depuis 2010.

Caractéristiques des patients :

- L'âge médian : 37,5 ans (21 – 59 ans).
- Sex-ratio : H/F : 2.6.
- LAL B : 60%, LAL T : 35%.
- Taux de GB médian : 18 200/mm³ (300 – 265 000).

Evaluation :

- taux de RC : 74,5%.
- Taux de décès en induction : 15,6% ; suite à un choc septique dans 5 cas et à une pneumonie dans 3 cas.
- 14 patients ont bénéficié d'une allogreffe à partir d'un donneur apparenté.
- La médiane de survie globale : 18 mois ; la SG à 3 ans : 30%.
- En analyse univariée, l'âge de moins de 32 ans et l'allogreffe avaient un impact positif sur la SG.
- Pour l'ensemble des patients de l'étude, la SS rechute à 3 ans était de 20%. Malgré une SS rechute plus faible avec le protocole Hyper CVAD, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 protocoles, mais une tendance vers de meilleurs résultats avec les protocoles d'inspiration pédiatriques : LALA03 et GRAALL2005.
- Les auteurs ont conclu que les résultats des LAL de l'adulte en Tunisie demeurent non satisfaisants et peuvent être améliorés par les protocoles d'inspiration pédiatrique malgré que ces derniers soient associés à un taux de mortalité en induction plus élevé mais en même temps à une RC de durée prolongée comparée à celle de l'Hyper CVAD. [85]

V.4 Les facteurs pronostiques des LAL :

En l'absence de tout traitement, la leucémie aigüe est mortelle en quelques semaines essentiellement par complications hémorragiques et/ou infectieuses. Ce délai peut cependant être nettement prolongé dans certains cas, par un traitement symptomatique (transfusions et traitement des complications infectieuses). De nombreux paramètres clinico-biologiques corrélés au pronostic ont été identifiés qui ont permis de mieux affiner la prise en charge du patient, en intensifiant les traitements et/ou en préparant à la greffe de CSH en cas de mise en évidence précoce de facteurs pronostiques péjoratifs.

Des modèles pronostiques ont été établis afin d'adapter au mieux les thérapeutiques à l'agressivité de la maladie. Ces facteurs varient plus ou moins d'un groupe coopérateur à un autre. Cependant, un certain nombre de critères pronostiques sont partagés parmi les plus grands groupes internationaux de la LAL, ils sont basés sur les caractéristiques initiales présentes au diagnostic de la maladie et sur des critères dynamiques (après obtention de la rémission complète), dont la plupart sont communs à tous les protocoles, avec des variations selon l'expérience de chaque groupe d'investigateurs.

Cependant, la plupart de ces facteurs ont été déterminés par des analyses univariées et n'étaient pas nécessairement des facteurs pronostiques indépendants ; ainsi de nombreux facteurs pronostiques rapportés, ont été remplacés, suite à des analyses multivariées par les anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires conduisant au changement de l'approche historique basée sur l'âge, le taux des globules blancs et l'immunophénotypage par une approche plus récente qui intègre des marqueurs cytogénétiques et moléculaires. [22, 86, 87]

V.4.1 Facteurs pronostiques au diagnostic :

V.4.1.1 Facteurs liés au patient :

a- L'âge : l'âge a été reconnu comme un facteur pronostic majeur dans toutes les études, tant en terme de taux de rémission qu'en durée de rémission complète. Les adolescents ont classiquement un pronostic plus défavorable que les jeunes enfants, mais les résultats se sont améliorés avec l'utilisation de traitements plus intensifs ; l'usage de protocoles thérapeutiques pédiatriques chez l'adolescent semble plus efficace que celui des protocoles des adultes.

Chez l'adulte, la tolérance au traitement est meilleure chez les moins de 45 ans et permet l'administration de doses plus intensives de chimiothérapie, proches des doses pédiatriques. L'étude GRAALL 2005 a conclu que 55 ans était l'âge limite pour les protocoles d'inspiration pédiatrique et ceci à cause de la toxicité excessive et non observance au traitement au-delà de cet âge. Les comorbidités sont plus fréquentes chez les adultes de plus de 60 ans, mais aussi l'association de maladie plus chimiorésistance (fréquence des LAL BCR ABL de même que les hypodiploïdies, les

near-triploïdies et les caryotypes complexes) ainsi qu'une plus forte expression du gène de la MDR [70].

V.4.1.2 Facteurs liés à la maladie :

a- Clinique : la présence d'un syndrome tumoral surtout d'une masse médiastinale ou d'une atteinte neurologique est associée à un mauvais pronostic. Ces facteurs sont gommés dans le protocole GRAALL 2013 par les éléments de cytogénétique et de biologie moléculaire.

b- Hyperleucocytose : le taux de globules blancs est un autre facteur pronostique qui a été rapporté par toutes les études sur les LAL ; un taux $> 30\ 000/\text{mm}^3$ pour les LALB et $> 100\ 000/\text{mm}^3$ pour les LALT a été arbitrairement utilisé par les études cliniques.

L'hyperleucocytose est retenue comme un facteur de mauvais pronostic reflétant une masse tumorale plus importante et une plus grande fréquence de l'envahissement du système nerveux central au diagnostic. De même, il a été rapporté que le taux de GB se substitut, au moins en partie, à d'autres facteurs pronostiques tels que la t(4,11) associée à une hyperleucocytose au diagnostic et la t(12,21) généralement associée à un taux de GB bas [88, 89]

c- Phénotype immunologique : historiquement, l'immunophénotypage a été considéré comme l'un des plus importants facteurs pronostiques et a eu un impact majeur dans la stratégie thérapeutique. Presque toutes les études ont rapporté l'impact pronostique indépendant de l'immunophénotypage avec des taux de réponses meilleurs des LAL T et donc une meilleure survie et un pronostic péjoratif des LAL proB ou pré préB et des LAL T immatures ; cependant, comme pour l'âge et le taux de GB au diagnostic, ces études ont été faites au moment où les anomalies cytogénétiques et moléculaires n'étaient pas utilisées pour la stratification des patients.

Peu d'études se sont intéressées aux LAL T de l'adulte du fait de sa rareté (environ 25%) analysant leurs caractéristiques cliniques et biologiques avec comme but de l'étude l'identification de facteurs pronostiques, ils ont ainsi montré une relation entre le pronostic et le stade de différenciation des cellules T : taux de RC 91% dans les LAL T corticale/mature à l'opposé des formes pro/pré T avec un taux de RC de 56%. Il a été rapporté que le pronostic des ETP ALL traitées par un protocole de chimiothérapie intensive ne différerait pas significativement par rapport aux autres types de LAL T et que l'influence pronostique du phénotype T est diminuée voire perdue dans les protocoles utilisant une chimiothérapie agressive ; ceci a transformé le pronostic des LAL T de l'adulte, qui aujourd'hui répondent mieux que les LAL B [78, 79, 80, 81]. Ceci a été confirmé par le groupe d'étude GRAALL qui a comparé rétrospectivement les résultats des protocoles LALA94 et GRAALL 2003/2005 dans les LAL T, le taux de RC était identique dans les deux protocoles (92%), cependant l'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 63% dans le bras LALA94 vs 36% dans le bras GRAALL ($p : 0,0001$), une

Partie théorique

SSE à 3 ans 34% vs 54% (p : 0,001), une SG à 3 ans 45% vs 58% (p : 0,002). Il n'y avait pas de modifications dans les résultats lorsque les patients étaient censurés à la greffe de cellules souches.

Concernant les patients jeunes LAL B Ph négatif, actuellement, avec les protocoles intensifiés, leur SG est comprise entre 60 -70% à 5 ans avec la mise en évidence de nouveaux facteurs pronostiques qui ont permis de mieux discriminer les patients à haut risque de rechute et de mieux définir la place de l'allogreffe en consolidation. Ces nouveaux facteurs ont supplanté du point de vue statistique tous les autres facteurs pronostiques, à l'exception de la t(4,11), précédemment décrits.

La négativité du CD10 dans les LAL B est de mauvais pronostic, il a été rapporté par le groupe GMALL que cette entité était fréquemment associée à des réarrangements du MLL (82%). Par ailleurs, les LAL immatures sont de moins bon pronostic que les matures (LAL proB et préB CD10 négatif).

Concernant l'impact pronostique du CD20, exprimé par approximativement 40% des LAL préB, il a été confirmé par le groupe d'étude GRAALL de même que par les résultats du protocole Hyper CVAD que l'incidence des rechutes précoces était élevée et la survie globale à 3 ans inférieure à celle des patients CD20 négatifs (49% vs 61%). [72]

L'expression des marqueurs myéloïdes CD13 et/ou CD33 a également été analysée, les groupes d'étude MRC/ECOG et le GIMEMA, ont rapporté un meilleur taux de RC chez les patients n'exprimant pas les mais sans atteindre le seuil de significativité. Par contre, l'expression du CD34 était associée à un mauvais pronostic avec un taux de RC 54% vs 84% en cas de non expression du CD34. [24, 65, 71, 72, 77]

d- **Anomalies cytogénétiques et moléculaires :**

Les LAL sont caractérisées par l'acquisition d'anomalies chromosomiques récurrentes et clonales ; depuis les années 80, différents groupes d'étude (CALGB, GIMEMA et MRC UKALLXII/ECOG) se sont intéressés à analyser l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques dans les LAL de l'adulte, ils ont démontré, que même en analyse multivariée, ces marqueurs gardaient leur impact pronostique. A la différence des formes pédiatriques, les LAL de l'adulte sont caractérisées par la prédominance des marqueurs cytogénétiques de mauvais pronostic (Tableau XII).

Le pronostic défavorable de l'hypodiploïdie et la quasi-triploïdie a été démontré dans le protocole LALA avec une SS maladie moyenne de 8 mois. De même, les protocoles MRC/ECOG ont évalué les corrélations cliniques en analyse multivariée des anomalies cytogénétiques sur une cohorte de 1522 patients adultes atteints d'une LAL Ph négatif mettant en évidence le caractère péjoratif du caryotype complexe, de l'hypodiploïdie/quasi-triploïdie et de la t(4,11).

Dans les LAL T, peu de marqueurs sont suffisamment fréquents dans de larges sous-groupes pour permettre leur utilisation dans la stratification pronostique. Une faible expression de ERG et BAALC

Partie théorique

ainsi que la mutation du NOTCH ou de FBXW7 ont été proposés comme des marqueurs pronostiques dans de larges cohortes de patients adultes comme rapportés dans les protocoles LALA/GRAALL 03-05.

D'autres études ont rapporté des résultats variables, Baldus et al ont publié dans leur étude que le statut mutationnel N/F n'était pas prédictif de la réponse au traitement ni de la survie, cependant ils ont noté une tendance vers un impact pronostique favorable de la mutation N/F dans un petit groupe de patients avec une faible expression de ERG/BAALC. [90, 91, 92, 93, 94]

L'identification d'une série de nouvelles translocations impliquant le locus de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGH @) et les microdélétions dans les précurseurs des cellules B a redéfini le profil génétique des LAL.

Concernant les translocations de l'IGH, la première étude qui a estimé son incidence et évalué son impact pronostique, et ceci en analysant les résultats des essais thérapeutiques UKALL 2003 et UKALL XII (3269 patients), a identifié l'anomalie chez 5% des patients avec un pronostic défavorable chez l'adulte. [93]

Quant aux LAL B Ph like, de nombreuses études ont confirmé leur pronostic péjoratif avec une maladie résiduelle le plus souvent détectable à l'issue du traitement d'induction et de consolidation, les essais HOVON ont estimé leur fréquence à 17% avec un âge médian de 25 ans. L'association d'une délétion de l'IKZF1 était associée chez 35% d'entre eux. Le taux d'échec rapporté après induction est de 29% et une incidence cumulative de rechute à 5 ans de 67%. En cas de greffe de CSH en RC1, les taux de survie étaient meilleurs.

Cette entité particulière est, dans les cohortes historiques, associée à une MRD positive et à une survie médiocre. Mais ce constat mérite d'être réexaminé à l'heure des protocoles modernes. De plus, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation consensuelle concernant sa prise en charge, le fait que les voies JAK/STAT ou ABL soient souvent altérées pourrait rendre cette nouvelle entité accessible à des thérapies ciblées spécifiques. [94, 95, 96, 97, 98]

Les LAL B avec i AMP21 ont un faible taux de SSE à 5ans comparées aux autres LAL B traitées par le même protocole ; il a également été rapporté un taux élevé de rechute estimé à 3 fois par rapport aux autres types de LAL B et un risque de décès 2 fois plus élevé. Ainsi suite à ces résultats, le groupe d'études anglais (COG et UKALL) a recommandé de transférer les patients ayant cette anomalie vers le bras haut risque afin d'être traités par une chimiothérapie haut risque avec indication d'une greffe de CSH en RC1 sans tenir compte de la MRD. [99]

Les réarrangements du MLL sont associés, dans tous les cas, à un très mauvais pronostic. Moorman et al rapportent que 9% des patients incluent dans les essais MRC UKALLXII/ECOG 2993 présentaient un réarrangement du MLL. Les patients avec une t(4,11) avaient une SSE et SG significativement

Partie théorique

inférieures à celle des autres patient Ph négatif ; 11% n'ont pas achevé de RC et la majorité d'entre eux ont rechuté précocement avec un délai médian de rechute de 6,5 mois ; En analyse multivariée, la t(4,11) a gardé son impact pronostique péjoratif avec une SG à 5 ans de 35% vs 49% (p 0,04).

La t(12,21) et l'hyperdiploïdie sont associées à un bon pronostic.

Les LAL B à caryotype normal ont un pronostic intermédiaire ; cependant, les LAL B avec une near triploïdie, une t(9,22), un réarrangement MLL ou une hypodiploïdie ont un pronostic défavorable. Tandis que le pronostic de la t(1,19) E2A-PBX1 est controversé [27, 28, 29, 30, 31,32, 33, 94, 95].

Suite à la description de ces marqueurs génétiques et moléculaires, les groupes SWOG, CALGB, ECOG/MRC, GIMEMA, LALA [100, 101, 102, 103] ont proposé une nouvelle stratification du risque en 4 niveaux :

Risque standard (SR) : LAL B avec une haute diploïdie (51 à 65 chromosomes) avec une SG à 5 ans 50%.

Risque intermédiaire (IR) : caryotype normal, anomalie du 11q hors MLL, del 6q, del 17 p, del 12p, -13/del 13q, t(14q32), t(10,14) et de basse diploïdie (47-50 chromosomes), la SG à 5 ans 40%.

Haut risque (HR) : -7/del 7, +8, 11q23/MLL, t(1,19)/ t(17,19), t(5,14)/TLX3 et pour les LAL T la fusion CALM-AF1.

Très haut risque (VHR) : défini par t(4,11)/MLL-AF4, t(8,14)/MYC-IGH, caryotype complexe (> 5 anomalies), hypodiploïdie, quasi-diploïdie.

Partie théorique

anomalie	Incidence	Pronostic
Hyperdiploïdie	< 10%	Favorable
Formes hypo diploïdes, haploïde et quasi-triploïdes	< 5%	Défavorable
Réarrangements du MLL	10%	Défavorable
Caryotype complexe > 5 anomalies	< 5%	Défavorable
T(9,22) (q34, q11)/ BCR ABL1	30 à 40%	Défavorable
TCF3-PBX1 et TCF3-HLF	4% jeune adulte	Défavorable
i AMP 21	Adolescents principalement	Défavorable
Mutation/délétion gène IKZF 1	3/4 LAL Ph+, 1/3 LAL Ph -	Défavorable
LAL BCR ABL like	Proportion significative chez les 15-25 ans	Défavorable
Réarrangement du CRLF2	Jusqu'à 50% des LAL BCR ABL like	Défavorable
Mutation du PAX 5	Environ 30% LAL B	Inconnu
Délétion intra génique de ERG	Environ 3%	Favorable
t(12,21) (p12, q22)/ TEL-AML 1	1 à 3%	Favorable
Surexpression de TAL 1-t(1,14) (p32, q11)		Défavorable
t(5,14)/surexpression TLX3/HOX 11 L2	10 à 15%	Défavorable
t(10,11) (p13, q14)	7% LALT, >30% LALT immature	Défavorable
Mutation du RAS ou PTEN	20 à 25%	Défavorable
Surexpression de BAALC		Défavorable
Mutations de <i>JAK1/2, PTPN2, IL7-R</i>		Défavorable
Mutations de <i>FLT3</i>	2-4 %	Défavorable
ETP, surtout si <i>CALM-AF10+</i>	8 %	Défavorable
Perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeurs : CDKN2A/B		
t (10 ; 14), t (7 ; 10)/surexpression de <i>TLX1/HOX11</i>	10-20 %	Favorable
Mutations de <i>NOTCH1</i> ou <i>FBXW7</i>	> 60%	Favorable

Tableau XII: incidence et pronostic des différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires.

[20]

V.4.1.3 Facteurs après initiation du traitement :

L'étude de la réponse au traitement se fait à plusieurs points de suivi:

- **Evaluation de la corticosensibilité:** évaluation morphologique précoce, il s'agit d'un facteur pronostic important défini par l'élimination rapide des blastes dans le sang périphérique ($< 1000/\text{mm}^3$) au décours de la préphase de corticoïdes. La corticosensibilité est de bon pronostic.
- **Evaluation de la chimiosensibilité:** définie par 5% ou moins de blastes médullaires à J8 ou J14 évaluée par cytologie sur le myélogramme. La chimiosensibilité est de bon pronostic.
- **La réponse cytologique après la cure d'induction :** l'absence d'obtention de la rémission complète (RC) au décours de la cure d'induction est de mauvais pronostic.
- **Le taux de MRD après traitement :** c'est l'estimation du nombre de cellules leucémiques résiduelles résistantes à la chimiothérapie responsables de la rechute ; afin d'évaluer le risque de rechute propre à chaque patient, de nouvelles techniques ont été développées pour estimer le nombre de ces cellules leucémiques résiduelles (Figure 21).

La maladie résiduelle MRD représente ce faible nombre de cellules persistantes. Elle est quantifiée dans la plupart des études sur un prélèvement de moelle osseuse ; cependant, il a été démontré que le suivi pouvait être effectué sur un prélèvement de sang périphérique. Elle est évaluée à différents moments du traitement, après la cure d'induction ou au décours des blocs de consolidation et du traitement d'entretien ; les temps de ces différents points de suivi varient en fonction des centres et des protocoles thérapeutiques.

La rémission moléculaire est définie par l'indélectabilité du réarrangement des gènes du TCR ou des Ig en biologie moléculaire.

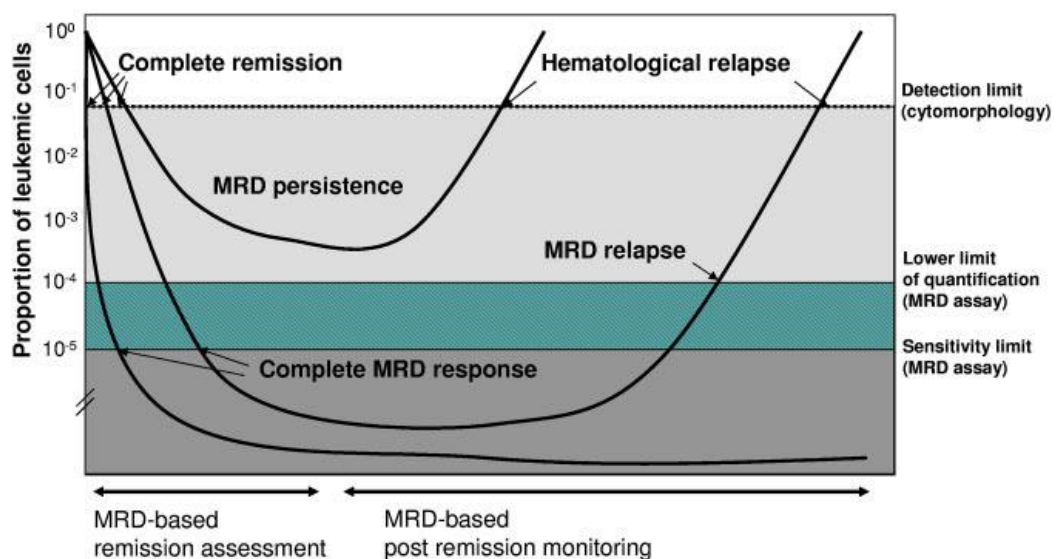


Figure 21 : définition de la MRD dans les LAL. [101].

Partie théorique

L'étude de la MRD est réalisée par différentes techniques qui doivent être sensible ($\leq 10^{-4}$), largement applicables, précises, fiables et rapides:

- **La biologie moléculaire** : par PCR en étudiant les gènes de fusion et le réarrangement clonal des gènes qui codent pour les Ig et les TCR. Elle permet de détecter 1 cellule leucémique parmi 10 000 à 100 000 cellules normales, soit une sensibilité de 10^{-4} à 10^{-5} . C'est une méthode fiable et précise.
- **La cytométrie en flux (CMF)** : est basée sur l'identification de marqueurs immunophénotypiques exprimés sur les cellules leucémiques mais pas sur les cellules normales. Aucun marqueur spécifique de blastes leucémiques n'a encore été trouvé. Cependant, il a été remarqué que les cellules leucémiques expriment de façon aberrante certains marqueurs appelés LAIP : Leukemia associated aberrant immunophenotype. Sa sensibilité dépendra de la spécificité de l'immunophénotypage et du nombre de cellules disponibles pour l'analyse, elle est en général de 0,01% et donc n'atteint pas 10^{-4} .
- **le séquençage à haut débit et la CMF next_generation (multidimensionnelle)** : ce sont deux technologies à haut débit ; des études ont évalué la MRD dans les LAL T par séquençage à haut débit des régions variables du TCR bêta et TCR gamma, les résultats montrent que le NGS permet une meilleure détection de la MRD que la CMF avec une sensibilité inférieure à 10^{-5} .

Ainsi l'analyse de la MRD est devenue le principal facteur pronostic pour déterminer d'une part les mauvais répondeurs et d'autre part le meilleur facteur prédictif de rechute sans oublier son rôle dans le choix de la stratégie du traitement de consolidation (maintenance par chimiothérapie ou par greffe de CSH).

Les avantages escomptés de la surveillance de la MRD sont la réduction de la toxicité et la mortalité lorsque l'allogreffe de CSH peut être évitée en RC1, une utilisation plus rationnelle des ressources thérapeutiques et l'identification des patients VHR pour lesquels les nouveaux traitements expérimentaux sont indiqués.

Toutes les études cliniques (Tableau XIII) l'utilisent actuellement pour définir les groupes pronostiques. Le groupe GMALL a examiné la MRD à 9 moments différents du protocole et a montré que la quantification de la MRD, après deux cures de chimiothérapie (de la 10^{ème} à la 16^{ème} semaine depuis le diagnostic), était le plus important facteur prédictif de la réponse et du devenir des patients avec une survie de 42% pour les patients MRD+ vs 80% en cas de MRD – ($p < 0,001$).

Une équipe égyptienne a suivi la même stratégie et a conduit une étude dont l'objectif est de déterminer la valeur pronostique du monitoring de la MRD par CMF. Les auteurs ont conclu que la MRD est un facteur pronostique indépendant très significatif et prédictif des résultats en termes de SS maladie et de SG ; par ailleurs, il constitue un paramètre informatif dans la conduite de la stratégie thérapeutique.

Partie théorique

Les auteurs ont rapporté une SS maladie à 2 ans de 7% en cas de MRD1 positive vs 57% en cas de MRD1 négative ($p < 0,001$) et une SG à 2 ans de 18% si MRD1 positive vs 65% si MRD1 négative [104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114].

Study	Method	Patients	Threshold, Timing, and Response rate		Prognostic value	
			week 5-11	week 12-17	Univariable analysis	Multivariable analysis
Vidales 2003	3-color FCM	102 BCP- & T-ALL	5.10^{-4} at week 5 49%	NA	Significant for RFS	Significant for RFS with age and WBC
Brüggemann 2006	Ig/TCR RQ-PCR	196 Standard-risk Ph-neg BCP- & T-ALL	10^{-4} at week 6 $\cong 65\%$	10^{-4} at week 16* $\cong 75\%$	Significant for RFS	NA
Holowiecki 2008	3-color FCM	116 Ph-neg BCP- & T-ALL	10^{-3} at \cong week 10 67%	10^{-3} at \cong week 16 78%	Significant for relapse and RFS (first TP)	Significant for relapse and RFS (first TP), with age and WBC
Bassan 2009	Ig/TCR and Fusion transcript RQ-PCR	112 BCP- & T-ALL	NA	10^{-4} at week 16 52%	Significant for relapse and RFS *	Significant for relapse and RFS, with WBC *
Patel 2010	Ig/TCR RQ-PCR and DNA fingerprinting	159 Ph-neg BCP-ALL	10^{-4} at week 9 68%	10^{-4} at week 17 69%	Significant for RFS	NA
Gökbuget 2012	Ig/TCR RQ-PCR	580 Ph-neg BCP- & T-ALL	molCR at week 11 70%	molCR at week 16 76%	Significant for relapse, RFS and OS	Significant for relapse and OS, with age for OS
Ribera 2014	4-color FCM	234 High-risk Ph-neg BCP- & T-ALL	10^{-3} at \cong week 6 75%	5×10^{-4} at week 16-18 86%	Significant for RFS and OS	Significant for RFS and OS
Beldjord 2014	Ig/TCR RQ-PCR	423 Ph-neg BCP- & T-ALL	10^{-4} at week 6 63%	10^{-4} at week 12 86%	Significant for relapse	Significant for relapse with oncogenetics

Tableau XIII: Les études évaluant la MRD dans les LAL de l'adulte [108]

V.5 Les rechutes :

Avec l'utilisation des protocoles de chimiothérapie intensifs, le taux de RC chez les adultes atteints de LAL est de 80 à 90%, cependant 40 à 50% rechutent (rechute hématologique ou moléculaire) avec des formes réfractaires qui demeurent un problème thérapeutique non résolu. Le délai de la rechute est variable.

L'intensification du traitement des patients atteints d'une LAL dépend du risque de rechute en se basant sur une combinaison de facteurs cliniques, cytogénétiques et de réponse précoce au traitement. Cependant, les groupes à risque identifiés par ces variables ne sont pas spécifiques car la plupart des rechutes surviennent dans les groupes à risque intermédiaire ou standard. De ce fait, tous les groupes d'étude ont élaboré des essais randomisés et comparatifs afin d'identifier des facteurs prédictifs de rechute : la réponse moléculaire et les anomalies cytogénétiques et moléculaires constituent les principaux facteurs retenus.

Partie théorique

Le pronostic des patients en rechute est d'autant plus péjoratif que celle-ci survient précocement ou pendant la phase de chimiothérapie active.

Une deuxième RC n'est obtenue que dans 20 à 40% des cas.

La greffe de CSH offre une chance de guérison chez ces patients, mais beaucoup d'entre eux rechutent avant la procédure ou ne sont pas candidats à cette thérapeutique (âge avancé, absence de donneurs compatibles), ainsi cette procédure n'est possible que chez 10 à 33% des pts. La SG à 5 ans de ces pts en cas de greffe est de 8 à 18% et l'EBMT rapporte une survie de 20%. Pour cela du fait du pronostic péjoratif des LAL en rechute, tous les groupes d'étude essaient d'identifier les patients présentant le plus haut risque de rechute et de les inclure dans des stratégies thérapeutiques intensifiées en première ligne et de développer des thérapies de sauvetage efficaces combinant de nouveaux agents avec un mécanisme d'action alternatif à la chimiothérapie standard.

De nouvelles molécules sont proposées à ces patients dans le cadre d'essais : il s'agit de médicaments classiques mais modifiés ou de molécules innovantes.

La Nélarabine a été approuvée dans le traitement des LAL T en rechute.

Une forme liposomale de la Vincristine, l'Asparaginase pégylée ou encapsulée dans les hématies ont également montré une activité dans les LAL en rechute.

Les thérapies ciblées sont en phase de confirmation d'efficacité : Trastuzumab (anti Her2/neu) et Epratuzumab anti CD22 humanisé.

Le Blinatumomab est le premier anticorps bispécifique utilisé dans les LAL MRD + ou LAL en rechute avec des résultats plus que prometteurs : un taux de RC de 69% et une médiane de survie estimée à 9,8 mois.

L'inclusion dans une étude clinique associant une immunothérapie avec CD19 et T-CAR Cell est aussi une possibilité. C'est une immunothérapie ciblée puissante montrant de très bonnes réponses dans des populations hautement réfractaires. Un taux élevé de RC (90%) a été rapporté chez les enfants et les adultes en rechute et/ou réfractaires. Plus encourageant encore sont les rémissions durables observées chez certains patients. Des études plus approfondies au long terme sont nécessaires afin de confirmer les résultats obtenus avec cette nouvelle technologie. [115, 116]

V.6 Utilisation des molécules innovantes et des thérapies ciblées en première RC:

La PEG Asparaginase a récemment été testée chez les adultes LAL en induction standard en première ligne. La drogue a été bien tolérée et a entraîné une déplétion de longue durée de l'asparagine. Ceci a été corrélé à une amélioration de la réponse thérapeutique.

Une forme liposomale de la Vincristine pourra être testée dans les traitements de première ligne chez les patients au-delà de 60 ans chez qui de nouvelles stratégies thérapeutiques réduisant la toxicité sont indispensables.

Partie théorique

Du fait que les cellules leucémiques expriment plusieurs antigènes, celles-ci peuvent être une cible thérapeutique potentielle comme CD20, CD22, CD52 et CD19.

Le développement de l'immunothérapie offre ainsi une opportunité majeure pour l'amélioration du pronostic des patients en situation de rechute ou de maladie réfractaire. Plusieurs stratégies de ciblage des antigènes de surface des cellules leucémiques ont été développées depuis ces dernières années. La LAL B est l'hémopathie dans laquelle les immunothérapies se sont le plus développées.

Les anticorps monoclonaux ciblent sélectivement les antigènes de surface et minimisent ainsi la toxicité sur les autres lignées.

En raison de la forte expression du CD20 dans les cellules B matures des LAL (30 à 50%), les progrès récents les plus marquants dans le traitement sont l'adjonction d'une thérapie ciblée avec l'anticorps anti CD20 : Rituximab.

Les résultats des essais thérapeutiques ont démontré, comme sus cités, que l'association Rituximab à la chimiothérapie a amélioré significativement les taux de RC et semble améliorer la survie sans maladie et la SG. L'hyper CVAD + Rituximab comparé au Hyper CVAD seul a montré une supériorité de Hyper CVAD + Rituximab avec une SG à 3 ans 89% vs 53% ($p < 0.01$) et une SSE à 3 ans 88% vs 60% ($p = 0.03$) et ceci sans toxicité surajoutée [121].

Une étude allemande du groupe GMALL [122] a rapporté des résultats similaires avec l'association du Rituximab à une chimiothérapie intensive en particulier chez les de moins de 55 ans en rapportant des taux de RC 84% et une survie à 3 ans de 56%.

De même que l'essai conduit par le groupe GRAALL déjà présenté.

L'Ofatumumab est un anticorps anti CD20 de deuxième génération ; dans une étude de phase II de la combinaison de Hyper CVAD+Ofatumumab, le taux de RC et le taux de négativité de la MRD sont de 96% et 93% respectivement. Avec un suivi médian de 16 mois, les taux de survie sans progression et de SG sont de 85% et 88% respectivement.

Une nouvelle classe d'anticorps bispécifiques à une seule chaîne, qui réactivent les lymphocytes T cytotoxiques à des antigènes de surface présélectionnés sur les cellules tumorales, a un mode d'action indépendant des anticorps monoclonaux actuels. L'anticorps bispécifique Blinatumomab dirigé contre le CD3 et le CD19 a été utilisé dans les LAL B réfractaires ou en rechute. Le groupe GMALL [122] a traité 21 patients atteints d'une LAL B MRD+ ou en rechute moléculaire par Blinatumomab, cette étude a montré que ce dernier est actif en entraînant une négativité de la MRD chez environ 80% des patients après un cycle prolongeant ainsi leur survie sans maladie de 60% à 3 ans et de 50% à 5 ans. L'étude européenne de phase II (BLAST), concernant 116 patients, a confirmé ces résultats avec 80% de réponses moléculaires après un cycle, une SS rechute médiane de 18.9 mois et une SG médiane de 36.5 mois. Dans cette étude, la question du bénéfice de l'allogreffe est posée, notamment chez les patients en première RC.

Partie théorique

Ceci a été également rapporté par Goekbuget et al. 2014 [105] qui ont évalué la réponse moléculaire dans une étude confirmatoire de phase 2 multicentrique menée chez des patients atteints d'une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaires. Cette étude a recruté 189 patients (âge médian 39 ans), 43% étaient en RC après les deux premiers cycles, 82% présentaient MRD négative. La durée médiane de SG était de 11.4 mois pour les patients avec MRD négative et de 6.7 mois pour ceux avec MRD positive. La durée médiane de SS rechute était de 6.9 mois chez les patients avec MRD négative et de 2.3 mois chez ceux avec MRD positive. Parmi les patients répondeurs, 31 ont reçu une greffe.

Dans une autre étude de phase I/II conduite chez 36 patients avec une LAL réfractaire ou en rechute a rapporté un taux de RC et de RC avec récupération hématologique partielle dans environ 69% avec une rémission moléculaire complète chez 88% d'entre eux.

Par ailleurs, les premiers résultats sur l'efficacité des CAR-T cells anti-CD19 (Figure 22) dans le traitement des LAL B ont été rapportés par l'université de Pennsylvanie, 30 patients adultes et pédiatriques ont été traités, les taux de RC et de réponse moléculaire obtenus sont de 90 et 79% respectivement. La SS rechute était de 67% à 6 mois et la SG de 78% à 1 an. Dans un autre essai conduit chez 16 patients adultes ayant une LAL B réfractaire, les auteurs rapportent un taux de RC de 88% avec une négativité de la MRD dans 75% des cas et une SG médiane de 9 mois.

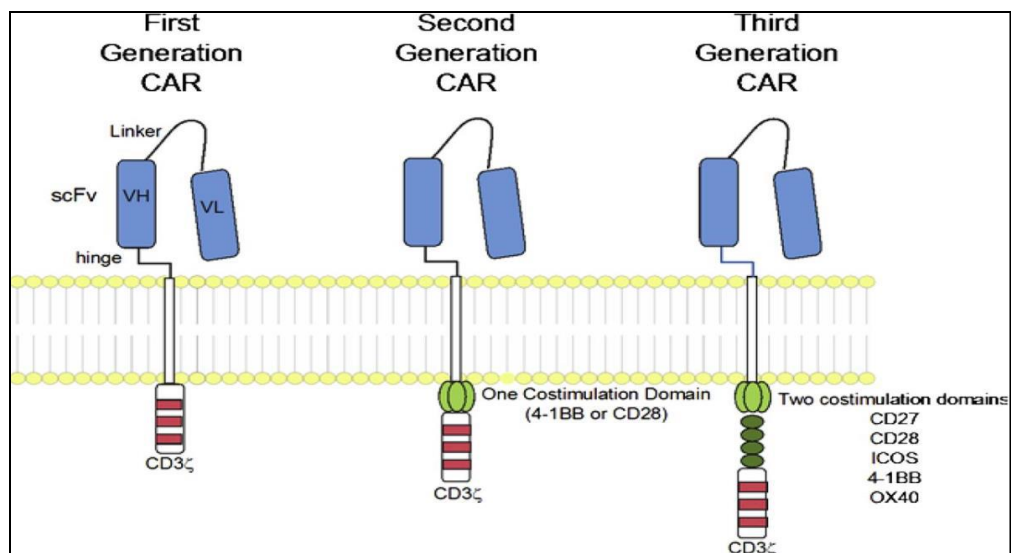


Figure 22: Les 3 générations de CAR ciblant CD19 (T-CAR). [124].

Epratuzumab est un anticorps anti CD22 qui peut également avoir une activité sur cette sous classe de patients comme a été déjà démontré chez un enfant avec une LAL en rechute.

Partie théorique

Alemtuzumab est un anticorps anti CD52, qui s'exprime chez environ 70% des cas de LAL de l'adulte, il est en cours d'exploration en association avec une chimiothérapie standard. (Figure 23)

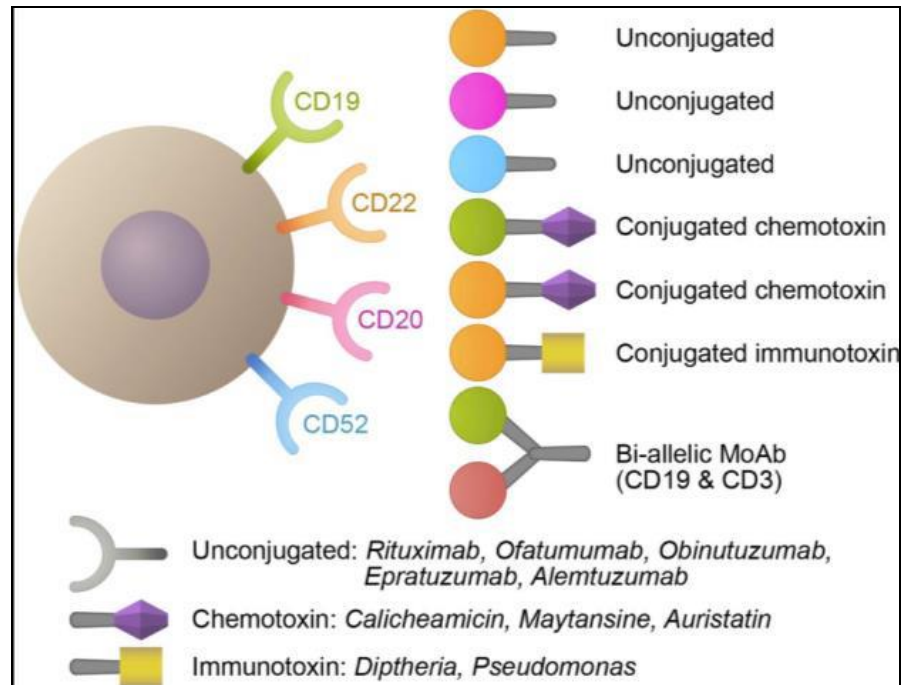


Figure 23: Différents anticorps monoclonaux et leur méthode de couplage utilisés dans le traitement des LAL-B. [122].

De nouvelles molécules analogues de la purine et de nouvelles préparations d'agents déjà existants sont actuellement prometteuses. La Nelarabine est actuellement introduite dans le traitement de première ligne pour les LAL T. L'évaluation de l'association Nelarabine + Hyper CVAD: le taux de RC 93%, après un suivi médian de 41 mois la SG à 5 ans est de 66% ; ces taux étaient de 38% et 70% chez les patients avec une LAL proT (ETP LAL) et LAL T mature respectivement.

La Clofarabine a également été récemment approuvée pour le traitement des LAL de l'enfant et pourra être considérée comme une approche chez l'adulte.

Les inhibiteurs du JAK sont en développement clinique. Le Ruxolitinib a montré, in vitro, une action sur les blastes des LAL T pouvant ainsi agir dans les 30% des LAL T ayant une anomalie de la voie de

Partie théorique

signalisation du JAK-STAT. Ils constituent également une option thérapeutique dans les LAL BCR-ABL like en mauvaise réponse moléculaire.

Environ 40% des LAL T expriment le CD30, rendant le Brentuximab une option thérapeutique intéressante dans les rechutes ou les formes réfractaires de la maladie.

Les inhibiteurs de la gamma Sécétase dans les LAL T avec mutation de la voie de signalisation du NOTCH1 sont en cours d'étude, une étude de phase I a montré une réponse chez 8 des 25 patients en rechute. [82, 83]

De même, des travaux récents ont rapporté des formes de LAL T avec un gène de fusion NUP214-ABL1 (chez 6% d'adultes) avec un pronostic péjoratif. Les anti-tyrosines kinases dont l'Imatinib, ont eu in vitro une action inhibitrice de ce transcrit de fusion et offrent ainsi une intéressante et nouvelle option thérapeutique pour cette rare catégorie de patients ayant cette anomalie génétique. [117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129].

VI. Conclusion :

Les LAL constituent un ensemble d'hémopathies malignes hétérogènes, elles sont rares chez l'adulte représentant environ 15 à 20%. Cette appellation englobe des entités hétérogènes clinico-biologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires qu'il importe de préciser au diagnostic.

L'approche diagnostique repose donc sur une étude morphologique, immunophénotypique, cytogénétique voire moléculaire comme indiquée dans la classification OMS révisée en 2016.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux permet non seulement un diagnostic précis des LAL en précisant la lignée B ou T mais aussi le niveau de maturation des cellules blastiques et l'expression de marqueurs aberrants dont l'impact pronostic a été prouvé par les différents groupes d'étude sur les LAL.

De même, les techniques de cytogénétiques enrichies par la biologie moléculaire et le développement des nouvelles technologies à savoir le séquençage de nouvelle génération sont d'un apport primordial dans le pronostic et surtout dans l'adaptation de la stratégie thérapeutique et cela par l'identification de nouveaux biomarqueurs moléculaires : BCR ABL like, i AMP21.

Ainsi, dans l'objectif d'améliorer les résultats thérapeutiques chez l'adulte atteint d'une LAL à chromosome Philadelphie négatif à l'image de la LAL de l'enfant, plusieurs essais thérapeutiques multicentriques et randomisés ont été conduits.

Chez les adolescents âgés de 15 à 18 ans, des arguments forts ont permis de proposer d'emblée une prise en charge par des protocoles pédiatriques. Chez l'adulte jeune, la faisabilité et l'efficacité de ce régime thérapeutique ont fait l'objet de plusieurs essais.

Le traitement d'induction repose ainsi sur la chimiothérapie intensive et séquentielle. Suite à la chimiothérapie, l'enjeu est d'orienter les patients vers l'intensification thérapeutique faisant appel à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ou vers une consolidation prolongée par de la chimiothérapie. Il faut signaler l'importance capitale du traitement de support à base d'une prophylaxie contre les infections bactériennes et fongiques et contre les accidents thromboemboliques, ceci a permis l'utilisation des drogues à pleines doses mais surtout d'éviter de retarder les cures de chimiothérapie et donc plus de rigueur dans le respect des délais et l'observance du traitement notamment d'entretien.

Afin de guider cette stratégie thérapeutique en adaptant au mieux les thérapeutiques à l'agressivité de la maladie sachant que, globalement, le pronostic des LAL de l'adulte est défavorable comparé aux

Partie théorique

formes de l'enfant, de nombreux groupes d'étude américains et européens se sont intéressés depuis des décennies à cette pathologie afin d'analyser les facteurs prédictifs pour la survie.

Pour cela, plusieurs modèles pronostiques ont été proposés incluant d'abord des facteurs liés à l'hôte et à la maladie de même qu'à la réponse précoce au traitement ; au fil des années et grâce aux progrès accomplis, ces facteurs historiques ont été gommés et ont été remplacés par des marqueurs cytogénétiques et moléculaires et les résultats de la MRD.

Ainsi, les indications de la greffe de CSH sont bien définies qui est destinée aux patients mauvais répondeurs sur le plan moléculaire et/ou ayant des marqueurs moléculaires de mauvais pronostic, réduisant ainsi la mortalité liée à la procédure des patients en RC.

A l'heure actuelle, l'amélioration significative du pronostic des LAL de l'adulte est due à l'optimisation des protocoles de chimiothérapie inspirés des approches pédiatriques et à la stratification du risque sur les données d'oncogénétique et de la maladie résiduelle. Cependant, les formes réfractaires et les rechutes demeurent un problème non résolu avec un pronostic péjoratif, de nouvelles molécules ont été proposées pour ces patients (médicaments classiques modifiés, molécules innovantes et thérapies ciblées) avec des résultats encourageants.

L'immunothérapie constitue une avancée majeure dans ce contexte. Les molécules prometteuses utilisées actuellement en situation de rattrapage méritent d'être évaluées en première ligne et en association avec une chimiothérapie classique, afin d'optimiser leur efficacité.

Quant aux perspectives, elles sont vers l'utilisation des thérapies ciblées en première ligne et des drogues modifiées afin de minimiser leurs effets secondaires à l'origine d'une toxicité non négligeable.

VII. La problématique du sujet :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes par la variabilité des caractères cytométriques, cytogénétiques et moléculaires définissant différents groupes de pronostic variable. Elle reste une pathologie rare chez l'adulte, en Algérie, son incidence est restée stable ces dix dernières années ; elle est observée surtout chez l'adulte jeune, âge moyen de 29.6 ans dans la série de Blida, 31 ans dans la série de Sétif et 30 ans dans la série de Sidi Bel Abbès, 60.5% des patients du service de Blida sont de phénotype T dont 26.8% ont une hyperleucocytose $> 100\,000/\text{mm}^3$ et 38.4% des LAL de phénotype B ont un taux de GB $> 30\,000/\text{mm}^3$, ainsi plus de 50% des patients sont de pronostic défavorable rien que sur le taux de GB. Les patients sont traités en Algérie par des protocoles de chimiothérapie conventionnelle, l'équipe de Blida et celle de l'HCA ont rapporté un taux non négligeable de rechute et de décès dans des délais de moins de 5 ans. Ainsi devant ce taux élevé de patients présentant des facteurs de mauvais pronostic, les résultats décevants de leur prise en charge et surtout devant l'âge de nos patients, il convient d'adapter la stratégie thérapeutique aux facteurs de risques et surtout intensifier la chimiothérapie en adoptant des protocoles d'inspiration pédiatrique et proposer une greffe de moelle allogénique en première rémission complète pour les LAL à haut risque en vue d'améliorer la survie sans événements et la survie globale en espérant une bonne tolérance de la procédure et ceci relativement à l'âge de nos patients.

Le diagnostic repose sur une étude du frottis sanguin et médullaire colorés au MGG et aux colorations cytochimiques (MPO), sera complétée par une analyse immunophénotypique (type B ou T des lymphoblastes), la classification pronostique reposera en plus des facteurs cliniques et biologiques, sur les anomalies cytogénétiques.

Les patients présentant une LAL chromosome Philadelphie négative seront traités par le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL 2005.

VIII. Objectif de l'étude :

Des progrès considérables ont été réalisés dans la prise en charge des LAL de l'adulte conduisant à une nette amélioration de leur survie grâce à l'utilisation des approches thérapeutiques d'inspiration pédiatrique et l'adaptation du traitement de consolidation aux facteurs de risque.

En Algérie, le protocole Linker est le plus communément utilisé dans le traitement des LAL de l'adulte. Lors du IX congrès national d'hématologie et de transfusion sanguine en 2011, nous avons présenté les résultats de notre expérience qui concerne 35 patients. Malgré un taux de RC de 80% et une tolérance acceptable de la cure d'induction avec un taux de décès de 8.5%, 67% de nos patients ont rechuté dans un délai moyen de 8 mois. [130]

Pour cela, nous nous sommes intéressés à cette pathologie pour laquelle ce protocole classique a une efficacité limitée avec des taux de rechute non négligeables et des taux de survie globale et de survie sans événement médiocres ; sachant que l'âge médian de nos patients est de 29 ans et que 45% d'entre eux sont des AJA, il demeurait capital et urgent d'améliorer les résultats de notre prise en charge.

L'objectif de cette étude est donc d'appliquer le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL aux patients âgés entre 16 et 59 ans atteints d'une LAL chromosome Philadelphie négative de novo, d'évaluer leur survie globale, leur survie sans événements, la toxicité de ce protocole et sa faisabilité dans notre environnement. Nous prévoyions un échantillon de 70 patients.

VIII.1 Patients et méthodes :

Nous avons réalisé une étude prospective, descriptive et analytique portant sur des patients atteints d'une LAL chromosome Philadelphie négative, traités par le protocole GRAALL ; Soixante-seize (76) patients ont été colligés au niveau du service d'hématologie de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer EHS ELCC Blida sur une période de 54 mois ,de Janvier 2013 à Décembre 2017.

L'évaluation des patients est faite le 30/04/2018 avec un recul maximum de 61 mois et minimum de 5 mois par rapport à la date d'inclusion.

VIII.2 Patients et critères d'inclusion :

Durant la période d'étude, tous les patients présentant une leucémie aiguë lymphoblastique diagnostiquée en consultation d'hématologie ont été analysés sur le plan cytogénétique à la recherche de la t (9,22). Une fiche technique détaillée est renseignée pour chaque patient.

VIII.2.1 Critères d'inclusion :

- Initialement prévus : patients âgés de 18 à 59 ans. Compte tenu des nombreuses études internationales qui ont inclus des patients dès l'âge de 16 ans (jeunes adolescents) dans leurs travaux et pour permettre la comparaison à notre série, nous avons inclus dans notre travail les patients dès l'âge de 16 ans. Patients atteints d'une LAL1 ou LAL2 bcr-abl négative nouvellement diagnostiquée avec un taux de blastes médullaires $\geq 20\%$.
- Avec ou sans localisation neuro-méningée ou testiculaire.
- Etude immunophénotypique permettant de déterminer la lignée B ou T.
- N'ayant reçu aucun traitement préalable pour cette hémopathie.

VIII.2.2 Critères d'exclusion :

- Patients âgés de moins de 16 ans
- Patients atteints d'un lymphome lymphoblastique avec un taux de blastes médullaires $< 20\%$, d'une LAL3 ou d'antécédents de LMC ou autre syndrome myéloprolifératif.
- Présentant une contre-indication aux anthracyclines ou toute autre contre-indication générale ou viscérale aux traitements intensifs.
- Une cardiomyopathie.
- Un taux de créatinine sérique > 2 fois la limite supérieure du laboratoire sauf si lié à la LAL.
- Un taux de bilirubine totale > 2.5 fois la limite supérieure du laboratoire sauf si lié à la LAL.
- Un taux de SGOT ou SGPT > 5 fois la limite supérieure du laboratoire sauf si lié à la LAL.
- Sérologies virales HIV, HBS ou HCV positives.
- Test de grossesse positif.

VIII.3 Méthodes :

VIII.3.1 Les étapes diagnostiques :

VIII.3.1.1 L'examen clinique :

Un interrogatoire minutieux est réalisé pour chaque patient afin de préciser :

- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les symptômes cliniques qui ont conduit au diagnostic et le mode d'installation : un syndrome anémique, un syndrome hémorragique, un syndrome infectieux ou fortuit lors de la réalisation d'un bilan de routine.
- Le délai diagnostique.

Un examen clinique complet précisant l'état général du patient codifié selon l'échelle ECOG, la présence de signes d'insuffisance sanguine et leur sévérité, d'un foyer infectieux évident, de troubles neurologiques. Un fond d'œil est réalisé afin de rechercher des hémorragies rétiniennes et/ou un œdème papillaire.

VIII.3.1.2 Bilan biologique de diagnostic :

- Hémogramme avec équilibre leucocytaire précisant :
 - ✓ l'existence d'une anémie et son intensité.
 - ✓ L'existence d'une thrombopénie et son intensité.
 - ✓ Le taux de globules blancs à la recherche d'une hyperleucocytose.
- Frottis sanguin : équilibre leucocytaire en précisant le taux de blastes circulants.
- Myélogramme : coloré au MGG : pour une analyse morphologique des frottis médullaires au microscope optique en précisant le taux de blastes médullaires.
- Colorations cytochimiques à la MPO : réalisée systématiquement.
- Immunophénotypage des blastes (Professeur Oukid Salima, plateau de cytométrie EHS ELCC Blida) : sur prélèvement de moelle osseuse dans un tube EDTA ; la population blastique est ciblée et l'analyse est réalisée avec un panel étendu d'anticorps monoclonaux (Annexe 1).

Les résultats pour chaque antigène sont exprimés en pourcentage de cellules positives à l'intérieur de la population cible. Un marqueur membranaire est considéré positif s'il est exprimé par 20% ou plus des cellules analysées ; le seuil de positivité est de 10% dans le cas des marqueurs cytoplasmiques très spécifiques (CD79a, CD3 et MPO).

Partie pratique

- Cytogénétique : Screening de tous les cas de LAL diagnostiqués à la recherche du signal BCR ABL par technique FISH (Professeur Taoussi Souad, plateau de cytogénétique hématologique EHS ELCC, Blida) en utilisant une sonde bcr-abl double fusion de chez Cytocell.

VIII.3.1.3 Les examens complémentaires et d'extension :

- Ponction lombaire pour étude cytologique du LCR à la recherche d'une localisation neuro-méningée.
- Un téléthorax.
- Une échographie abdomino-pelvienne.
- Une échographie cardiaque en précisant la fonction du ventricule gauche et sa fraction d'éjection.
- Un bilan métabolique à la recherche du syndrome de lyse : glycémie, bilan rénal, acide urique, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique et un taux de LDH.
- Un bilan d'hémostase.
- Un bilan de la fonction hépatique, un bilan protidique.
- Un groupage sanguin phénotypé.
- Les sérologies virales : HIV, HCV et HBS

Partie pratique

VIII.4 Le traitement :

VIII.4.1 Traitement symptomatique :

- Hospitalisation en chambre individuelle.
- Hyperhydratation alcaline 3 l/m²/J : 1/3 sérum glucosé isotonique, 1/3 sérum salé isotonique et 1/3 sérum bicarbonaté.
- Traitement hypo-uricémiant : Allopurinol 600 mg/j.
- Antibiothérapie prophylactique : Amoxicilline 4g/j.
- Antifongique type Fungizone en bains de bouche.
- Prophylaxie antivirale : Zovirax 200 mg 2x/j ;
- Prophylaxie antipneumocystis : Bactrim Forte 1cp 3fois par semaine.
- Traitement hormonal par progestatifs, chez les femmes, type Orgamétril 1cp/j en continu.

VIII.4.2 Traitement spécifique :

Phases du protocole	Doses mg/m ²	Rythme de perfusion	
Préphase	Prednisone 60 IIT simple	J-7 à J-1	
induction	Rubidomycine 50 Rubidomycine 30 Cyclophosphamide 750 Vincristine 1.6 (2 mg) Prednisone 60 IIT L Asparaginase 6 000 U Lenograstim	J1 J2 J3 J1 J1 J8 J1 à J8 J1 J8 J8 J10 J12 J14 J17 jusqu'à un taux de PNN>1000/mm ³	J15 J16 J15 J15 J22 J20 J22 J24 J26 J28
Cure de rattrapage	Amsacrine 100 Aracytine 2000/ 12h	J1 J2 J3 J1 J2 J3 J4	
Consolidation N°1 Bloc N°1	Aracytine 2000/12h Dexaméthasone 10 mg/12h L Asparaginase 10 000U Lenograstim	J1 J2 J1 J2 J3 J9 à J13	
Bloc N°2	Vincristine 2mg MTX 3 000 L Asparaginase 10 000 U 6 Mercaptopurine 60	J15 J15 J16 J15 à J21	
Bloc N°3	MTX 25 Cyclophosphamide 500 Etoposide 75 IIT	J29 J29 J30 J29 J30	

Partie pratique

Phases du protocole	Doses mg/m ²	Rythme de perfusion	
Consolidation N°2	Identique à Consolidation N°1		
Intensification retardée	Identique à l'induction sauf: Rubidomycine 30 mg/m ²		
Consolidation N°3	Identique à consolidation N°1 sauf IIT du bloc 3		
Irradiation du SNC	Crane, la base du crane et les premières vertèbres cervicales 18 Gy en 10 séances 6 Mercaptopurine 60 mg/m ² /j		
Traitement d'entretien	Vincristine 2 mg Prednisone 40	J1 J1 à J7 toutes les 4 semaines	Les 12 premiers mois
	6 Mercaptopurine 60 mg MTX 25 mg	Tous les jours Une fois par semaine	Pendant 24 mois
LAL CD 20 +	Rituximab 375	J1 J7: cure induction J1 J29 : Conso 1 et 2 J J7: intensification J1 J29 : Conso 3 J1 des RI N° 1, 3, 5, 7, 9, 11	

La greffe de cellules souches hématopoïétiques :

Les patients sont proposés pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques en première RC si :

- ✓ Localisation neuroméningée initiale
- ✓ RC après cure de rattrapage

VIII.4.3 Evaluation du traitement :

La corticosensibilité est évaluée à J7 de la préphase, elle est définie par un taux de blastes circulants de moins de 1000/mm³.

La chimiosensibilité est évaluée à J8 de la cure d'induction, elle est définie par un taux de blastes médullaires inférieur de 5%.

Tous les patients qui ont achevé la cure d'induction sont inclus dans l'évaluation qui est une évaluation morphologique par la pratique du myélogramme à J28 au maximum à J35.

La rémission complète (RC) est définie par une moelle de cellularité normale avec une myélopoïèse active et moins de 5% de cellules blastiques. Un bilan radiologique est fait dans les formes tumorales pour évaluer le résidu tumoral qui doit régresser d'au moins 50% pour affirmer la RC dans ces cas.

VIII.4.4 Evaluation de la toxicité :

Tous les effets secondaires ou toxiques, constatés pendant toutes les phases du protocole sont rapportés et classés en grade de toxicité selon la cotation OMS (Annexe 2).

VIII.4.5 Les paramètres d'évaluation :

- ✓ le critère d'évaluation principal est la survie globale (SG) calculée de la date d'inclusion à la date du décès quelle que soit sa cause et la survie sans évènements (SSE) calculée de la date d'inclusion dans le traitement à la date de survenue d'un évènement (rechute ou décès toutes causes confondues).
- Le critère d'évaluation secondaire :
- ✓ La toxicité du protocole.

VIII.5 L'analyse statistique :

L'analyse statistique des données est faite par le logiciel SPSS version 17. Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude descriptive de la population recueillie. Dans un deuxième temps, nous avons évalué la réponse à la cure d'induction et nous avons analysé la valeur prédictive de certains facteurs cliniques et biologiques sur la réponse ; ainsi que les SG, SSE avec analyse des facteurs prédictifs.

Les patients perdus de vue ou sortis de l'étude pour non éligibilité sont censurés à la date de leur exclusion.

Ensuite, nous avons évalué la toxicité de la procédure en analysant les complications au cours des différentes étapes du protocole ; nous avons également analysé les décès et leurs causes de même que les rechutes.

Les courbes de survie sont réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Les différences entre les groupes sont comparées en utilisant le test de Log-Rank. Les différences entre les groupes sont considérées comme significatives pour des valeurs de p inférieures à 0,05.

IX. Résultats :

De Janvier 2013 à Décembre 2017, 76 patients âgés entre 16 et 59 ans atteints d'une LAL bcr -abl négative ont été inclus à l'étude.

IX.1 Données épidémiologiques :

IX.1.1 Répartition selon l'année de diagnostic : (Tableau XIV, Figure 24)

Date du diagnostic	Total
2013	14
2014	15
2015	19
2016	11
2017	17
Total	76

Tableau XIV: Répartition selon l'année de diagnostic.

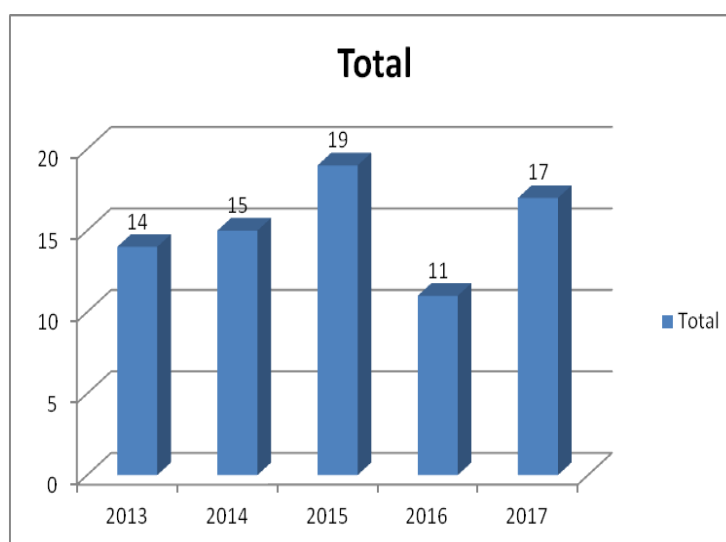


Figure 24: Répartition selon l'année de diagnostic

Le taux moyen de patients inclus par année est de 15.2 avec des extrêmes de 11 en 2016 et de 19 en 2015.

Partie pratique

IX.1.2 Répartition selon l'âge : (Tableau XV, Figure 25)

L'âge médian de nos patients est de 27 ans (16 et 49 ans).

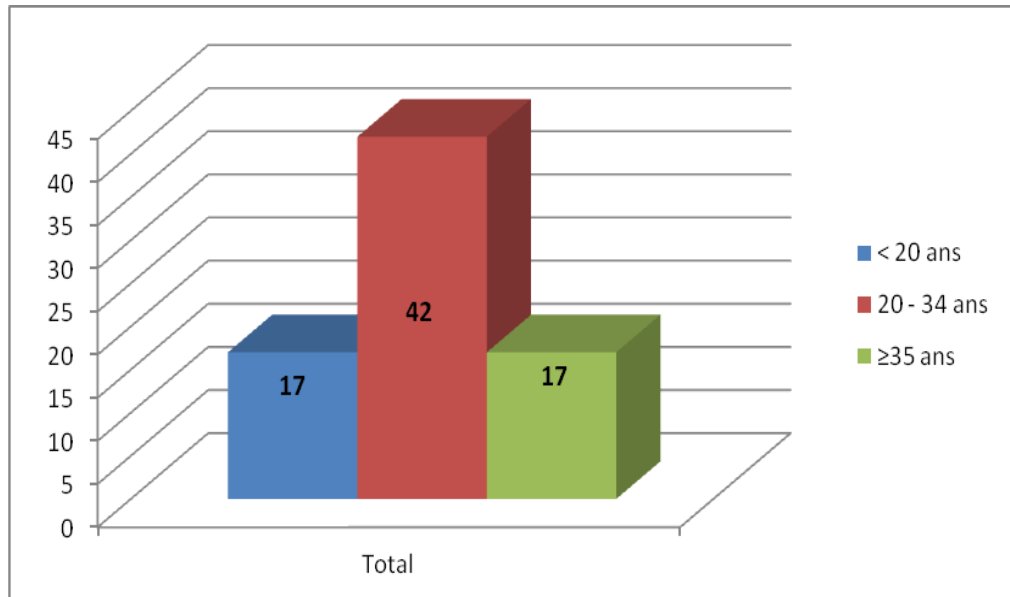


Figure 25 : Distribution de la population en fonction des tranches d'âge.

Ages	Nombre	Pourcentage
< 20 ans	17	22.3%
20 -34 ans	42	55.2%
≥ 35 ans	17	22.3%
Total	76	100%

Tableau XV: Distribution de la population en fonction des tranches d'âge.

Les patients âgés de moins de 35 ans représentent 77.5% (n= 59) de nos patients et 9.2% (n= 7) sont âgés de plus de 40 ans.

Partie pratique

IX.1.3 Répartition selon le sexe : (Tableau XVI, Figure 26)

Sexe	Nombre	Pourcentage
Hommes	50	65.7%
Femmes	26	34.2%
Total	76	100%

Tableau XVI : Répartition selon le sexe.

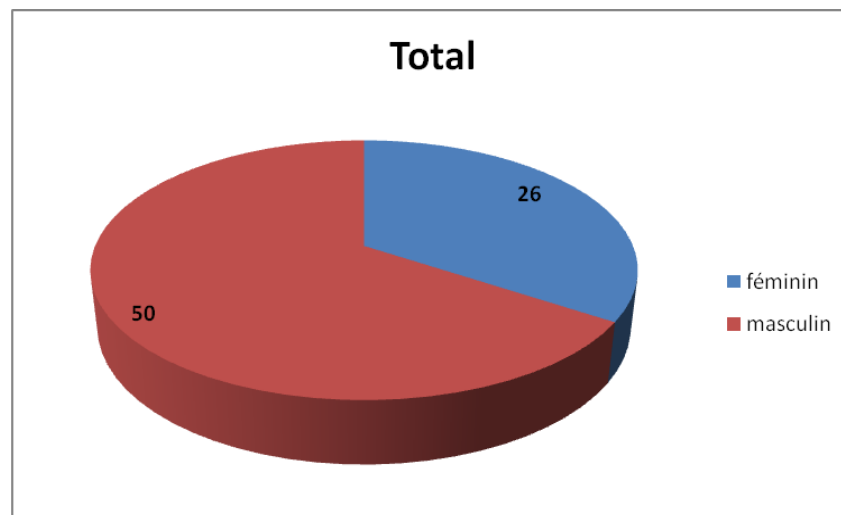


Figure 26 : Répartition selon le sexe.

Dans notre série, le sex ratio homme/femme = 1,9 avec 65.7% (n= 50) patients de sexe masculin et 34.2% (n= 26) de sexe féminin.

Partie pratique

IX.1.4 Répartition selon le sexe et l'âge : (Tableau XVII, Figure 27)

	Féminin N (%)	Masculin	Total
< 20 ans	5 (19)	12 (24)	17
20 -34 ans	17 (65.3)	25 (50)	42
≥ 35 ans	4 (15.3)	13 (26)	17
Total	26	50	76

Tableau XVII: répartition selon le sexe et les tranches d'âge

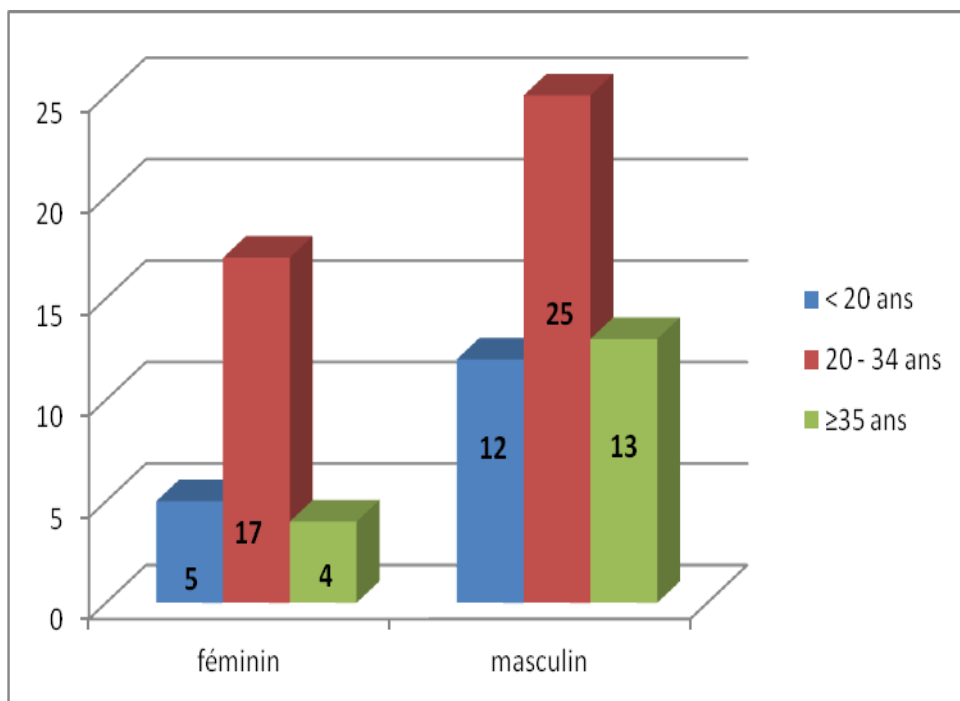


Figure 27: Répartition selon le sexe et la tranche d'âge.

L'âge médian des femmes : 28 ans (16 – 49). L'âge médian des hommes : 27 ans (16 – 45).

Les patients de sexe féminin sont âgés de plus de 34 ans dans 15.3% (n= 4) des cas vs 26% (n= 13) pour les patients de sexe masculin. (p = 0.4).

Partie pratique

IX.1.5 Répartition selon l'origine géographique : (Tableau XVIII, Figure 28)

Wilayas	nombre	Pourcentage
Blida	15	19.7%
Chlef	12	15.7%
Djelfa	12	15.7%
Ain Defla	8	10.5%
Médéa	8	10.5%
Tissemsilt	6	7.8%
Tiaret	3	3.9%
Tipaza	4	5.2%
M'sila	3	3.9%
Laghouat	1	1.3%
Bouira	1	1.3%
El oued	1	1.3%
Tougourt	1	1.3%
Boumerdès	1	1.3%
Total	76	100%

Tableau XVIII: Répartition selon l'origine géographique

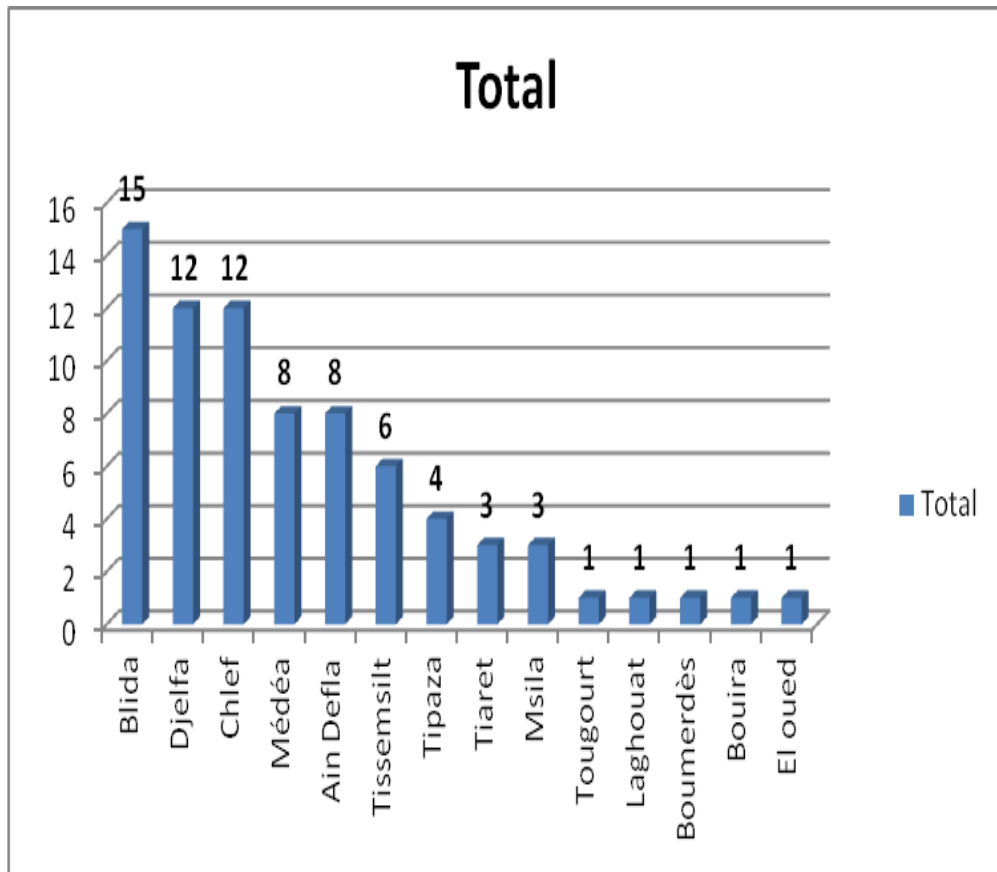


Figure 28: répartition selon l'origine géographique

Les wilayas limitrophes représentent l'origine de nos patients sont originaires dans 80.2% (n= 61) des cas: Chlef (15.7%), Djelfa (15.7%), Ain Defla (10.5%) contre 19.8% (n= 15) de patients originaires de la wilaya de Blida.

IX.1.6 Répartition selon la profession : (Tableau XIX)

Profession	Nombre	Pourcentage
Patients scolarisés (moyen, lycée, université)	22	28.9%
Sans profession	21	27.6%
Fonctionnaires : administration, enseignement, pharmacien, infirmier, médecin	10	13.1%
Agriculteurs	4	5.2%
Ouvriers : maçon, menuisier, tôleier	5	6.5%
Autres : taxieur, commerçant, cuisinier, garde communal	14	18.4%
Total	76	100%

Tableau XIX : Répartition selon la profession.

Dans 28.9% (n= 22) des cas, nos patients sont encore scolarisés soit au collège, au lycée ou des étudiants à l'université et 27.6% (n= 21) sont sans profession.

IX.1.7 Les antécédents :

La notion de tabagisme a été notée chez 30.2% des patients (n= 23) et 21% des patients (n= 16) avaient des antécédents familiaux de néoplasie, il s'agissait d'hémopathies malignes chez 7 d'entre eux.

IX.2 Les caractéristiques cliniques des patients au diagnostic :

IX.2.1 Circonstances de découverte :

- Le syndrome anémique était le motif le plus fréquemment rapporté par nos patients : 34.2% patients (n= 26), il était associé à un syndrome infectieux ou un syndrome hémorragique chez 2 patients.
- Les patients ont consulté pour des adénopathies dans 13.1% des cas (n= 10), pour un syndrome infectieux ORL dans 11.8% (n= 9) des cas. pour des douleurs abdominales dans 7.8% (n= 6).
- Les douleurs osseuses ont représenté le motif de consultation dans 9.2% (n= 7) et le syndrome hémorragique dans 14.4% (n= 11).
- Une dyspnée en rapport avec un syndrome de leucostase pulmonaire a été notée chez 1 pt et en rapport avec un épanchement pleural de grande abondance chez 1 pt.
- Une insuffisance rénale par lyse tumorale a été la circonstance de découverte chez 1 pt et une paralysie faciale par localisation neuro-méningée chez 1 pt.
- Le diagnostic a été fortuit chez 1 pt.

IX.2.2 Répartition des patients selon l'ECOG : (Tableau XX, Figure 29).

La majorité des patients avait un état général conservé au diagnostic ECOG 0 – 1: 65.7% pts (n= 50) et 34.2% (n= 26) avaient un score ECOG ≥ 2 .

ECOG	Nombre	Pourcentage
0	13	17.1%
1	37	48.6%
2	16	21%
3	10	13.1%
Total	76	100%

Tableau XX: Répartition selon l'ECOG

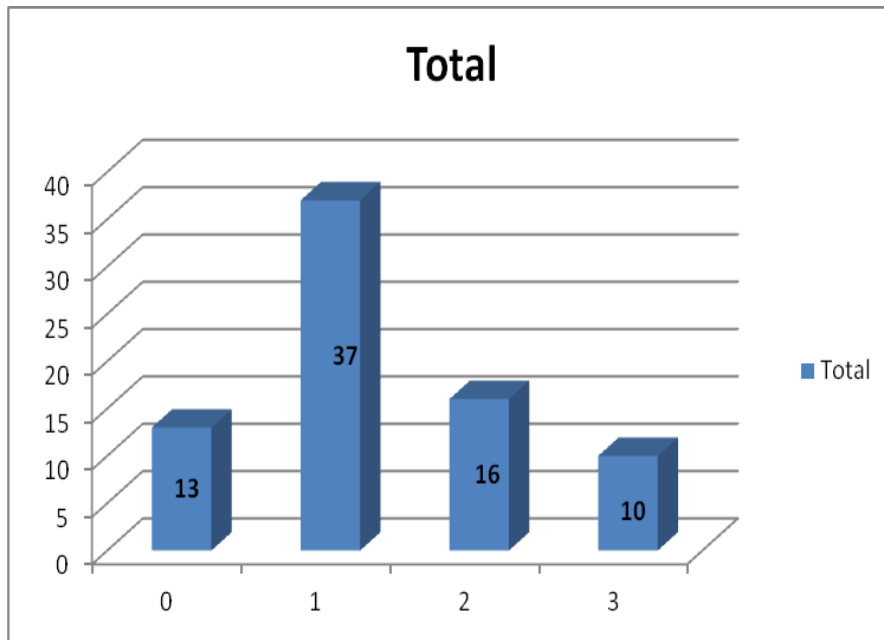


Figure 29: Répartition selon l'ECOG.

IX.2.3 Répartition des patients selon le syndrome hémorragique : (Tableau XXI).

Le syndrome hémorragique était discret chez nos patients, il consistait en des hémorragies cutanées ; cependant le FO pratiqué systématiquement chez tous nos patients a mis en évidence des hémorragies rétiniennes dans 42% des cas.

Hémorragies	Hémorragies cutanées	Hémorragies muqueuses	Hémorragies rétiniennes
Nombre (%)	32 (42.1)	7 (9.2)	32 (42.1)

Tableau XXI: Répartition selon le type du syndrome hémorragique.

IX.2.4 Répartition des patients selon le syndrome tumoral : (Tableau XXII)

Un syndrome tumoral périphérique à type d'adénopathies est noté chez 69.7% (n= 53) de nos patients, ces adénopathies étaient associées à une hépato-splénomégalie chez la plupart d'entre eux. Le téléthorax a mis en évidence des adénopathies médiastinales chez 19.7% (n= 15) de nos patients, un Bulky médiastinal a été noté chez 5 patients ; un épanchement pleural de grande abondance a également été noté chez 8 patients.

Syndrome tumoral	nombre	pourcentage
ADP	53	69.7%
SPM	34	44.7%
HPM	2	2.6%
ADP+SPM	28	36.8%
ADP médiastinales	15	19.7%
Epanchement pleural	8	10.5%
Hypertrophie amygdalienne	5	6.5%
Processus pharyngé expansif	1	1.3%

Tableau XXII: Répartition selon le syndrome tumoral.

IX.2.5 Répartition selon le syndrome infectieux :

Au diagnostic, 14 patients ont présenté un syndrome infectieux, il s'agit : d'une infection de la sphère ORL chez 6 patients (angine), un herpès naso-labial chez 4 patients, aphtose buccale 2 patients, une infection pulmonaire chez 3 patients, une infection urinaire chez 1 patient et une cholécystite alithiasique chez 1 patient.

IX.2.6 Etude cytologique du LCR :

Une ponction lombaire (PL) pour étude cytologique du LCR afin de rechercher une éventuelle localisation neuroméningée a été réalisée chez 75 patients, la PL a été impossible techniquement chez un patient du fait de son obésité. Le LCR était acellulaire chez 73 patients, 4 patients (5.2%) ont présenté une localisation neuroméningée initiale : LCR blastique chez 3 patients, une anesthésie de la houppe du menton chez 1 patient.

IX.3 Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic :

IX.3.1 L'hémogramme : (Tableau XXIII, Figure 30)

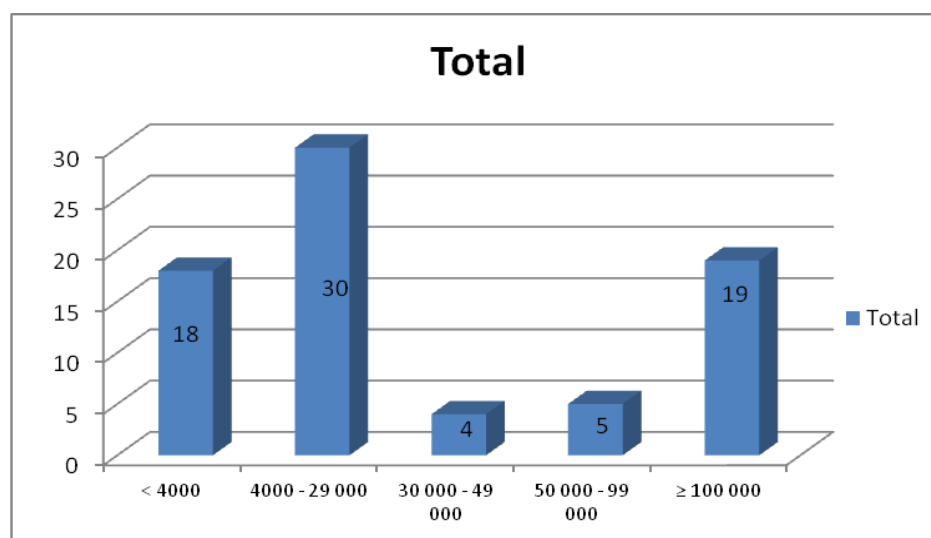


Figure 30: Répartition selon le taux de GB.

Partie pratique

Paramètres hématologiques		Nombre (%)	Taux médian
Taux de GB	< 4000	18 (23.6)	12 950/mm ³ (640 – 588 910)
	4000 – 29 000	30 (39.4)	
	30 000 – 49 000	4 (5.2)	
	50 000 – 99 000	5 (6.5)	
	≥ 100 000	19 (25)	
Hémoglobine	< 7	15 (19.7)	8 g/dl (3.6 – 16.3)
	7 – 9.9	35 (46)	
	≥ 10	26 (34.2)	
Taux de plaquettes	< 20 000	15 (19.7)	53 000/mm ³ (3000 – 900 000)
	20 000 – 49 000	22 (28.9)	
	50 000 - 100 000	18 (23.6)	
	> 100 000	21 (27.6)	

Tableau XXIII: Les caractéristiques de l'hémogramme.

Une hyperleucocytose $\geq 50\,000/\text{mm}^3$ est notée au diagnostic dans 31.5% des cas (n= 24), elle est majeure $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ dans 25% (n=19).

Une anémie sévère $< 7\text{ g/dl}$ au diagnostic est observée dans 19.7% des cas (n= 15) et 49% (n= 37) de nos patients avaient une thrombopénie $< 50\,000/\text{mm}^3$ dont 15 avaient une thrombopénie sévère $< 20\,000/\text{mm}^3$.

Partie pratique

IX.3.2 Répartition en fonction du sexe et du taux de GB : (Tableau XXIV, Figure 31).

Taux de GB	Féminin N(%)	Masculin N (%)	Total
< 4000/mm ³	9 (34.6)	9 (18)	18
4 000 – 29 000/mm ³	10 (38.4)	20 (40)	30
30 000 – 49 000/mm ³	1(3.8)	3 (6)	4
50 000 – 99 000/mm ³	1(3.8)	4 (8)	5
≥100 000/mm ³	5 (19.2)	14 (28)	19
Total	26	50	76

Tableau XXIV: Répartition selon le taux de GB et le sexe.

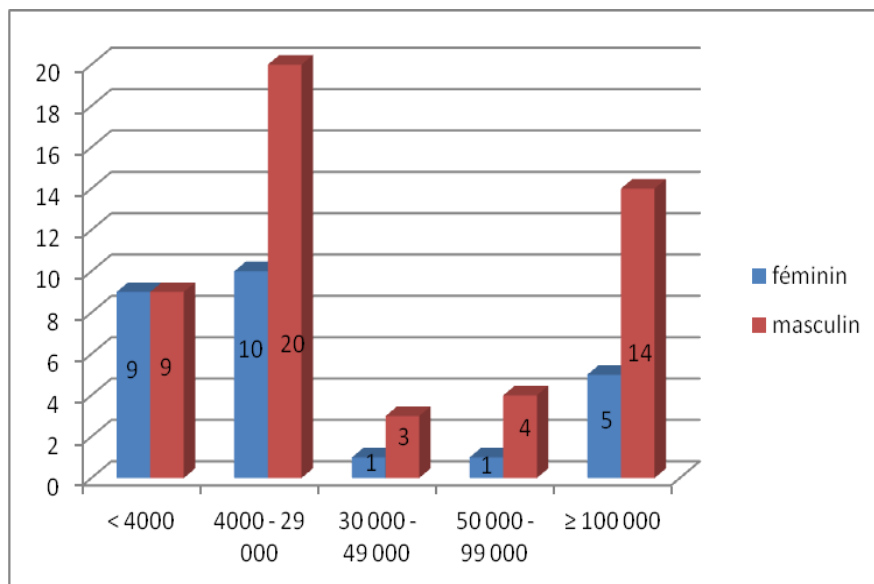


Figure 31: Répartition selon le taux de GB et le sexe.

Une hyperleucocytose au-delà de 50 000/mm³ est observée chez 75% des patients de sexe masculin (n= 18) vs 25% (n=6) des patients de sexe féminin. (p=0.7)

IX.3.3 Répartition en fonction du taux de GB et les tranches d'âge : (Tableau XXV)

GB /mm ³	< 4 000	4 000 –49 000	50 000-99 000	≥ 100 000	Total
< 20 ans (%)	6 (35.2)	5 (29.4)	1 (5.8)	5 (29.4)	17
20 -34 ans	6 (14.2)	21 (50)	2 (4.7)	13 (30.9)	42
≥ 35 ans	6 (35.2)	8 (47)	2 (11.7)	1 (5.8)	17
Total	18	34	5	19	76

Tableau XXV: Répartition du taux de GB en fonction des tranches d'âge.

Une hyperleucocytose au-delà de 50 000/mm³ est observée chez 35.5% des patients (n= 21) âgés de moins de 35 ans dont 18 avaient une hyperleucocytose majeure au-delà de 100 000/mm³ vs 17% (n=3) pour les patients âgés de ≥ 35 ans (p=0.3).

Le taux de blastes circulants moyens : 58% avec des extrêmes de 4 à 100%.

IX.3.4 Le médullogramme :

Le taux moyen de blastes médullaires : 83% avec des extrêmes de 23 à 100%.

La coloration cytochimique à la MPO a été informative chez 70 pts, chez les 6 pts restants la technique fut infructueuse.

IX.3.5 L'analyse cytogénétique par FISH :

La recherche du signal BCR ABL été réalisée chez tous les patients par la technique FISH confirmant l'absence du signal bcr abl.

IX.3.6 L'immunophénotypage : (Tableau XXVI, Figure 32).

L'immunophénotypage par cytométrie en flux a confirmé le diagnostic de LAL chez les 76 patients et en particulier chez les 6 pts dont l'étude cytochimique n'a pas pu conclure.

Le type	Nombre	pourcentage
LAL B	36	47.3%
LAL T	40	52.7%
Total	76	100%

Tableau XXVI: Répartition en fonction de l'immunophénotypage.

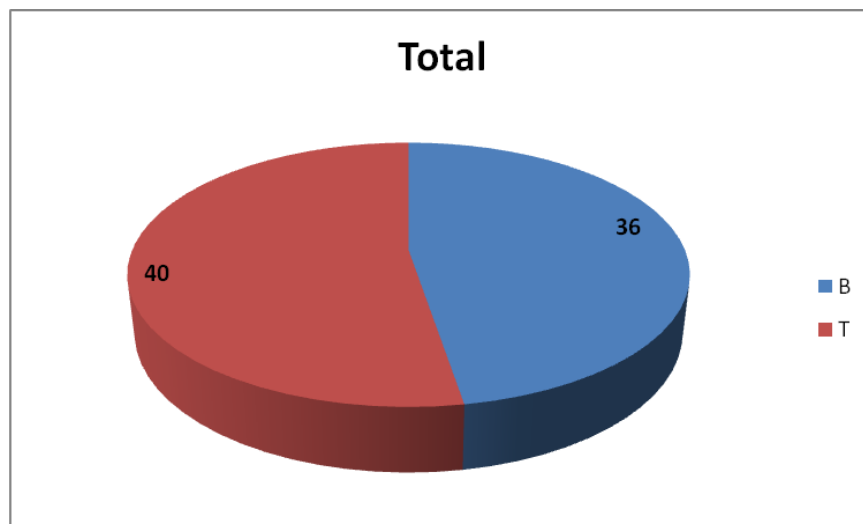


Figure 32: Répartition selon l'immunomarquage.

L'immunophénotypage a été réalisé chez tous les patients, 52.7% avaient une LAL T et 47.3% une LALB.

IX.3.6.1 L'immunophénotypage en fonction du sexe : (Tableau XXVII, Figure 33)

CMF Sexe	LAL B	LAL T	Total
Masculin	19 (52.7%)	31(77.5%)	50
Féminin	17 (47.2%)	9 (22.5%)	26
Total	36	40	76

Tableau XXVII: Répartition selon l'immunophénotypage et le sexe.

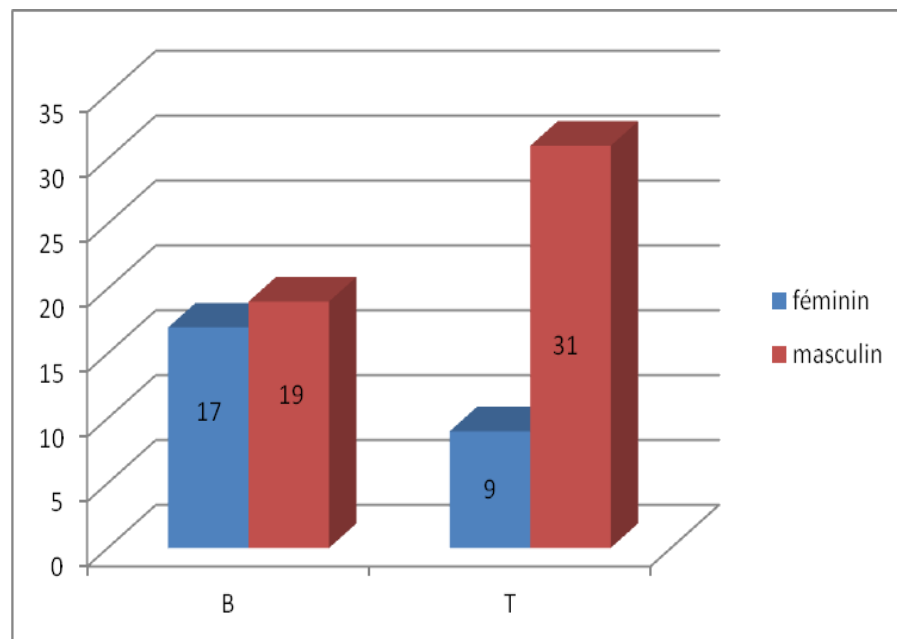


Figure 33: Répartition selon l'immunophénotypage et le sexe.

Le phénotype B est exprimé par 52.7% des patients (n=19) de sexe masculin vs 47.2% patients (n=17) de sexe féminin ; le phénotype T est exprimé par 77.5% des patients de sexe masculin (n=31) vs 22.5% des patients de sexe féminin (n=9). (p = 0.03)

Partie pratique

IX.3.6.2 L'immunophénotypage en fonction de l'âge : (Tableau XXVIII, Figure 34)

CMF Tranches d'âge	LAL B	LAL T	Total
< 20 ans	9 (52.9%)	8 (47.1%)	17
20 – 34 ans	21 (50%)	21 (50%)	42
≥ 35 ans	6 (35.2%)	11 (64.7%)	17
Total	36	40	76

Tableau XXVIII: Répartition en fonction des tranches d'âge et de l'immunophénotypage.

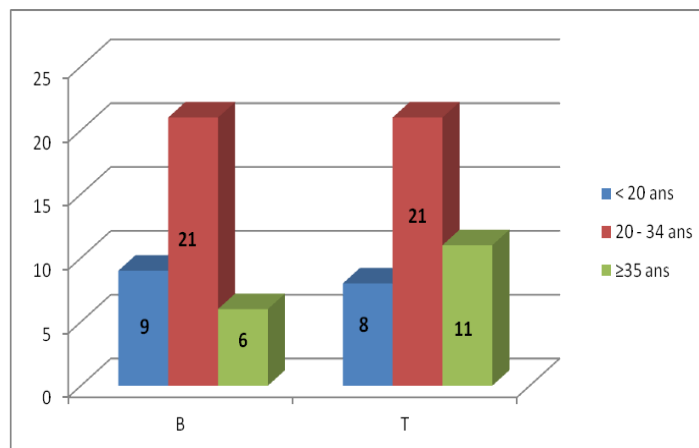


Figure 34: La répartition selon l'immunophénotypage et les tranches d'âge.

L'âge médian des patients LAL B est de 25 ans, celui des LAL T est de 29 ans.

Le phénotype B est exprimé par 50.8% des patients (n=30) âgés de moins de 35 ans vs 35.9% des patients (n=6) âgés de plus de 35 ans. Parmi les LAL B, le CD20 a été exprimé par 22.2% des patients dans notre cohorte (n=8).

Le phénotype T est exprimé par 49.2% des patients (n=29) âgés de moins de 35 ans vs 64.7% des patients (n=11) âgés de plus de 35 ans. (p = 0.5)

IX.3.6.3 Répartition selon l'immunophénotypage et le taux de GB : (Figure 35)

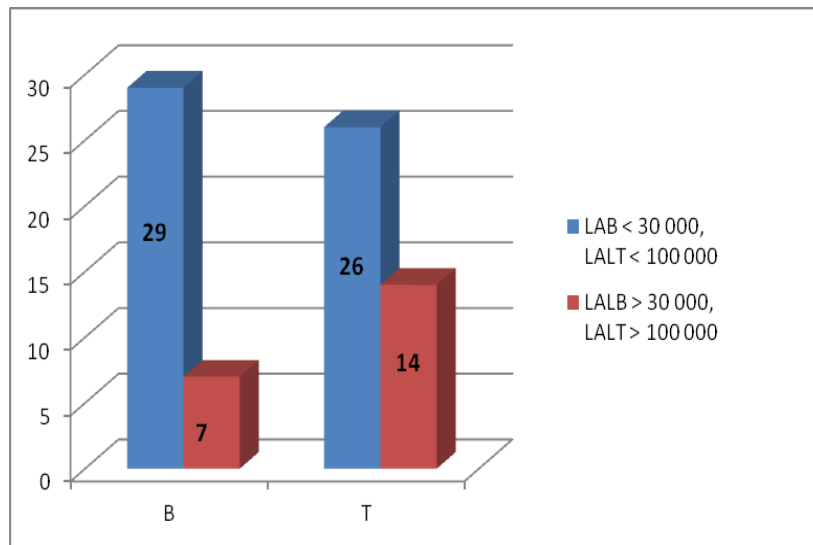


Figure 35: Répartition en fonction de l'immunophénotypage et le taux de GB.

Parmi les pts LALT, 65% (n=26) avaient un taux de GB < 100 000/mm³ et 80.5% (n=29) des LALB avaient un taux de GB < 30 000/mm³. (p=0.1)

Partie pratique

IX.3.6.4 La recherche de l'expression des marqueurs myéloïdes : (Tableau XXIX).

Nombre de patients avec marqueurs myéloïdes		22	28.9%
Hommes		15	Sex ratio : 2.4
Femmes		7	
Age p : 0.7	Médian	30 ans	Extrêmes : 16 - 44
	< 20 ans	5	29.4%
	20 – 29 ans	6	22.2%
	30 – 39 ans	9	36%
	≥ 40 ans	2	28.5%
Immunophénotypage p : 0.6	B	9	25%
	T	13	32.5%
GB	Médiane	34 825/mm ³	640 à 588 910/mm ³
Taux GB/ Immuno phénotypage	LALB + GB < 30 000	6	
	LALB + GB ≥ 30 000	3	
	LALT + GB < 100 000	8	
	LALT + GB ≥ 100 000	5	

Tableau XXIX: Les caractéristiques des patients qui expriment les marqueurs myéloïdes.

Partie pratique

Les marqueurs myéloïdes CD13 et/ou CD33 sont exprimés par 28.9% des patients (n=22) essentiellement par les patients de sexe masculin 64% (n=15) avec un âge médian supérieur à celui de la population étudiée (31 ans vs 27.5 ans), une distribution pratiquement identique entre les deux phénotypes (11 LAL B vs 14 LAL T) et un taux médian de GB plus élevé par rapport à celui de la série étudiée (35 110/mm³ vs 13 795/mm³).

IX.3.6.5 Récapitulatif des caractéristiques des patients en fonction de l'immunophénotypage : (Tableau XXX)

	LAL B	LAL T
Nombre de patients	36	40
Age médian	25 ans	29 ans
H/F	19/17	31/9
Syndrome tumoral	27	32
Taux médian	8950/mm ³ 29 pts < 30 000/mm ³ 7 pts ≥ 30 000/mm ³	33 225/mm ³ 26 pts < 100 000/mm ³ 14 pts ≥ 100 000/mm ³
Taux Hb médian	9	8
Taux de plaquettes médian	48 000/mm ³	63 500/mm ³
Marqueurs myéloïdes (CD13 et/ou CD33)	9 pts	13 pts
Expression du CD20	8 pts	

Tableau XXX: Les caractéristiques des LAL B et LAL T.

IX.3.7 Le taux de LDH : (69 pts)

Le taux des LDH moyen : 1538 u/l avec des extrêmes de 104 à 10 980 u/l. Un taux de LDH > 400 u/l est observé chez 55 patients ce qui signe l'importance de la masse tumorale chez nos patients.

IX.3.8 Téléthorax :

Des adénopathies médiastinales ont été notées chez 15 patients, une masse Bulky est notée chez 5 patients et un épanchement pleural chez 8 patients.

IX.3.9 L'échographie abdomino-pelvienne :

A révélé la présence d'une splénomégalie +/- hépatomégalie +/- adénopathies chez 52 patients.

IX.3.10 Le bilan biochimique :

- Le taux de glycémie : 21 patients avaient un taux de glycémie > 1.20 g/l sans antécédents préalables de diabète.
- Le taux d'urée sanguine (64 patients): 12 patients avaient un taux d'urée > 0.45 g/l.
- Le taux d'acide urique (71 patients): 10 patients avaient une hyperuricémie (acide urique > 70 mg/l). Le taux moyen: 156 mg/l avec des extrêmes 86 à 557 mg/l.
- Le bilan hépatique (73 patients): une cytolysé SGOT > 40u/l : 28 patients ; SGPT > 40 u/l : 28 patients.
- L'ionogramme sanguin et le bilan phosphocalcique :
 - ✓ Une hyponatrémie < 135 meq/l (69 patients): 22 patients.
 - ✓ Une hypokaliémie < 3.5 mmol/l : 12 patients.
 - ✓ Une hyperkaliémie > 5 mmol/l : 3 patients.
 - ✓ Une hypocalcémie < 90 mg/l (62 patients): 15 patients.
 - ✓ Une hypercalcémie > 100 mg/l : 10 patients.
 - ✓ Une hypophosphorémie < 25 mg/l (46 patients): 12 patients.
 - ✓ Une hyperphosphorémie > 45 mg/l : 12 patients.
 - ✓ Une insuffisance rénale secondaire au syndrome de lyse a été observée chez 2 patients ayant nécessité des séances d'hémodialyse.
- Le bilan protidique : une hypoprotidémie < 65g/l (59 patients): 10 patients, hypoalbuminémie < 36 g/l : 8 patients.

IX.3.11 Bilan préthérapeutique :

- Groupage sanguin phénotypé.
- Sérologies virales : HIV, HCV et HBS. Tous les pts avaient des sérologies virales négatives.
- Echocoeur : tous les pts avaient un bilan cardiovasculaire normal notamment une fraction d'éjection du ventricule gauche normale.

IX.4 Prise en charge thérapeutique :

Ainsi, 76 patients ont été inclus dans cette étude, ils ont reçu un traitement à visée curatrice débutant par une préphase à base de corticoïdes suivie d'une cure d'induction. Les patients ayant obtenu une réponse complète ont poursuivi les séquences thérapeutiques ; pour ceux qui étaient en échec, une cure de rattrapage a été instituée, les patients non éligibles à la cure de rattrapage sont sortis du protocole.

IX.4.1 La préphase : évaluation de la corticosensibilité: (Tableau XXXI, Figure 36)

	corticosensibilité	corticorésistance	total
Nombre de patients	38	38	76
%	50%	50%	100%

Tableau XXXI: Evaluation de la corticosensibilité.

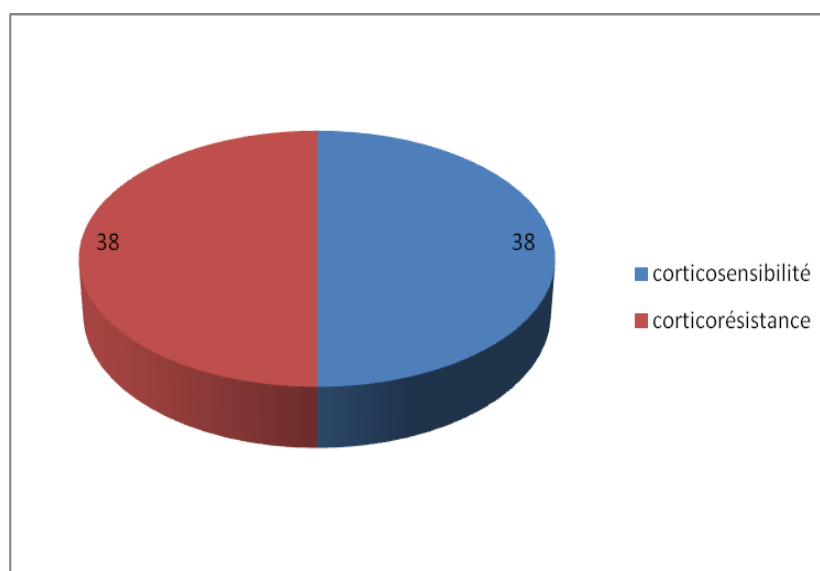


Figure 36: évaluation de la corticosensibilité

Une corticorésistance a été notée chez 50% (n=38) des patients.

Partie pratique

IX.4.1.1 Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe : (Tableau XXXII, Figure37)

Sexe	Corticosensibilité	Corticorésistance	total
Féminin	14 (53.8%)	12 (46.1%)	26
Masculin	24 (48%)	26 (52%)	50
Total	38	38	76

Tableau XXXII: Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe.

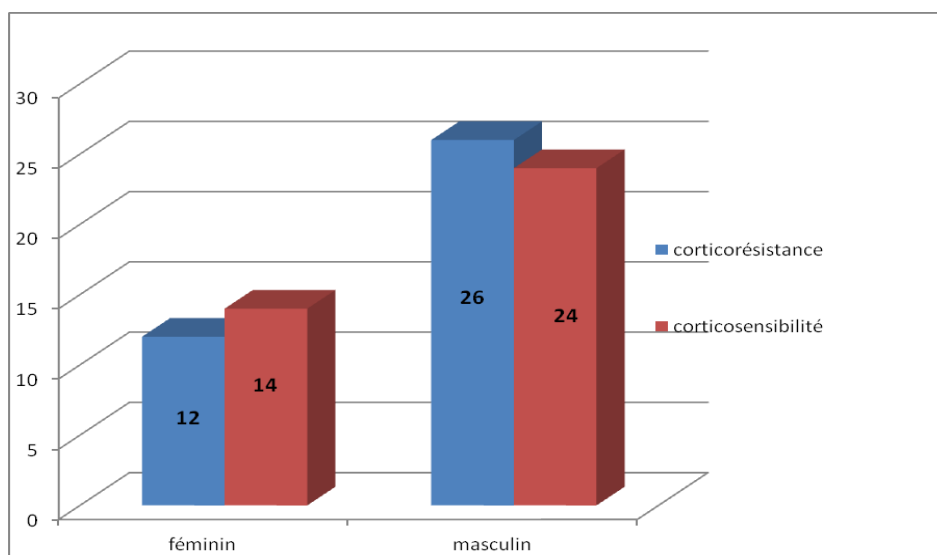


Figure 37: Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe.

La corticorésistance est notée chez 52% (n=26) des patients de sexe masculin vs 46% (n= 12) des pts de sexe féminin. (p=0.8)

Partie pratique

IX.4.1.2 Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'âge :(Tableau XXXIII, Figure38.

Tranches d'âge	Corticosensibilité	Corticorésistance	Total
< 20 ans	7 (41.1%)	10 (58.8%)	17
20-29 ans	22 (44.4%)	20 (55.5%)	42
30-39 ans	8 (68%)	9 (32%)	17
Total	37	39	76

Tableau XXXIII: Evaluation de la corticosensibilité en fonction des tranches d'âge.

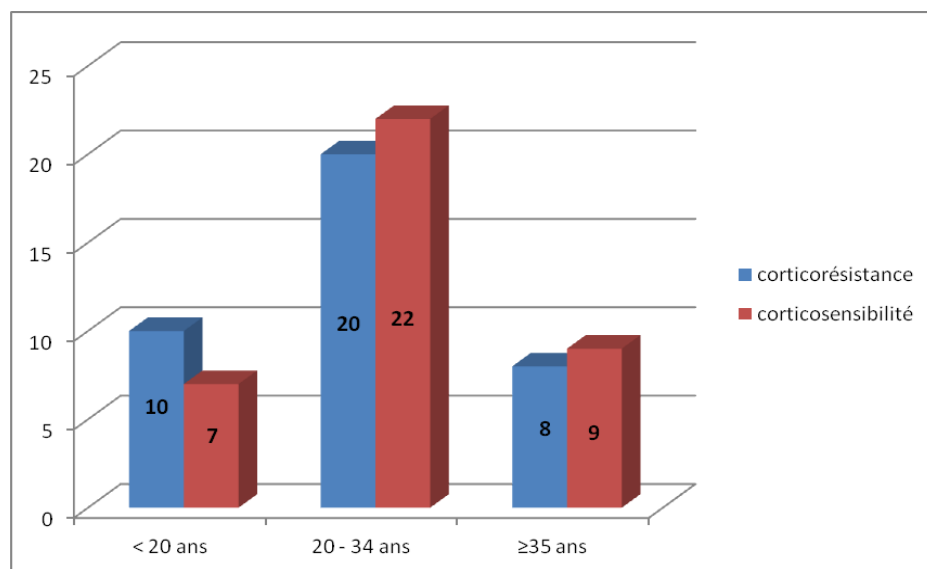


Figure 38: Evaluation de la corticosensibilité en fonction des tranches d'âge

La corticorésistance est observée chez 50.8% (n=30) des patients âgés de moins de 35 ans vs 47% (n=8) des patients âgés ≥ 35 ans. (p=0.6)

Partie pratique

IX.4.1.3 Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunophénotypage :

(Tableau XXXIV, Figure 39)

CMF	Corticosensibilité	Corticorésistance	Total
LAL B	23 (63.8%)	13 (36.1%)	36
LAL T	15 (37.5%)	25 (62.5%)	40
Total	38	38	76

Tableau XXXIV: Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunophénotypage

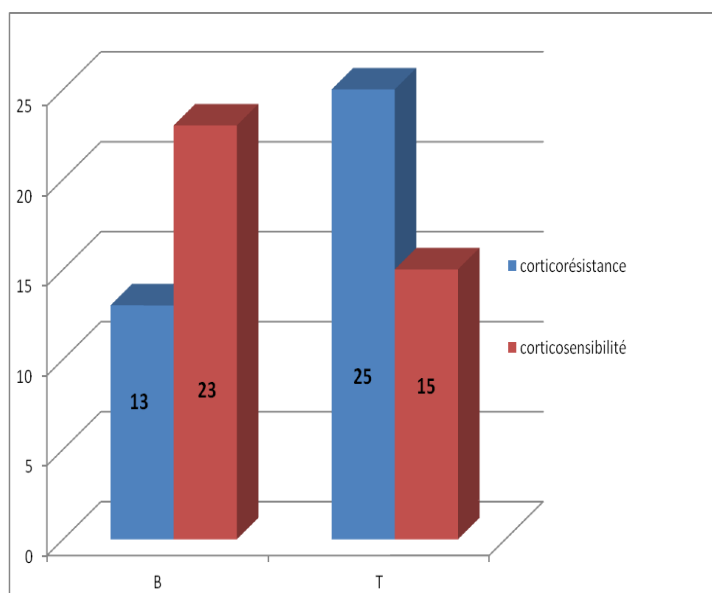


Figure 39: Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage

Les LAL T étaient corticorésistantes dans 62.8% (n=25) des cas vs 36% (n=13) des LAL B. (p= 0.03).

Partie pratique

IX.4.1.4 Evaluation de la corticosensibilité en fonction du taux de GB : (Tableau XXXV, Figure 40).

		Corticosensibilité	Corticorésistance	Total
LAL B	< 30 000	20 (68.9%)	9 (31.1%)	36
	≥ 30 000	3 (42.8%)	4 (57.1%)	p=0.3
LAL T	< 100 000	14 (53.8%)	12 (46.2%)	40
	≥ 100 000	1 (7.1%)	13 (92.9%)	p=0.01
Total		38	38	76

Tableau XXXV: la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage et le du taux de GB

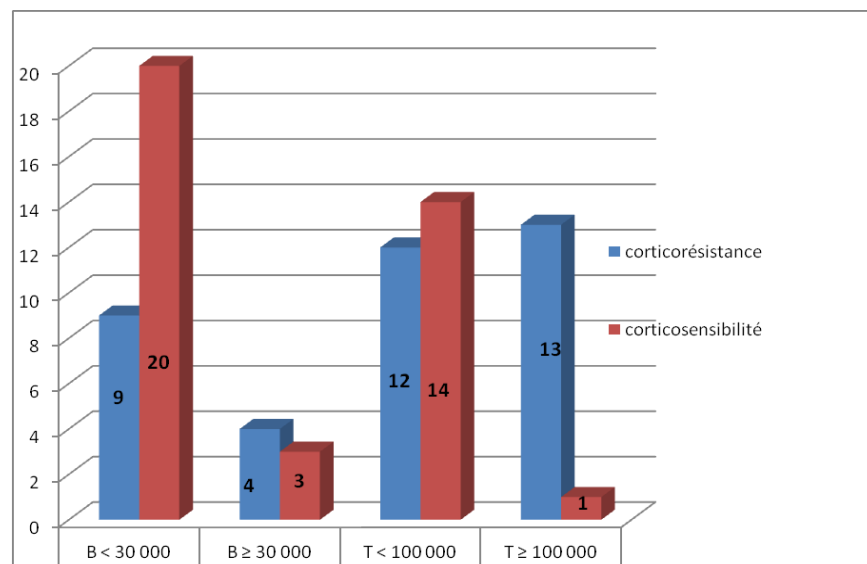


Figure 40: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage et du taux de GB.

Partie pratique

La corticosensibilité est observée chez 68.9% des patients (n=20) LALB avec GB < 30 000/mm³ vs 42.8% des patients (n=3) LALB avec GB ≥ 30 000/mm³. (p=0.3).

Les pts LALB avec un taux de GB ≥ 100 000/mm³ sont corticorésistants dans 92.9% des cas (n=13) vs 46% (n=12) des pts avec une LALB +GB < 100 000/mm³. (p=0.01).

IX.4.1.5 Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes : (Tableau XXXVI, Figure 41)

	Corticosensibilité	Corticorésistance	Total
Patients avec marqueurs myéloïdes Positifs	9 (41%)	13 (59%)	22
Patients avec marqueurs myéloïdes Négatifs	29 (53.7%)	25 (46.3%)	54
Total	38	38	76

Tableau XXXVI: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'expression des

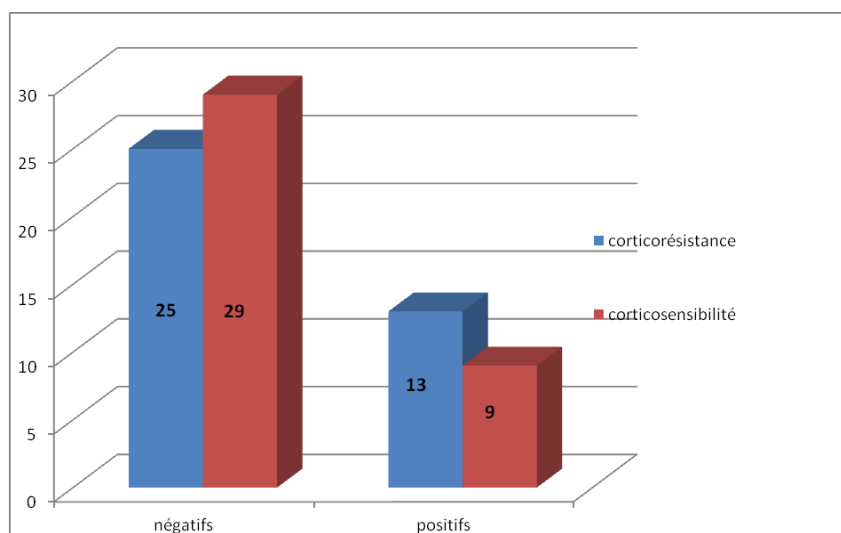


Figure 41: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

Partie pratique

Les patients qui expriment des marqueurs myéloïdes sont corticorésistants dans 59% des cas (n=13) vs 46% des cas (n=25) avec marqueurs myéloïdes négatifs. (p=0.4).

IX.4.2 La cure d'induction : Evaluation de la chimiosensibilité : (Tableau XXXVII, Figure 42)

L'évaluation de la chimiosensibilité à J8 de la cure d'induction a été réalisée chez 75 patients en raison du décès précoce d'une patiente survenue à J3.

	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
Nombre de patients (%)	26 (34.6%)	49 (65.3%)	75

Tableau XXXVII: Evaluation de la chimiosensibilité.

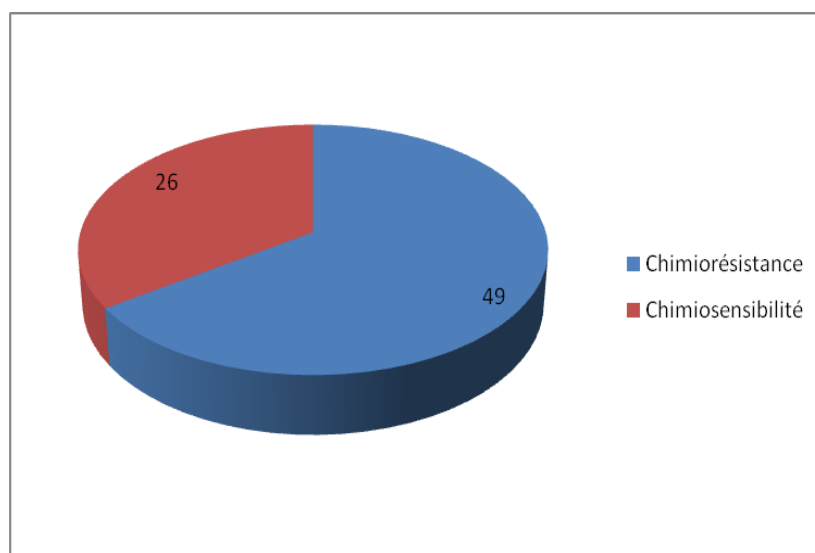


Figure 42: Répartition des patients en fonction de la chimiosensibilité.

Une chimiorésistance est observée chez 65.3% (n=49).

Partie pratique

IX.4.2.1 Evaluation de la chimiosensibilité en fonction du sexe :(Tableau XXVIII, Figure 43)

	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
Féminin	12 (48%)	13 (52%)	25
Masculin	14 (28%)	36 (72%)	50
Total	26	49	75

Tableau XXXVIII: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction du sexe.

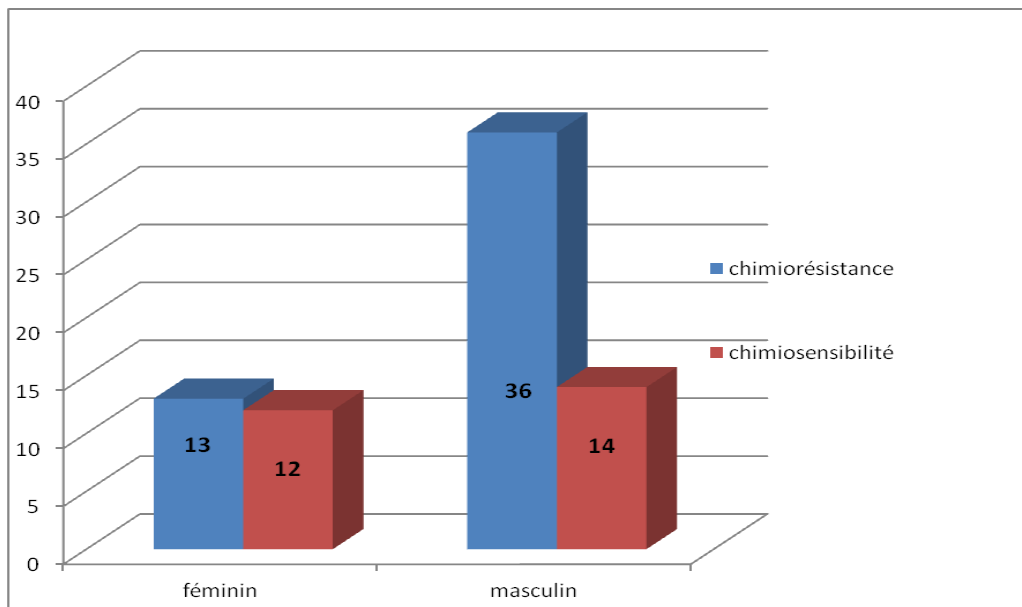


Figure 43: Répartition de la chimiosensibilité en fonction du sexe.

Les patients de sexe masculin sont chimiorésistants dans 72% des cas (n=36) vs 52% des patients (n=13) de sexe féminin. (p= 0.1).

Partie pratique

IX.4.2.2 Evaluation de la chimiosensibilité en fonction des tranches d'âge :

(Tableau XXXIX, Figure 44)

Tranches d'âge	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
< 20 ans	7 (41%)	10 (59%)	17
20 – 34 ans	14 (33.3%)	28 (66.6%)	42
≥ 35 ans	5 (31.2%)	11 (68.7%)	16
Total	26	49	75

Tableau XXXIX: Répartition de la chimiosensibilité selon les tranches d'âge

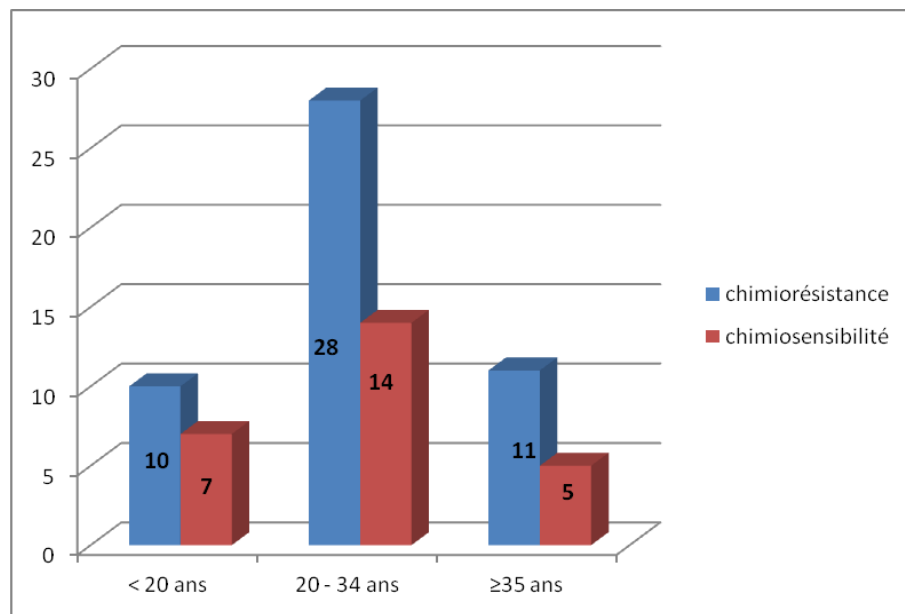


Figure 44: Répartition de la chimiosensibilité selon les tranches d'âge.

La chimiorésistance est observée chez 64.4% des patients (n=38) âgés de moins de 35 ans vs 68.7% des patients (n=11) âgés ≥ 35ans. (p=0.4)

IX.4.2.3 Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage :

(Tableau XL, Figure 45)

CMF	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
LAL B	16 (45.7%)	19 (54.3%)	35
LAL T	10 (25%)	30 (75%)	40
Total	26	49	75

Tableau XL: Répartition de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage

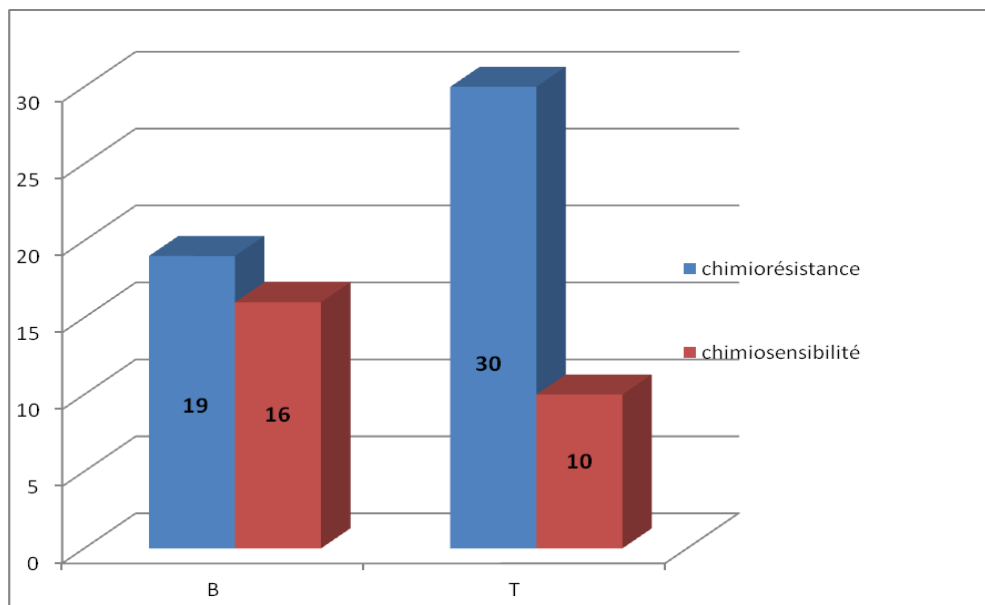


Figure 45: Répartition de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage.

Les LAL T sont chimiorésistants dans 75% des cas (n=30) vs 54% des LAL B (n=19). (p=0.06).

Partie pratique

IX.4.2.4 Evaluation de la chimiosensibilité des LAL B en fonction du taux de GB :

(Tableau XLI, Figure 46)

Taux de GB	chimiosensibilité	chimiorésistance	Total
< 30 000/mm ³	12 (42.8%)	16 (57.2%)	28
≥ 30 000/mm ³	4 (57.2%)	3 (42.8%)	7
Total	16	19	35

Tableau XLI: Evaluation de la chimiosensibilité des LAL B en fonction du taux de GB.

Les LAL B avec un taux de GB < 30 000/mm³ sont chimiorésistants dans 57.2% des cas (n=16) vs 42.8% (n=3) des LAL B avec un taux de GB ≥ 30 000/mm³. (p = 0.7).

IX.4.2.5 Evaluation de la chimiosensibilité des LAL T en fonction du taux de GB :

(Tableau XLII, Figure 46)

Taux de GB	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
< 100 000/mm ³	7 (26.9%)	19 (73%)	26
≥ 100 000/mm ³	3 (21.4%)	11 (78.5%)	14
Total	10	30	40

Tableau XLII: Evaluation de la chimiosensibilité des LAL T en fonction du taux de GB.

Partie pratique

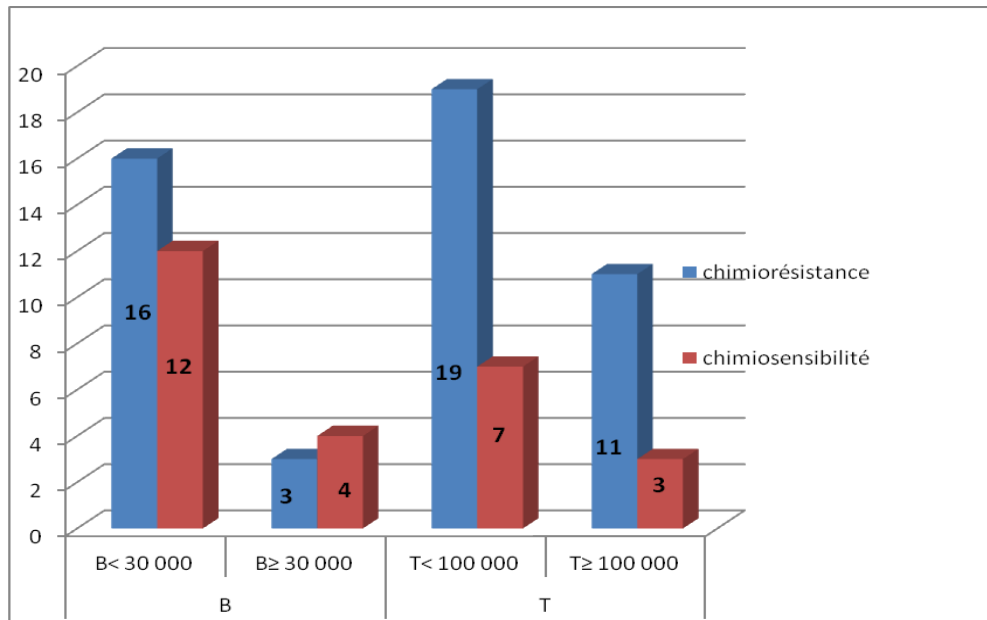


Figure 46: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction du taux de GB et l'immunophénotypage.

Les LAL T étaient chimiorésistantes (blastes médullaires $\geq 5\%$ et réduction de moins de 50% du volume des masses tumorales) dans 78.5% (n=11) des cas lorsque le taux de GB $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ vs 73% (n=19) lorsque GB $< 100\ 000/\text{mm}^3$. (p = 1)

IX.4.2.6 Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes : (Tableau XLIII, Figure 47)

Marqueurs myéloïdes	Chimiosensibilité	Chimiorésistance	Total
Négatifs	21 (39.6%)	32 (60.3%)	53
Positifs	5 (22.7%)	17 (77.2%)	22
Total	26	49	75

Tableau XLIII: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

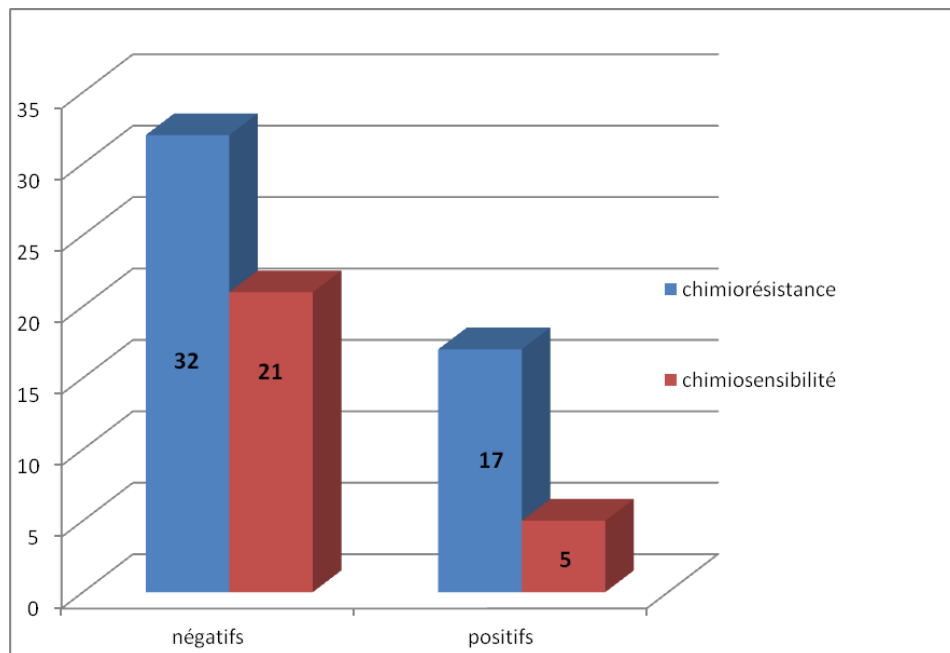


Figure 47: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

Les LAL exprimant un marqueur myéloïde sont chimiorésistants dans 77% des cas (n=17) vs 60% (n=32) des LAL avec marqueurs myéloïdes négatifs. (p= 0.2).

IX.4.3 Evaluation de la cure d'induction : (Tableau XLIV, Figure 48)

Deux patients ne sont pas évaluable pour l'induction en raison d'une toxicité neurologique grade 4 d'où leur sortie de l'étude.

	RC	Décédés	Echec	Total
Nombre de patients	51	18	5	74
%	68.9%	24.3%	6.7%	100%

Tableau XLIV: Evaluation de la cure d'induction.

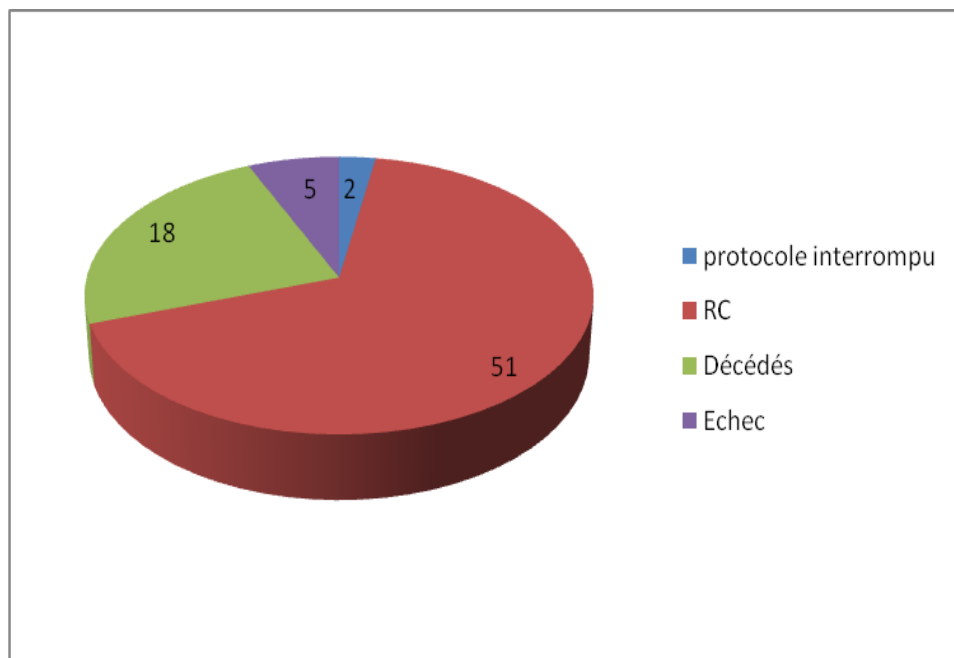


Figure 48: Répartition en fonction de la réponse à l'induction.

Au décours de la cure d'induction, une RC a été obtenue chez 68.9% des patients (n=51), 6.7% (n=5) étaient en échec et 24.3% (n=18) sont décédés.

Partie pratique

IX.4.4 Répartition en fonction de la réponse au décours de la cure de rattrapage :

(Tableau XLV, Figure 49)

	Exclus du protocole	RC	Décédés	Echec	Total
Nombre de patients	4	53	18	1	76
%	5.2%	69.7%	23.6%	1.3%	100

Tableau XLV : Répartition en fonction de la réponse au décours de la cure de rattrapage.

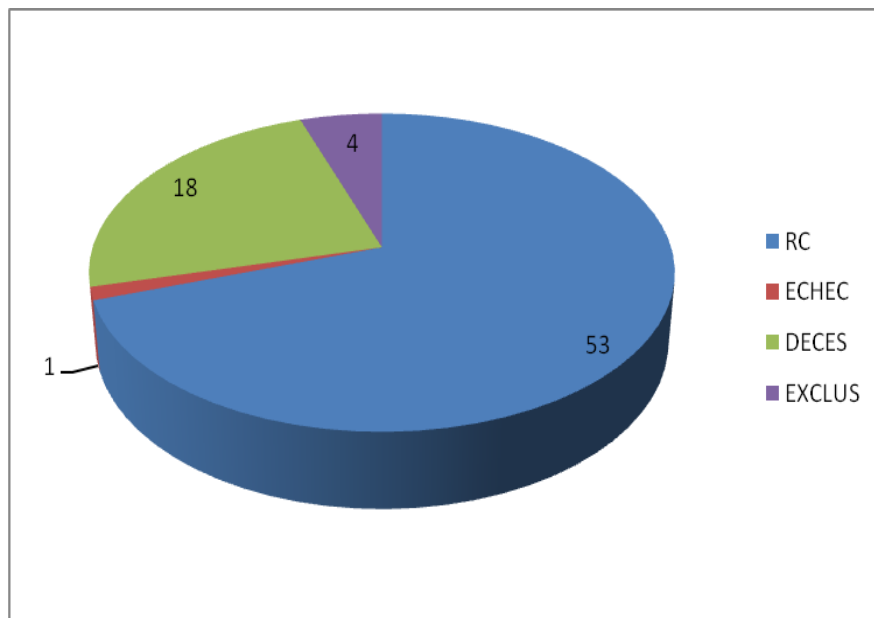


Figure 49: Répartition en fonction de la réponse au décours de la cure de rattrapage.

Une cure de rattrapage a été instituée chez 3 patients parmi les 5 en échec ; les 2 autres étaient non éligibles et ont été exclus du protocole. Une RC a été obtenue chez 2 patients ramenant le taux de RC à 69.7% (n=53).

Partie pratique

IX.4.4.1 Les facteurs prédictifs de la réponse :

Afin de déterminer les caractéristiques qui pourraient prédire l'obtention de la RC, nous avons analysé en univarié les facteurs suivants : âge < 20 ans vs 20-34 ans vs ≥ 35 ans; sexe : F vs M ; immunomarquage : B vs T , marqueurs myéloïdes : présents vs absents ; LAL B + GB ≥ 30 000/mm³ vs GB < 30 000/mm³ ; LAL T + GB ≥ 100 000/mm³ vs GB < 100 000/mm³ ; corticosensibilité vs corticorésistance et chimiorésistance vs chimiosensibilité.

➤ **Evaluation de l'induction en fonction de la tranche d'âge :** (Tableau XLVI, Figure 50).

Tranches d'âge	RC	Echec	Décédés	Total
< 20 ans	14 (82.3%)	1 (5.8%)	2 (11.7%)	17
20 –34 ans	29 (70.7%)	2 (4.8%)	10 (24.3%)	41
≥ 35 ans	8 (50%)	2(12.5%)	6 (37.5%)	16
Total	51	5	18	74

Tableau XLVI: Evaluation de l'induction en fonction de la tranche d'âge.

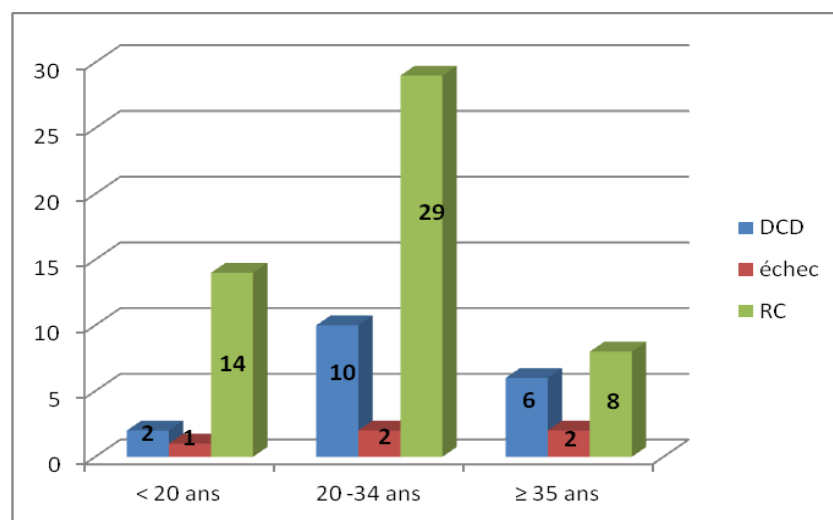


Figure 50: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction de l'âge.

Partie pratique

Une RC a été obtenue chez 82.3% (n=14) des patients âgés de moins de 20 ans vs 70.7% (n=29) des patients âgés entre 20 et 34 ans vs 50% (n=8) des patients de plus de 35 ans.

Le décès a été noté chez 37.5% (n=6) des patients âgés de plus de 35 ans vs 24.3% (n=10) des adultes jeunes âgés entre 20 et 34 ans vs 11.7% (n=2) chez les adolescents de moins de 20 ans. (p=0.08)

➤ **Evaluation de la réponse à l'induction en fonction du sexe :** (Tableau XLVII, Figure 51)

Sexe	RC	Décédés	échec	total
Féminin	16 (61.5%)	9 (34.6%)	1 (3.8%)	26
Masculin	35 (72.9%)	9 (18.7%)	4 (8.3%)	48
total	51	18	5	74

Tableau XLVII: Evaluation de l'induction en fonction du sexe

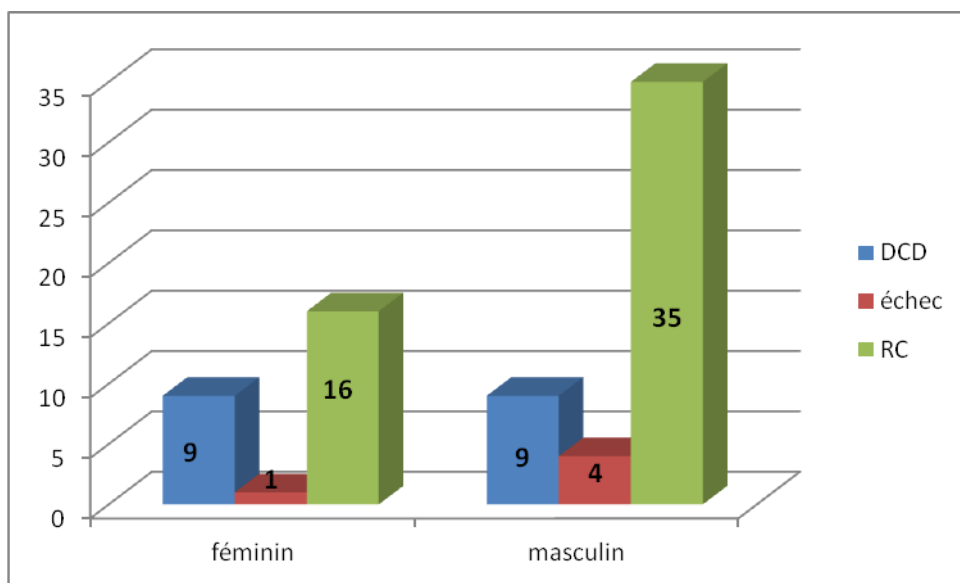


Figure 51: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction du sexe.

Partie pratique

Une RC est obtenue chez 73% des patients (n=35) de sexe masculin vs 61.5% des patients (n=16) de sexe féminin.

Un taux de décès de 34.6% a été observé chez les patients de sexe féminin (n=9) vs 18.7% (n=9) chez les pts de sexe masculin (p=0.5). L'échec de la cure d'induction est noté chez 4 patients de sexe masculin vs 1 patient de sexe féminin.

- **Evaluation de la réponse à l'induction en fonction de l'immunophénotypage :** (Tableau XLVIII, Figure 52).

	RC	Echec	Décès	Total
LAL B	26 (74.2%)	2 (5.7%)	7 (20%)	35
LAL T	25 (64.1%)	3 (7.6%)	11(28.2%)	39
total	51	5	18	74

Tableau XLVIII: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction de l'immunophénotypage.

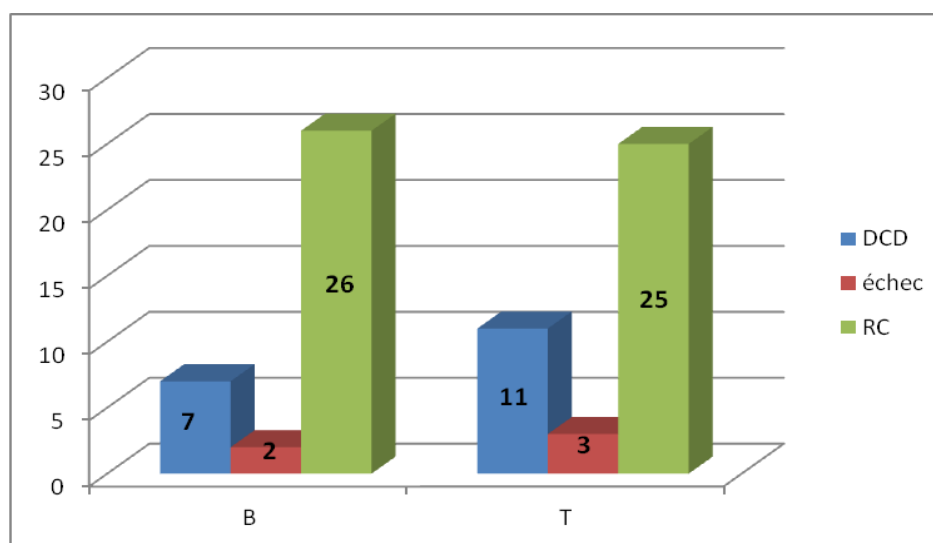


Figure 52: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction de l'immunophénotypage.

Partie pratique

Une RC a été obtenue chez 74% (n=26) des LAL B vs 64% (n=25) des LAL T (p 0.3) avec des taux d'échec respectivement de 5.7% (n=2) et 7.6% (n=3) et un taux de décès dans LAL T de 28% (n=11) vs 20% (n=7) dans les LAL B. (p= 0.4).

➤ **Evaluation de la réponse à l'induction en fonction du taux de GB et l'immunophénotypage:**
(Tableau XLIX, Figure 53).

		RC	échec	Décès	Total	
LAL B	< 30 000	21 (75%)	1 (3.5%)	6 (21.4%)	28	p= 0.5
	≥ 30 000	5 (71.4%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	7	
LAL T	< 100 000	16 (64%)	1 (4%)	8 (32%)	25	p =0.5
	≥ 100 000	9 (64.2%)	2 (14.2%)	3 (21.4%)	14	
Total		51	5	18	74	

Tableau XLIX: Evaluation de la réponse à l'induction en fonction du taux de GB et l'immunophénotypage.

Partie pratique

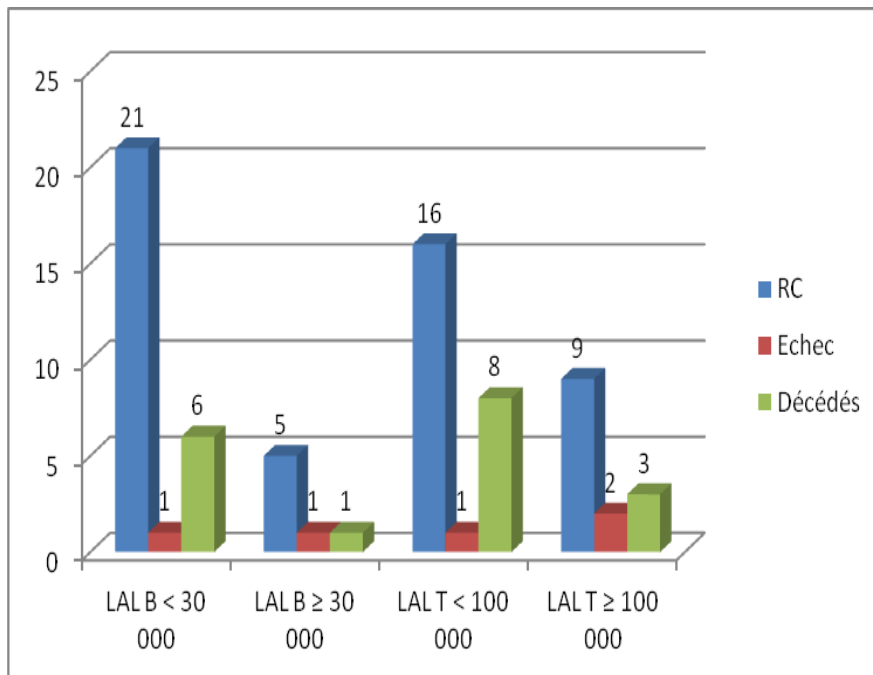


Figure 53 : Répartition de l'évaluation de l'induction des LAL B en fonction du taux de GB et l'immunophénotypage.

Pour les LAL B, les taux de RC étaient de 75% (n=21) et 71% (n=5) respectivement en cas de taux de GB < 30 000/mm³ et LALB avec GB ≥ 30 000/mm³ (p=0.5).

Dans les LALT, le taux de RC était de 64% dans les deux groupes de patients (p=0.5).

Le taux de décès était de 21.4% (n=6) des pts LALB avec GB < 30 000/mm³ et de 14% (n=1) pour les LALB avec GB ≥ 30 000/mm³; pour les LALT, ce taux était de 32% (n=8) dans le groupe GB < 100 000/mm³ et de 21% (n=3) dans le groupe de pts avec GB ≥ 100 000/mm³.

Partie pratique

➤ **Evaluation de l'induction en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes :** (Tableau L, Figure 54)

Marqueurs myéloïdes	RC	Echec	Décédés	Total	
Positifs	12 (56.8%)	3 (14.2%)	6 (28.5%)	21	p= 0.3
Négatifs	39 (73.5%)	2 (3.7%)	12 (22.6%)	53	
Total	51	5	18	74	

Tableau L: Evaluation de l'induction en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

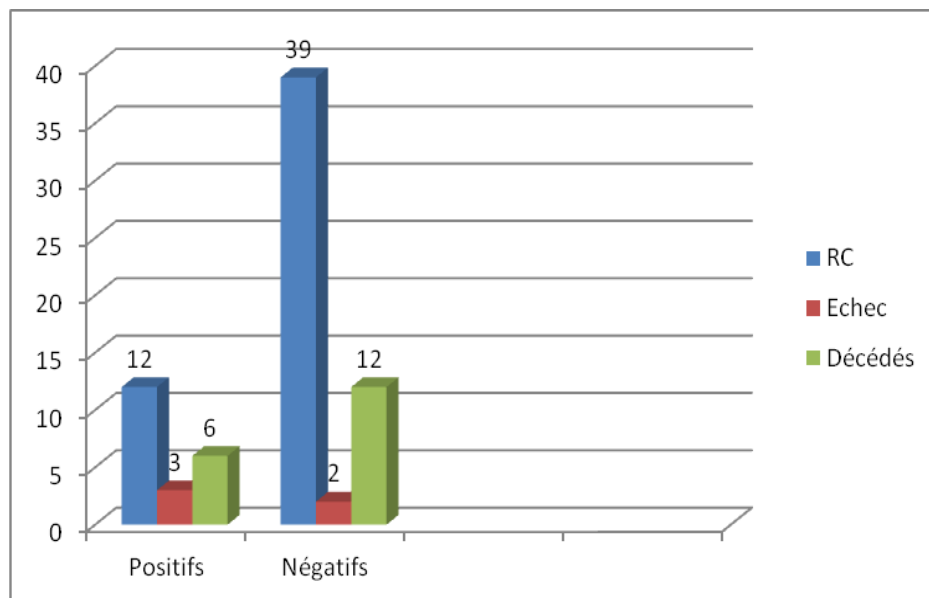


Figure 54: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

Une RC est obtenue chez 73.5% (n=39) des patients n'exprimant pas de marqueurs myéloïdes vs 56.8% (n=12) des patients qui les expriment. Un échec est noté chez 14% (n=3) des patients avec marqueurs myéloïdes positifs vs 3.7% (n=2) des patients avec marqueurs myéloïdes négatifs. (p=0.3).

IX.4.5 Consolidation N° 1 et 2:

Cette phase du protocole a été instituée chez 52 patients, un patient est perdu de vue en RC.

Pendant cette phase, nous avons noté 5 rechutes.

A la date de point, 5 patients sont en phase de consolidation N°2.

IX.4.6 Intensification retradée :

Cette phase du protocole a été instituée chez 42 patients. Pendant cette phase du protocole, nous avons noté 1 rechute.

A la date de point, 2 patients sont en phase d'intensification.

IX.4.7 Consolidation N°3 :

La consolidation N°3 a été instituée chez 39 patients. Pendant cette phase de traitement, 3 patients ont rechuté et un patient est décédé en RC.

IX.4.8 La radiothérapie de la base du crâne prophylactique :

Les patients qui ont achevé ces différentes phases du protocole (n=35) ont reçu une irradiation prophylactique du SNC qui inclue deux champs latéraux englobant le crâne, la base du crâne et les premières vertèbres cervicales à la dose de 18 Gy en 10 séances. Elle est associée à la prise de 6 Mercaptopurine 60 mg/m²/j.

IX.4.9 Le traitement d'entretien :

Le nombre de patients ayant atteint cette phase du protocole sont au nombre de 35; nous avons noté 7 rechutes.

A la date de point, 12 patients sont en cours de traitement d'entretien.

IX.4.10 Fin du traitement :

A la date de point, 16 patients ont achevé le protocole.

Partie pratique

IX.4.11 Tableau récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse à la cure d'induction : (Tableau LI)

Remission Complète selon les différents paramètres			
Facteurs	nombre	%	p
Age			
< 20 ans	14/17	82.3	0.08
20 –34 ans	29/41	70.7	
≥ 35 ans	8/16	50	
Sexe			
F	16/26	61.5	0.4
M	35/48	72.9	
Immunomarquage			
B	26/35	74.2	0.4
T	25/39	64.1	
Marqueurs myéloïdes			
Positifs	12/21	57.1	0.3
négatifs	39/53	73.5	
LAL B + GB ≥ 30 000/mm ³	5/7	71.4	0.5
LAL B + GB < 30 000/mm ³	21/28	75	
LAL T + GB ≥ 100 000/mm ³	9/14	64.2	0.5
LAL T + GB < 100 000/mm ³	16/25	64	

Tableau LI: Tableau récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse à la cure d'induction.

IX.5 La survie globale et les facteurs prédictifs de la survie : (Figure 55)

Après un suivi médian de 13 mois (5 à 62) :

- 35 patients sont vivants en RC.
- 31 patients sont décédés dont :
 - 18 par toxicité de l'induction,
 - 12 après rechute de leur maladie
 - 1 en RC suite à la toxicité de la cure de consolidation (Bloc 8)
- 5 patients sont exclus de l'étude :
 - 3 patients étaient en échec à la cure d'induction, la cure de rattrapage (Amsacrine – Aracytine haute dose) n'a pu être instituée vu l'état fragile des patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie à faible dose.
 - 2 patients pour toxicité neurologique de la cure d'induction.
- 2 patients ont été greffés : 1 en RC1 (localisation neuroméningée) et 1 en RC2.
- 3 patients sont perdus de vue :
 - 1 en RC.
 - 1 en rechute (refus de la 2^{ème} cure d'induction).
 - 1 en échec (même à la cure de rattrapage)

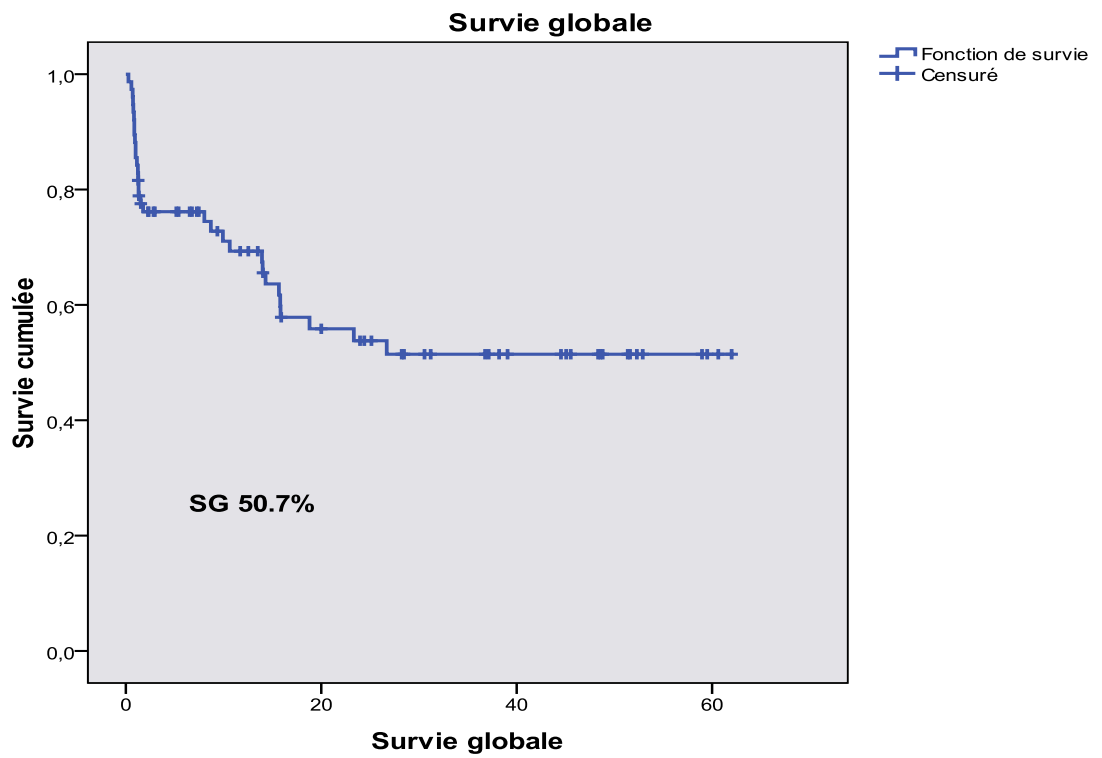


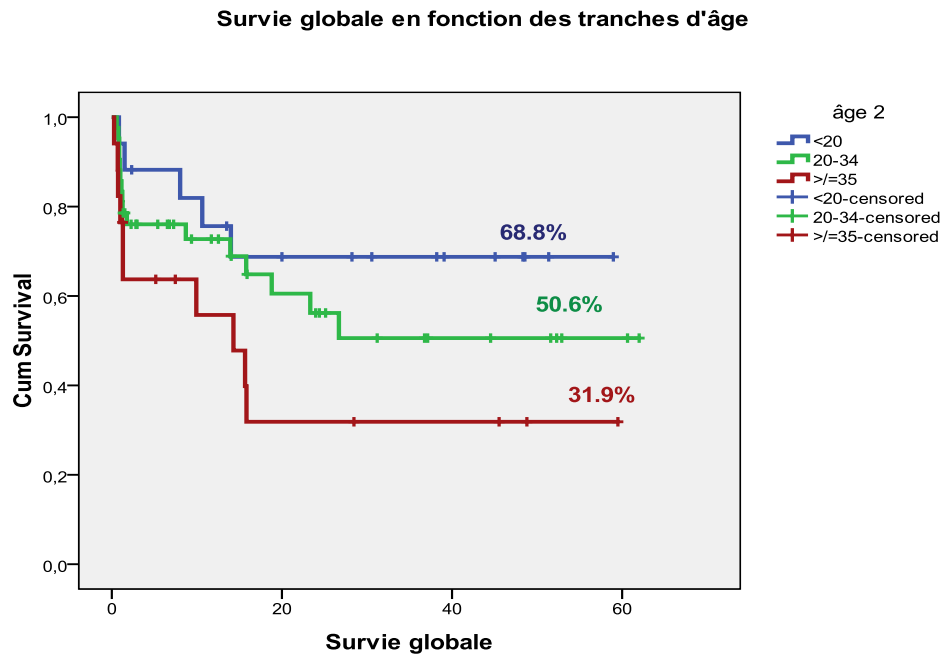
Figure 55: La survie globale.

La médiane de survie est non atteinte.

La survie globale est de 63.4% à 12 mois, 55.9% à 24 mois et de 50.7% à 62 mois.

Afin de déterminer les facteurs prédictifs de la survie globale, nous avons analysé en univarié les mêmes facteurs que pour la RC en ajoutant la réponse à l'induction et la rechute.

IX.5.1 La survie globale en fonction de l'âge : (Figure 56).



La survie médiane est non atteinte pour les patients adolescents et adultes jeunes (16 à 34 ans), elle estimée à 14.3 mois pour les patients de plus de 35 ans.

La SG à 59 mois des patients âgés de moins de 20 ans est de 68.8% vs 50.6% pour les patients âgés entre 20 et 34 ans sans ($p=0.3$) vs 31.9% pour les patients âgés de plus de 35 ans ($p=0.04$ comparée aux adolescents).

	< 20 ans	20-34 ans	≥ 35 ans
< 20 ans		$p=0.3$	$p=0.04$
20-34 ans	$p=0.3$		$p=0.1$
≥ 35 ans	$p=0.04$	$p=0.1$	

Tableau LII: Comparaison des SG en fonction des tranches d'âges.

IX.5.2 La survie globale en fonction du sexe : (Figure 57).

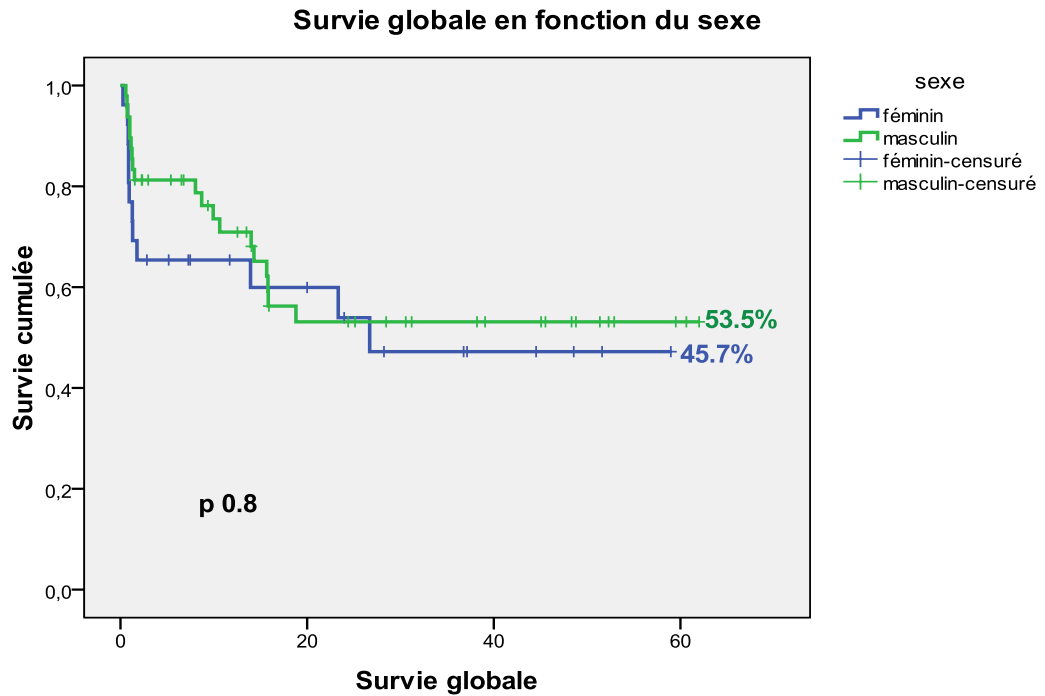


Figure 57: Survie globale en fonction du sexe

La survie médiane des femmes est estimée à 32.5 mois, elle n'est pas atteinte pour les patients de sexe masculin.

La SG à 60 mois des femmes est de 45.7% vs 53.5% pour les hommes ($p = 0.8$).

IX.5.3 La survie globale en fonction de l'immunophénotypage : (Figure 58)

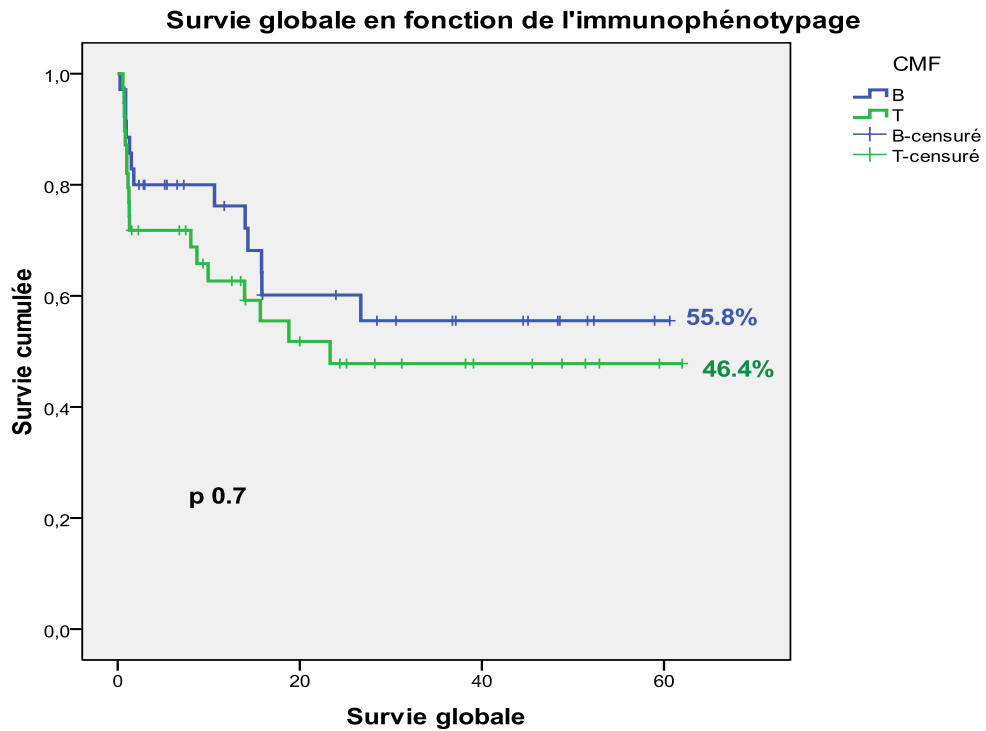


Figure 58: La survie globale en fonction de l'immunomarquage.

La médiane de survie est estimée à 32.5 mois pour les LAL T, elle est non atteinte pour les LAL B.

La SG à 60 mois des LAL B est de 55.8% vs 46.4% pour les LAL T ($p = 0.7$); à 24 mois, la SG des LAL B est de 60.4% vs 52.2% pour les LAL T.

IX.5.4 La survie globale en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes : (Figure 59).

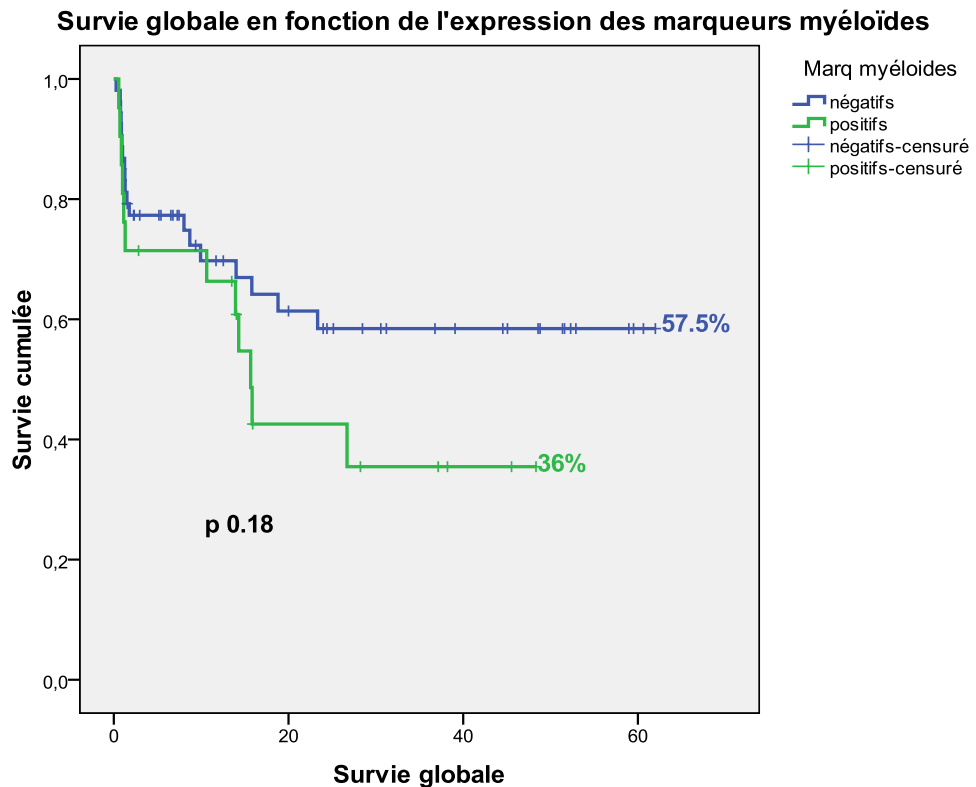


Figure 59 : La survie globale en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes

La médiane de survie est de 15.6 mois pour les patients avec marqueurs myéloïdes positifs ; elle n'est pas atteinte pour le groupe de patients avec marqueurs myéloïdes négatifs.

A 24 mois, la SG des patients sans marqueurs myéloïdes est de 61.6% vs 43.2 % pour ceux avec marqueurs myéloïdes positifs.

La SG à 60 mois est de 57.5% pour les patients qui n'expriment pas de marqueurs myéloïdes vs 36% pour les patients qui les expriment (p = 0.18).

IX.5.5 La survie globale des LAL B en fonction du taux de GB : (Figure 60).

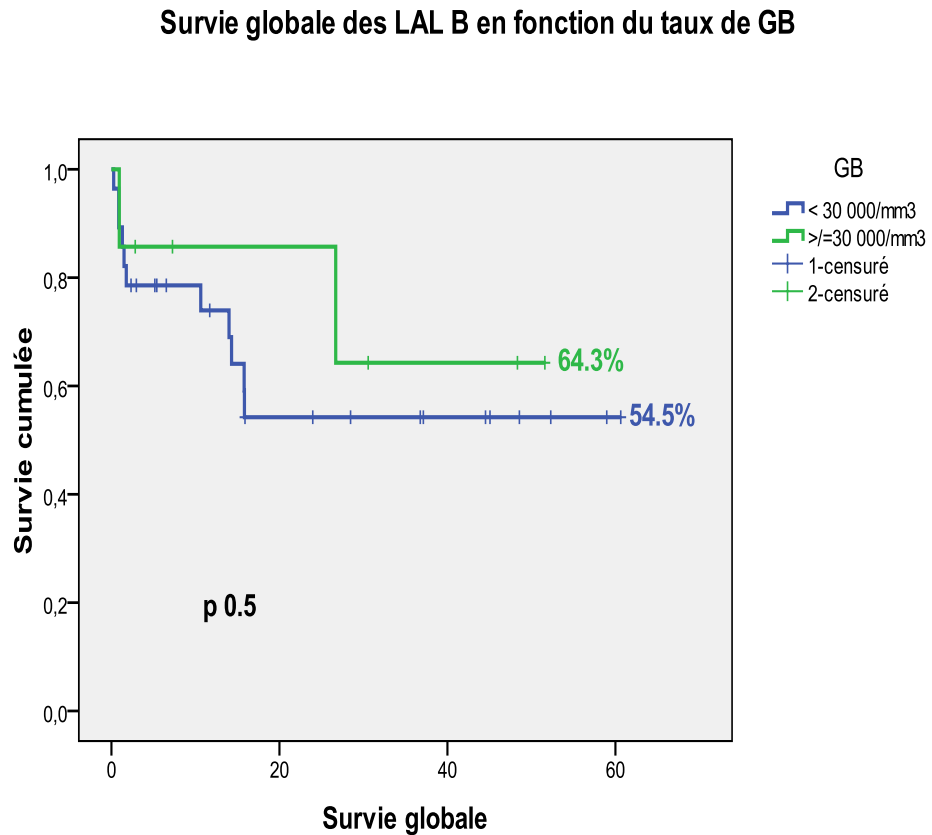


Figure 60: La survie globale des LAL B en fonction du taux de GB.

La SG à 56 mois des LAL B avec taux de GB < 30 000/mm³ est de 54.5% vs 64.3% pour les LAL B avec taux de GB ≥ 30 000/mm³ (p = 0.5).

IX.5.6 La survie globale des LAL T en fonction du taux de GB : (Figure 61).

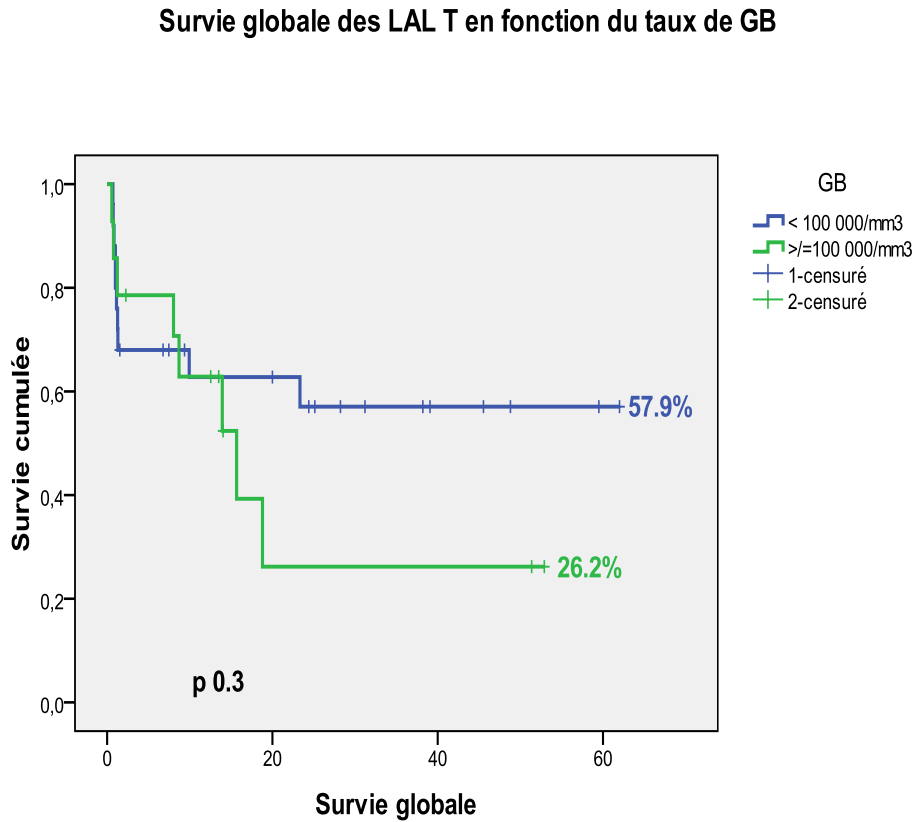


Figure 61 : La SG des LAL T en fonction du taux de GB.

La médiane de survie des LAL T + GB $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ est de 15.6 mois

La SG à 56 mois des LAL T avec taux de GB $< 100\,000/\text{mm}^3$ est de 57.9% vs 26.2% pour les LAL T + GB $\geq 100\,000/\text{mm}^3$ ($p = 0.3$).

IX.5.7 La survie globale en fonction de la corticosensibilité : (Figure 62)

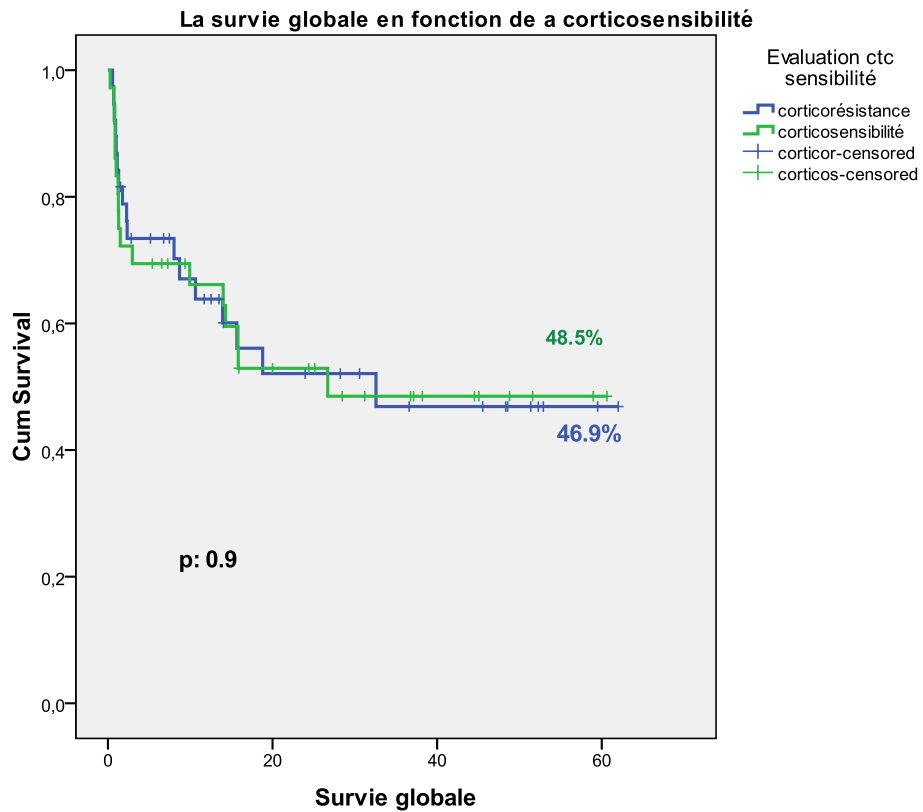


Figure 62: La survie globale en fonction de la corticosensibilité.

La médiane de survie est de 26.7 mois pour les pts corticosensibles vs 32.5 mois pour les patients corticorésistants

La SG à 60 mois des patients corticosensibles est de 48.5% vs 46.9% pour les patients corticorésistants (p= 0.9).

IX.5.8 La survie globale en fonction de la chimiosensibilité : (Figure 63)

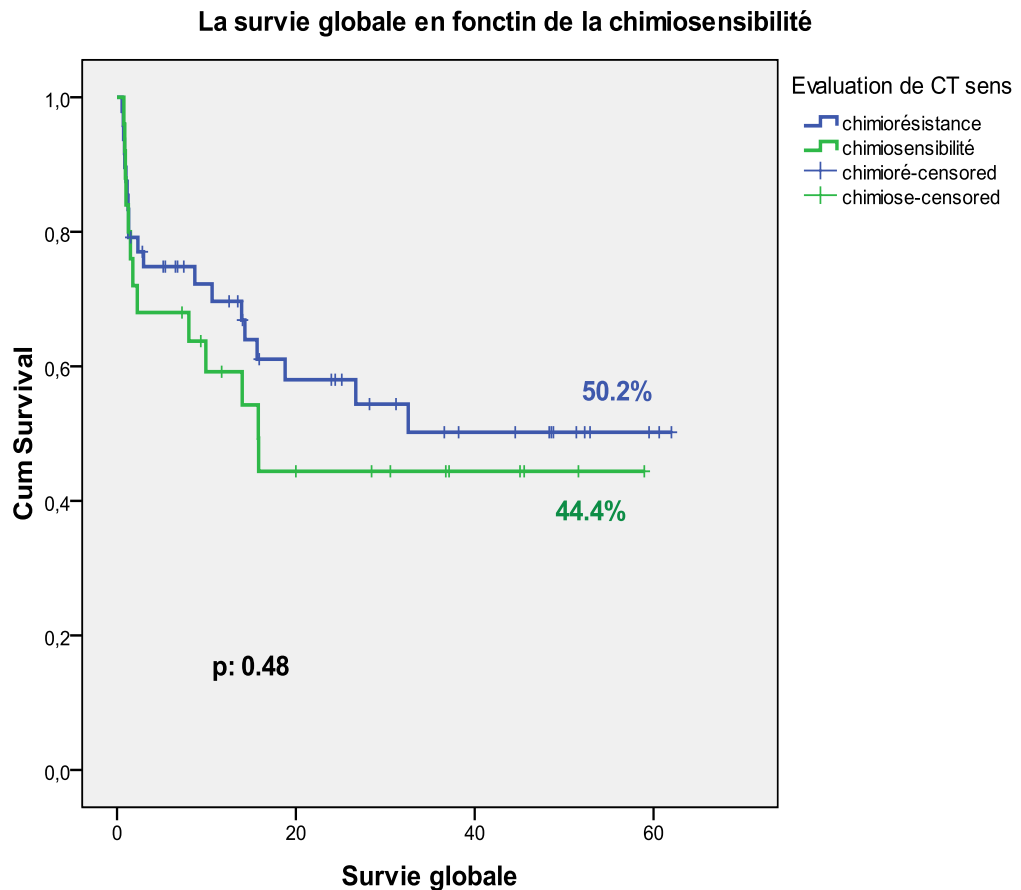


Figure 63: La survie globale en fonction de la chimiosensibilité.

La médiane de survie des patients corticosensibles est estimée à 15.8 mois, elle n'est pas atteinte chez les patients chimiorésistants.

La SG à 62 mois des pts chimiorésistants est de 50.2% vs 44.4 % pour les pts chimiosensibles. ($p=0.48$).

IX.5.9 La survie globale en fonction de la réponse à la cure d'induction : (Figure 64)

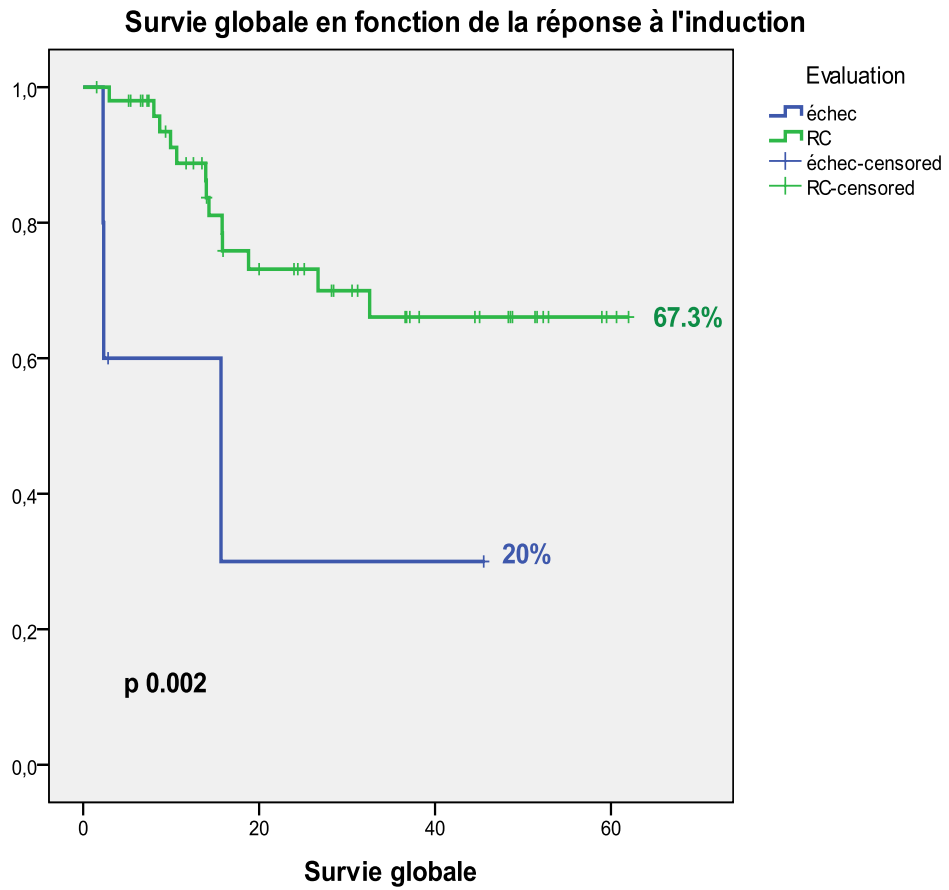


Figure 64: La survie globale en fonction de la réponse à la cure d'induction.

La SG des patients en RC est de 67.3% vs 20% pour les patients en échec. (p = 0.002).

IX.5.10 La survie globale en fonction de la survenue d'une rechute : (Figure 65)

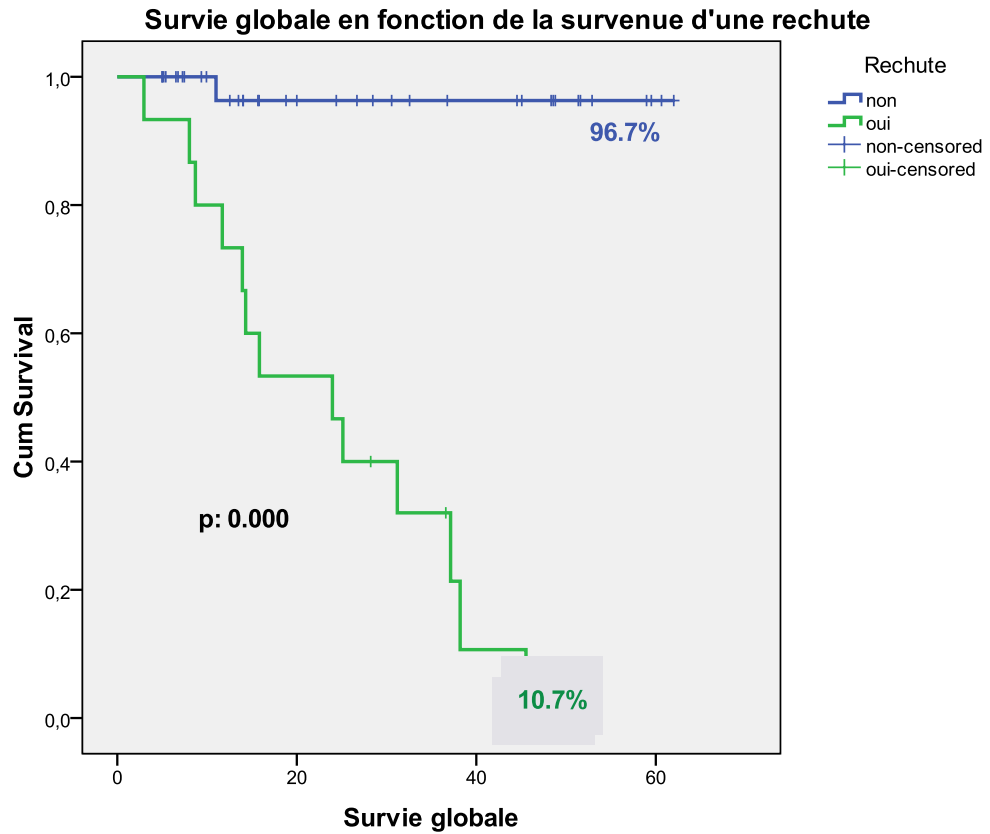


Figure 65: La survie globale en fonction de la survenue d'une rechute.

La médiane de survie des patients en rechute est estimée à 15.6 mois.

La SG des patients en RC entretenue est de 96.7% vs 10.7% pour les patients qui ont présenté une rechute ($p = 0.000$).

Partie pratique

IX.5.11 Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs pour la SG : (Tableau LIII)

Facteurs	SG	P
Age < 20 ans 20 – 34 ans ≥ 35 ans	68.8% 50.6% 31.9%	< 20 ans vs 20-34 : p=0.31 < 20 ans vs ≥ 35 ans : p= 0.04
Sexe F M	45.7% 53.5%	0.8
Immunomarquage B T	55.8% 46.4%	0.7
Marqueurs myéloïdes Positifs négatifs	36% 57.5%	0.18
LAL B + GB ≥ 30 000/mm ³ LAL B + GB < 30 000/mm ³	64.3% 54.5%	0.5
LAL T + GB ≥ 100 000/mm ³ LAL T + GB < 100 000/mm ³	26.2% 57.9%	0.3
Corticosenibilité Corticorésistance	52.8 55.3	0.9
Chimiosensibilité Chimiorésistance	44.4% 50.2%	0.48
La réponse à l'induction Echec RC	20% 67.3%	0.002
La rechute Oui non	13.3% 96.7%	0.000

Tableau LIII: Facteurs prédictifs pour la survie globale.

Les facteurs ayant eu un impact négatif sur la SG sont l'âge ≥ 35 ans, l'échec à la cure d'induction et la survenue d'une rechute.

IX.6 La survie sans évènements et les facteurs prédictifs de survie : (Figure 66)

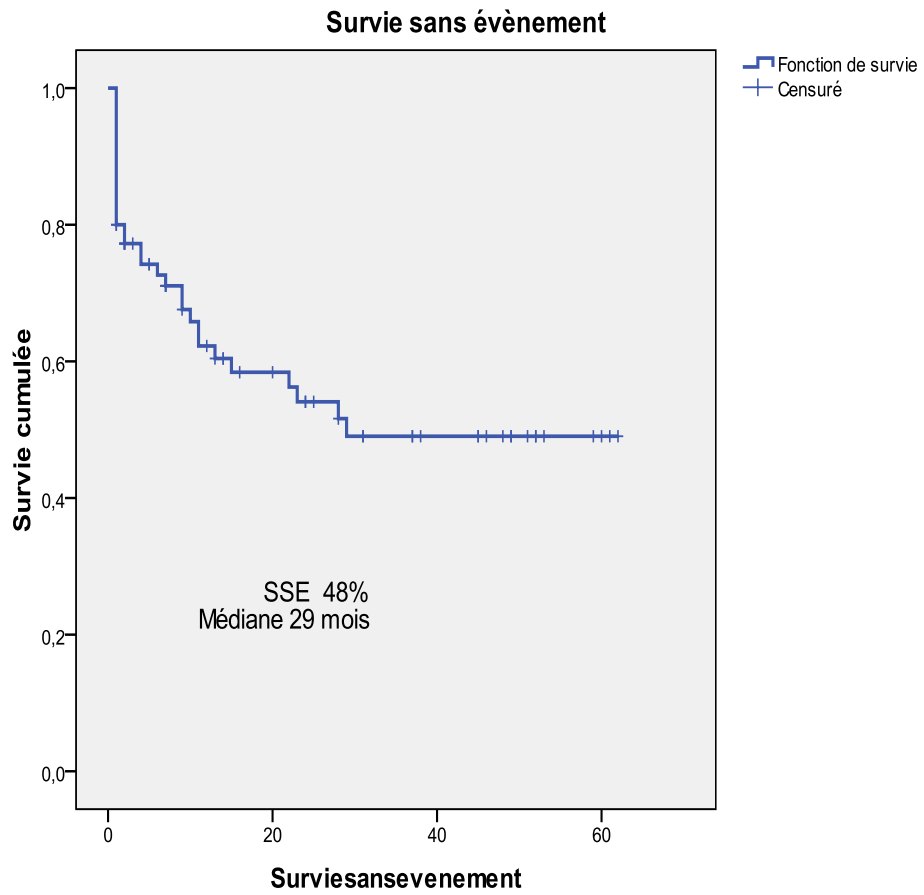
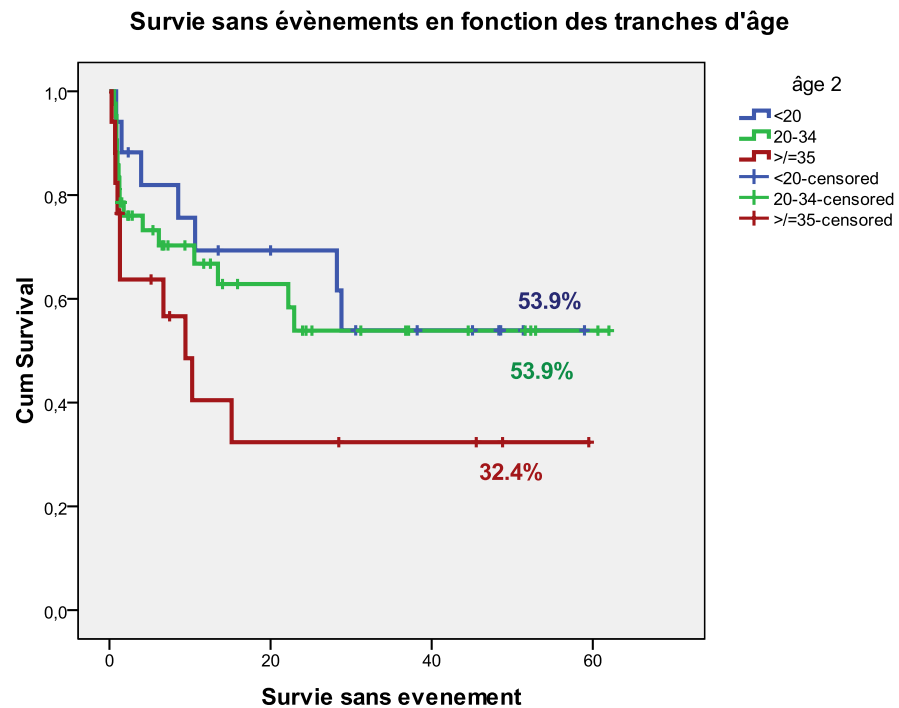


Figure 66: La survie sans évènements

La médiane de survie est de 36 mois. La SSE à 62 mois est de 48%.

IX.6.1 La survie sans évènements en fonction de l'âge : (Tableau LIV, Figure 67)



	< 20 ans	20-34 ans	≥ 35 ans
< 20 ans		p=0.18	p=0.09
20-34 ans	p=0.18		p=0.14
≥ 35 ans	p=0.09	p=0.14	

Tableau LIV: La SSE en fonction des tranches d'âge.

La SSE des patients adolescents et adultes jeunes est identique estimée à 53.9% (p=0.18).

La SSE des patients âgés au-delà de 35 ans est estimée à 32.4% avec une médiane de 9.4 mois, la différence est proche de la significativité (p=0.09) avec les adolescents et non significative avec les jeunes adultes (p=0.14).

IX.6.2 La survie sans évènements en fonction du sexe : (Figure 68)

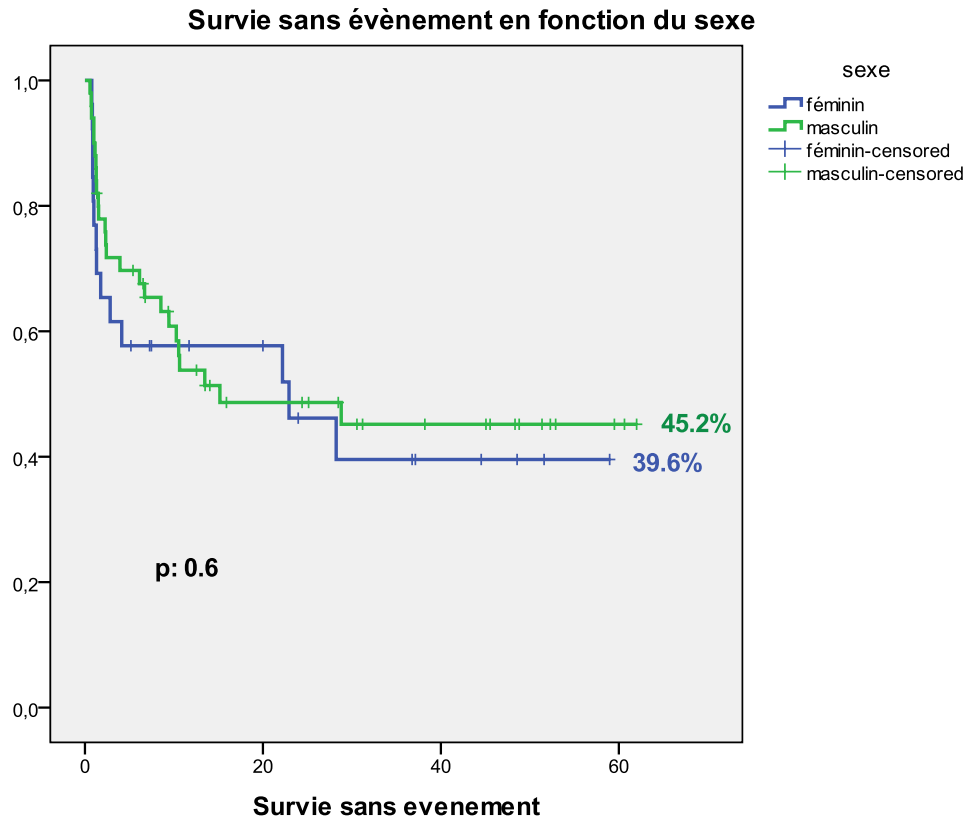


Figure 68: La SSE en fonction du sexe.

La médiane de survie est de 22.9 mois pour les femmes vs 15.1 mois pour les hommes.

La SSE à 60 mois est de 42% pour les femmes vs 50,9 % pour les hommes ($p = 0.6$).

IX.6.3 La survie sans évènements en fonction de l'immunophénotypage : (Figure 69)

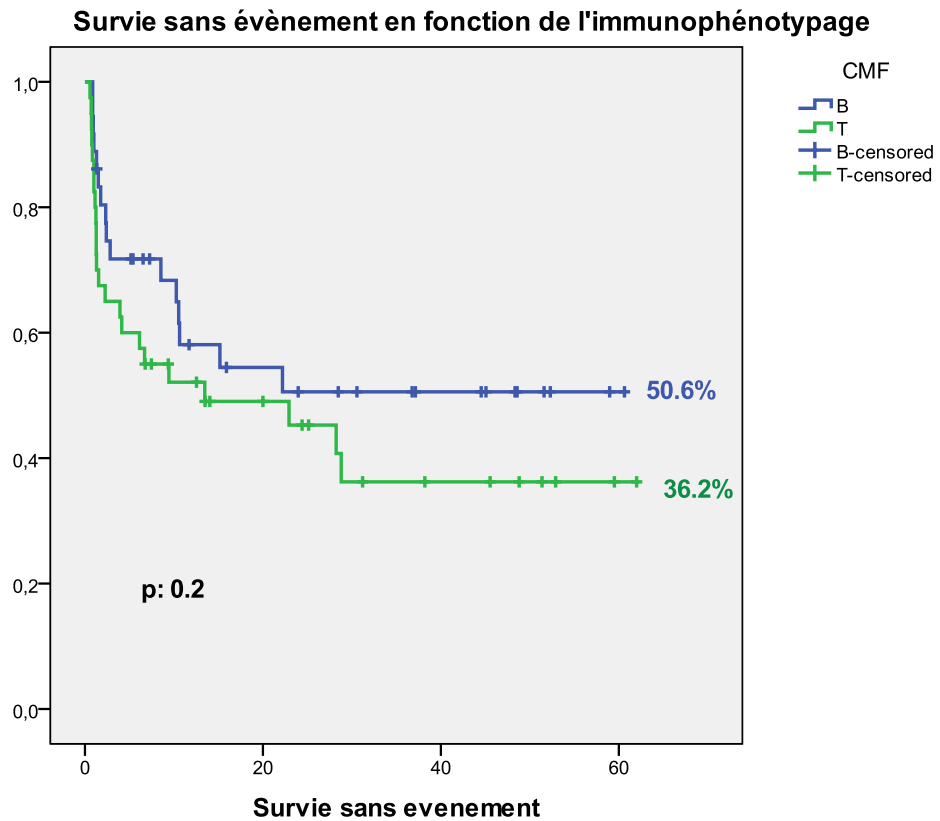


Figure 69: La SSE en fonction de l'immunomarquage.

La médiane de survie est de 13.4 mois pour les LAL T vs non atteinte pour les LALB (p= 0.2).

La SSE à 60 mois des LAL B est de 50.6% vs 36.2 % pour les LAL T.

IX.6.4 La survie sans évènements des LAL B en fonction du taux de GB : (Figure 70)

Survie sans évènement des LALB en fonction du taux de GB

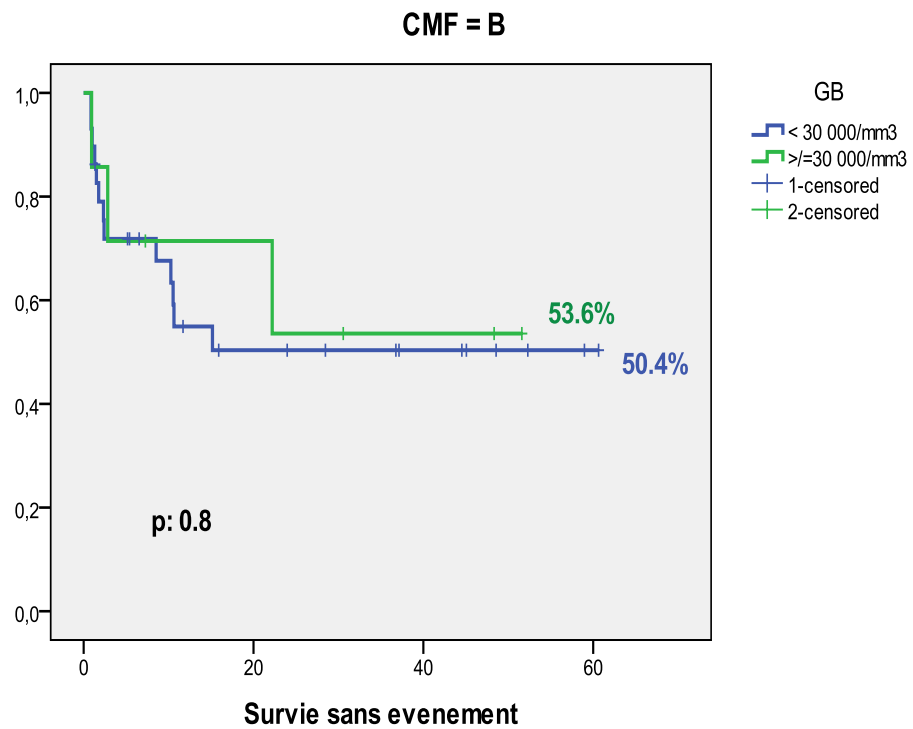


Figure 70: La SSE des LAL B en fonction du taux de GB

La SSE à 60 mois des LAL B avec un taux de GB $< 30\,000/\text{mm}^3$ est de 55.4% vs 64.3% des LAL B avec un taux de GB $\geq 30\,000/\text{mm}^3$ ($p= 0.6$).

IX.6.5 La survie sans évènements des LAL T en fonction du taux de GB: (Figure 71)

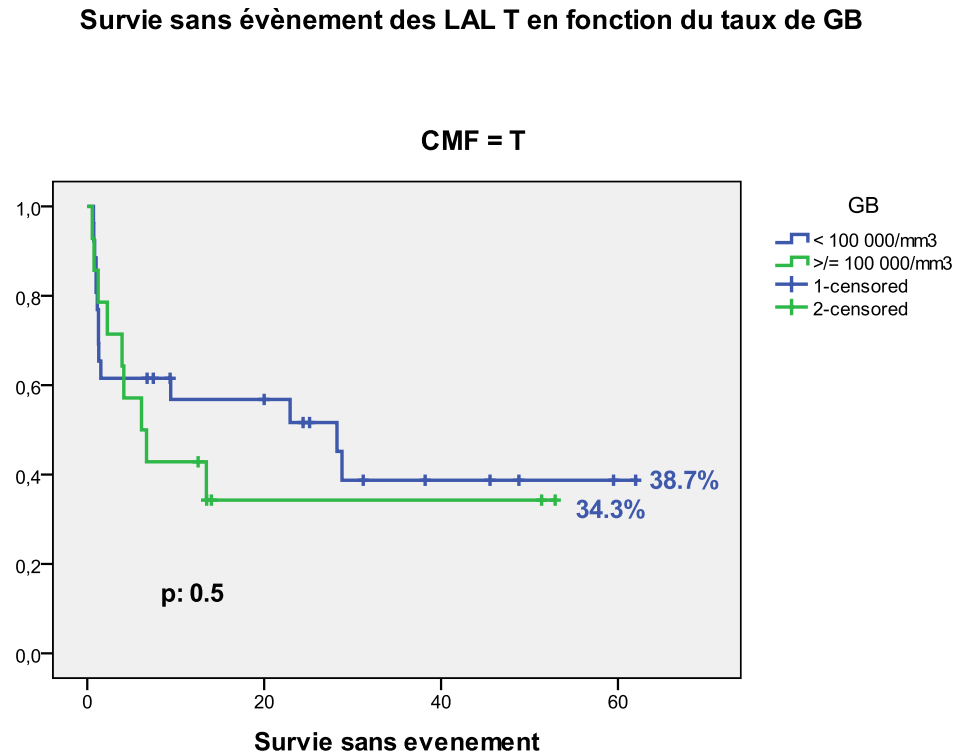


Figure 71: La SSE des LAL T en fonction du taux de GB.

La médiane de survie est de 28.2 mois pour les LAL T avec un taux de GB < 100 000/mm³ vs 6 mois pour les LAL T avec un taux de GB ≥ 100 000/mm³.

La SSE à 52 mois des LAL T avec un taux de GB < 100 000/mm³ est de 38.7 % vs 34.3 % les LAL T avec un taux de GB ≥ 100 000/mm³ (p =0.5).

IX.6.6 La survie sans évènements en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes : (Figure 72)

Survie sans évènement en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes

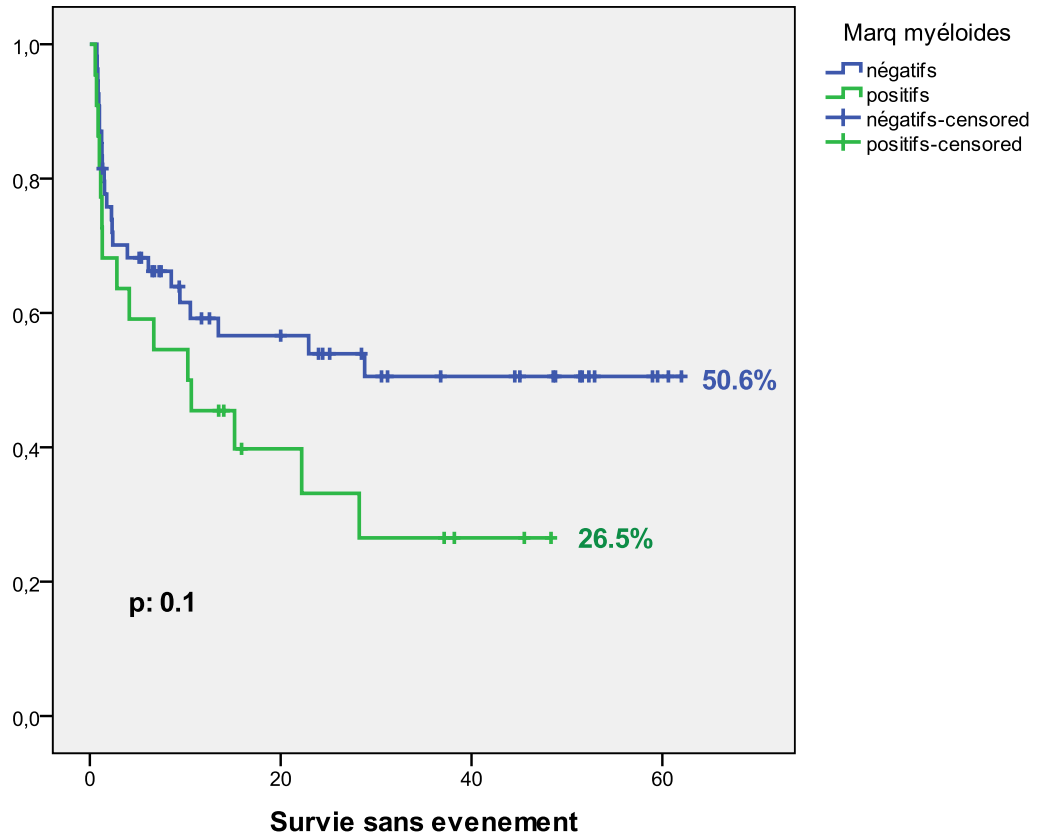


Figure 72: La SSE en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.

La médiane de survie des LAL avec marqueurs myéloïdes positifs est de 10 mois, elle est non atteinte pour les patients avec marqueurs myéloïdes négatifs.

La SSE à 48 mois des patients avec marqueurs myéloïdes négatifs est de 50.6% vs 26.5% pour les patients avec marqueurs myéloïdes positifs ($p=0.1$).

IX.6.7 La survie sans évènements en fonction de la corticosensibilité : (Figure 73)

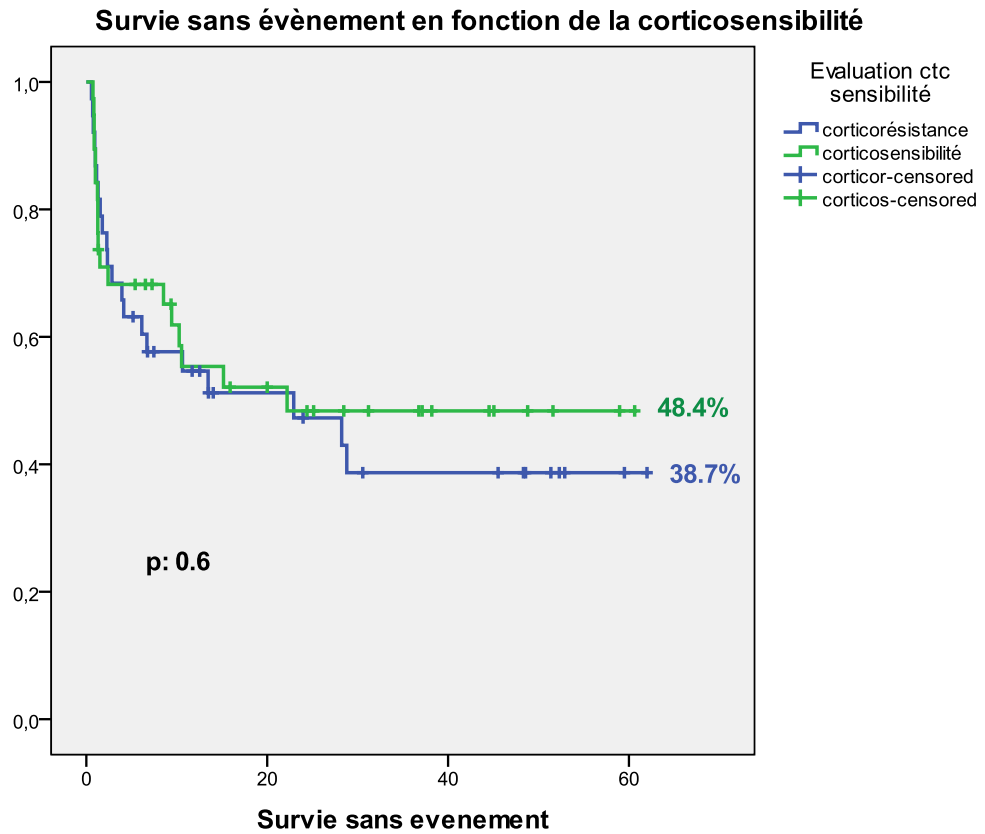


Figure 73: La SSE en fonction de la corticosensibilité

La médiane de survie des patients corticosensibles est de 22.9 mois vs 22.2 mois pour les patients corticorésistants.

La SSE des patients corticosensibles est de 48.4% vs 38.7% pour les patients corticorésistants. $p=0.6$.

IX.6.8 La survie sans évènements en fonction de la chimiosensibilité : (Figure 74)

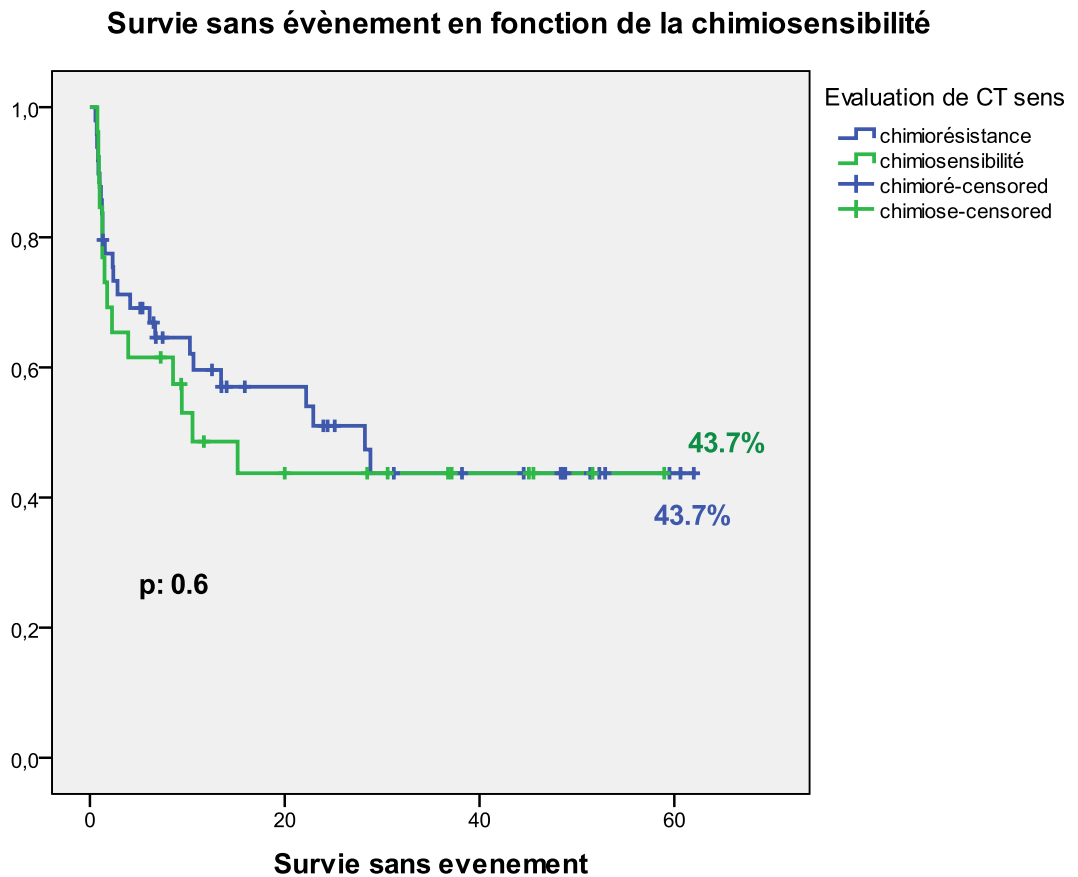


Figure 74: La survie sans évènement en fonction de la chimiosensibilité.

La médiane de survie des patients chimiosensibles est de 10.5 mois et de 28.2 mois pour les patients chimiorésistants.

La SSE est de 43.7 % pour les deux groupes de patients. $p = 0.6$

IX.6.9 Tableau récapitulatif des facteurs prédictifs pour la SSE : (Tableau LV)

La SSE en fonction des différents paramètres		
Facteurs	SSE	p
Age < 20 ans 20-34 ans ≥ 35 ans	53.9 53.9 32.4	< 20 ans vs 20-34 ans : p= 0.18 20-34 ans vs ≥ 35 ans : p= 0.14 < 20 ans vs ≥ 35 ans : p= 0.09
Sexe F M	39.6 45.2	0.6
Immunomarquage B T	50.6 36.2	0.2
Marqueurs myéloïdes Positifs négatifs	26.5 50.6	0.1
LAL B + GB ≥ 30 000/mm ³ LAL B + GB < 30 000/mm ³	53.6 50.4	0.8
LAL T + GB ≥ 100 000/mm ³ LAL T + GB < 100 000/mm ³	34.3 38.7	0.5

Tableau LV: Facteurs prédictifs pour la survie sans évènements.

L'âge ≥ 35 ans est le seul facteur ayant eu un impact négatif proche de la significativité sur la SSE.

IX.7 Evaluation de la toxicité du protocole :

➤ **L'induction :**

✓ **Toxicité hématologique :** tous les patients ont présenté une toxicité hématologique dont la plus part de grade 3 et 4 :

✚ **Anémie :** (Tableau LVI).

Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
33	30	8	5	0
43.4%	39.4%	10.5%	6.5%	0

Tableau LVI: La toxicité de l'induction sur la lignée rouge en grades.

Près de 83% des patients ont présenté une anémie sévère de grade 3 et 4 dont le nadir a été observé pendant la première partie de la cure d'induction chez 50 pts.

Pendant cette phase, 67 patients ont bénéficié d'une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR) à raison de 6.5 CGR en moyenne par patients (1 – 30).

✚ **Neutropénie :** (Tableau LVII).

Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
70	6	0	0	0
92.1%	7.8%	0	0	0

Tableau LVII: La toxicité de l'induction sur les GB en grade

Tous les patients ont présenté une neutropénie sévère de grade 3 et 4 dont le nadir a été observé pendant la première partie de la cure chez 85% d'entre eux; le G CSF est prescrit systématiquement à partir de J18 de la cure d'induction avec une antibiothérapie prophylactique à base de bêta lactamine.

Partie pratique

Pendant cette phase du traitement, 66 patients ont présenté une fièvre (neutropénie fébrile) :

- **Fièvre non documentée**: 10 patients, 3 patients ont présenté un choc septique avec hémocultures négatives.
- **Fièvre cliniquement documentée** : 36 patients
 - ✓ Digestive : 18 patients, il s'agit de diarrhées, appendicite opérée (1 patient), cholécystite alithiasique (1 patient), colite, rectosigmoidite.
 - ✓ Mucite de grades variables: 16 patients dont 10 de grades 3 et 4.
 - ✓ Fissure anale, hémorroïdes surinfectés, abcès interfessier : 4 patients.
 - ✓ Cutanée : 13 patients : veinite, cellulite compliquée d'une médiastinite chez un patient.
 - ✓ Ulcération génitale, bartholinite, furonculose du périnée : 3 patientes.
 - ✓ Infection urinaire, cystite : 4 patients.
 - ✓ Herpès nasolabial : 4 patients.
 - ✓ ORL : 2 patients.
 - ✓ Pneumopathie : 3 patients.
- **Fièvre microbiologiquement documentée** : 20 patients
 - ✓ Septicémie : 13 patients, les germes identifiés : Klebsielle Pneumoniae : 4 cas, Acinetobacter Baumannii : 2 cas, Entérobacter Cloacae : 4 cas, Pseudomonas Aéruginosa : 1 cas, Escherichia Coli : 1 cas, Salmonellose : 1 cas. Nous avons identifié 2 germes chez un patient.
 - ✓ Cellulite : 2 pts : Staphylocoque Auréus, Pseudomonas Aéruginosa (le pt a présenté une septicémie à Pseudomonas Aéruginosa).
 - ✓ Fissure anale : 3 pts : Klebsielle Pneumoniae chez 1 pt (le pt a présenté une septicémie à KP), 3 germes chez 1 pt : Entérocoque Cloacae, E Coli, Entérocoque Faecalis (le pt a présenté une septicémie à Entérocoque Cloacae), Klebsiella Oxytoca Multirésistant.
 - ✓ Gorge : 2 pts : Klebsielle Pneumoniae, Entérocoque Cloacae.
 - ✓ Abcès dentaire : E Coli.
- Infection fongique invasive :
 - ✓ Candidémie (candida Glabrata, Albicans et Sake): 3 patients associée dans un cas à une septicémie bactérienne.
 - ✓ Aspergillose pulmonaire : 2 cas, confirmée par la sérologie aspergillaire dans un cas et radiologiquement (aspect typique à la TDM thoracique) dans le 2^{ème} cas; elle était associée à une aspergillose des sinus dans un cas.

Partie pratique

✚ Thrombopénie : (Tableau LVIII).

Grade 4	Grade 3	Grade 2	Grade 1	Grade 0
47	15	9	3	2
61.8%	19.7%	11.8%	3.9%	2.6%

Tableau LVIII: La toxicité de l'induction sur les plaquettes en grades.

Une thrombopénie sévère de grade 3 et 4 : 81% des patients dont le nadir a été observé entre le J15 et J25 de la cure d'induction donc plus tardive par rapport à l'anémie et la neutropénie.

Un syndrome hémorragique a été observé chez 57 patients:

- Hémorragies cutanées : 45 patients.
- Hémorragies muqueuses : 16 patients à type d'épistaxis, gingivorragies et bulles hémorragiques endobuccales, ménométrorragies, hématurie et d'hémorragie conjonctivale.
- Hémorragies viscérales : 9 patients à type maeléna et rectorragies, hémorragies intra alvéolaire dans 2 cas et d'hémorragie rétinienne dans 3 cas.

Apport transfusionnel :

- Transfusion de culots plaquettaires standards : 15 patients à raison en moyenne de 10 CPS/pt (3 – 21).
- Transfusion de culots plaquettaires unitaires : 54 patients à raison de 3.7 CUP/patient (1– 15).
- Transfusion de PFC : 8 patients à raison de 5 unité/patient (3 – 8).

✓ Complications métaboliques : 51 patients ont présenté des troubles métaboliques à type de :

- ✚ Hyponatrémie : 28 patients.
- ✚ Hypokaliémie : 21 patients.
- ✚ Hypoprotidémie, hypoalbuminémie : 16 patients.
- ✚ Diabète 15 patients.
- ✚ Cytolyse hépatique (2 à 6 fois la normale) : 5 patients.
- ✚ Hypocalcémie : 4 patients.
- ✚ Syndrome de lyse : 4 patients dont 2 ont présenté une insuffisance rénale.

✓ **Toxicité médicamenteuse :**

Partie pratique

- ✚ Toxicité de la L Asparaginase : pancréatite stade B et C: 2 patients ; allergie: 5 patients ayant nécessité l'arrêt de la drogue dans le premier cas et le switch vers l'Erwinase dans le second cas, diabète 5 patients.
- ✚ Toxicité de la Vincristine : une neuropathie grade 4 avec paralysie flasque a été observée chez un patient à l'origine de son exclusion du protocole ; une neuropathie sensitivo-motrice grade 2 a également été observée chez un autre patient et la drogue fut remplacée par l'Etoposide. Un troisième patient a présenté une paralysie flasque en rapport avec une myélite incriminant la probable toxicité des infiltrations intrathécales, ce patient fut également exclu du protocole.

- ✓ Confusion mentale, troubles de la conscience : 2 patients, associés à des convulsions chez 1 patiente avec IRM normale.

- **La consolidation N°1 et 2** : cette phase du protocole est bien tolérée par les patients comparée à la cure d'induction, nous avons noté nettement moins de complications notamment infectieuses et ceci est dû à l'utilisation systématique du G CSF écourtant de ce fait la durée de la neutropénie induite ; cependant, la toxicité médicamenteuse (L Asparaginase et MTX) a été observée. La bonne tolérance est traduite par une réduction, par rapport à la cure d'induction, de l'apport transfusionnel.

- ✓ Complications infectieuses : mucite grade 4 : 6 patients, herpès naso-labial : 2 patients, pulmonaire : 1 patient.
- ✓ Toxicité cutanéomuqueuse au MTX HD : 5 patients.
- ✓ Allergie à la L Asparaginase : 3 patients.
- ✓ Polyneuropathie grade 1: 1 patient.
- ✓ Hémorragies cutanées : 1 patient.
- ✓ Apport transfusionnel :
 - ✚ Transfusion de CG : 12 pts à raison de 3 CG/pt en moyenne (1 – 11).
 - ✚ Transfusion de CUP : 4 pts à raison de 2.2 CUP/pt en moyenne (1-4).
 - ✚ Transfusion de CPS : 3 pts à raison de 5 CPS/pt en moyenne (4 - 6).

- **Intensification** : les complications observées durant cette partie du traitement sont nettement réduites malgré qu'il s'agit de reprendre la même cure d'induction.
 - ✓ Mucite grade 1 et 2: 4 pts.
 - ✓ Infection urinaire : 2 pts.
 - ✓ Cytolyse hépatique : 1 pt.
 - ✓ Hypokaliémie, hyponatrémie : 1 pt.

Partie pratique

- ✓ Colite : 1 pt.
- ✓ Pancréatite : 1 pt ; allergie à la L Asparaginase : 1 pt.
- ✓ Apport transfusionnel :
- ✚ Transfusion de CG : 8 pts à raison de 2.6 CG/pt en moyenne (1- 8).
- ✚ Transfusion de CUP : 5 pts à raison de 1.8 CUP/pt en moyenne (1 – 4).
- ✚ Transfusion de CPS : 1 pt : 7 CPS.

- **Consolidation N°3** : nous avons noté une bonne tolérance de cette séquence.
- ✓ Toxicité cutanéomuqueuse au MTX HD : 3 pts.
- ✓ Mucite grade 2 et 3: 2 pts.
- ✓ Pneumopathie : 1 pt.
- ✓ Plastron appendiculaire : 1 pt.
- ✓ Apport transfusionnel :
- ✚ Transfusion de CG : 6 pts à raison de 2.6 CG/pt (1 – 5).
- ✚ Transfusion de CUP : 4 pts à raison de 1.5 unité/pt (1 – 2)..
- ✚ Transfusion de CPS : 4 pts à raison de 7 unités/pt (5 – 12).

- **Traitement d'entretien** : cette étape de la prise en charge a été dominée par une toxicité hématologique et hépatique de l'association Purinéthol-Méthotrexate ayant nécessité l'adaptation des doses voire parfois l'arrêt momentané.
- ✓ Cellulite craniofaciale avec une collection abcédée : 1 pt.
- ✓ Cytolyse hépatique avec neutropénie nécessitant une adaptation des doses du MTX et du Purinéthol observées chez la majorité des patients nécessitant un arrêt temporaire du traitement chez certains d'entre eux.
- ✓ Apport transfusionnel : 2 pts ayant bénéficié d'une transfusion de CG 1 unité/pt.

Partie pratique

✚ Tableau récapitulatif des complications pendant les différentes phases du protocoles :

(Tableau LIX)

		Induction (76 pts)	Consolidation N°1 et 2 (52 pts)	Intensification (42 pts)	Consolidation N°3 (39 pts)	Entretien (35 pts)
Toxicité hématologique	Apport en CGR : nbre pts (moy /pt)	67 pts (6.5)	12 pts (3)	8 pts (2.6)	6 pts (2.6)	2 pts (1)
	Apport en CUP : nbre pts (moy/pt)	54 pts (3.7)	4 pts (2.2)	5 pts (1.8)	4 pts (1.5)	0
	Apport en CPS : nbre pts (moy/pt)	15 pts (10)	3 pts (5)	1 pt (7)	4 pts (7)	0
	Apport en PFC : nbre pts (moy/pt)	8 pts (5)	0	0	0	0
Complications infectieuses (66 pts)	Fièvre non Documentée : nbre pts (%)	10 (15.1)	0	0	0	0
	Fièvre cliniquement documentée : nbre pts (%)	36 (54.5)	9 (17.3)	7 (16.6)	4 (10.2)	1 (2.8)
	Fièvre microbiologiquement documentée : nbre pts (%)	20 (30.3)	0	0	0	0
Toxicité médicamenteuse	Alcaloïdes de la pervenue : nbre pts (%)	2 (2.6)	1 (1.9)			3 (8.5)
	L Asparaginase : nbre pts (%)	12 (15.7)	3 (5.7)	2 (4.7)		
	MTX HD : nbre pts (%)		5 (9.6)		3 (7.6)	

Tableau LIX: Tableau récapitulatif des complications pendant les différentes phases du protocole.

IX.8 Analyse des décès :

Trente et un patients sont décédés dont 18 pendant la cure d'induction, 12 suite à une rechute et 1 en RC.

IX.8.1 Décès en induction : 18 patients

- Age médian : 31.5 ans: 2 adolescents de moins de 20 ans, 10 adultes jeunes âgés entre 20 et 34 ans et 6 âgés au-delà de 35 ans.
- H/F : 9/9.
- 11 LAL T/7 LAL B.

- LAL T :
 - ✓ âge médian 32 ans
 - ✓ taux de GB médian : 34 540/mm³, 3 pts avaient un taux de GB > 100 000/mm³.

- LAL B :
 - ✓ Age médian : 31 ans.
 - ✓ Taux de GB médian : 11 120/mm³, un pt avait un taux de GB > 30 000/mm³.

- ✓ causes de décès :
 - Un choc septique : 11 patients (septicémie à *Entérocooccus Cloacae*, septicémie à *Pseudomonas Aérugéna* multirésistant, septicémie à *Acinéto*bacter *Baummanii* multirésistant, septicémie à *Klebsielle Pneumona*e multirésistant, une candidémie et 3 états de choc non documentés),
 - une colite inflammatoire: 2 patients.
 - des troubles hydroélectrolytiques avec mucite grade 4 : 2 patients (hémoculture négative).
 - une hémorragie intra-alvéolaire pulmonaire : 1 patient.
 - des troubles de la conscience, convulsions et coma : 2 patientes ; ces signes peuvent être en rapport avec le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) décrit par le groupe GRAALL chez 2 patients en fin d'induction suite à la perfusion de L Asparaginase ; cependant l'IRM doit montrer un œdème bilatéral de la substance blanche pariéto-occipitale, chez nos patientes celle-ci était normale.

C'est à partir de l'année 2015 que les décès en induction par infection ont été notés puisque 4 patients sont décédés au cours de cette année dont deux au mois de Septembre, 3 patients sont décédés en 2016 et 4 patients en 2017, alors qu'aucun décès par infection n'a été relevé pendant les deux premières années de l'étude (2013 et 2014).

IX.8.2 Décès en rechute :

Parmis les patients qui ont rechuté (n=15), 12 sont décédés: 3 par toxicité de la chimiothérapie de rattrapage et 9 en poussée de leur maladie.

IX.8.3 Décès en RC :

Nous avons noté dans notre cohorte de patients un seul décès en RC par toxicité cutané-muqueuse liée au MTX HD grade 4 compliquée de cytopénies grade 4. Le patient a présenté un syndrome hémorragique cutané-muqueux et viscéral (digestif) sévère avec insuffisance hépato-cellulaire et insuffisance rénale. Le patient est décédé malgré les mesures de réanimation.

IX.9 Analyse des rechutes :

Nous avons noté 15 (28.3%) rechutes dans un délai moyen de 11 mois avec des extrêmes de 1 et 27 mois.

- ✓ Age médian : 28 ans (17–44) : 4 âgés de moins de 20 ans, 4 entre 20-34 ans et 7 au-delà de 35 ans.

- ✓ H/F : 11/4.

- ✓ LAL B/LAL T : 6/9.

- ✓ Une cortico et /ou chimiorésistance a été notée chez 11 pts.

- ✓ Une rechute a été observée chez 2 patients LAL B CD20 positif sous R GRAALL.

- ✓ Siège de la rechute : 9 (60%) rechutes médullaires isolées, 5 (33.3%) rechutes médullaires et neuro-méningées et 1 (6.6%) rechute médullaire et pleurale.

- ✓ Prise en charge thérapeutique de la rechute : 13 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2^o ligne (reprise de la cure d'induction GRAALL, Amsacrine+Aracytine haute dose), 1 patient est perdu de vue en rechute et 1 patient a bénéficié d'une chimiothérapie à doses réduites du fait de son état fragile.

- ✓ Evaluation :
 - une RC a été obtenue chez 4 patients (30.7%); un typage HLA a été réalisé, les 4 patients étaient candidats à une greffe de cellules souches à partir d'un donneur HLA géno-identique ; cependant, cette procédure n'a été possible que chez un seul patient car les 3 autres ont présenté une rechute avant la procédure, il s'agit des 2 LAL B CD20+ et d'une LAL B CD20 négatif.

 - Un échec de la procédure a été noté chez 6 patients (46%).

 - Trois patients sont décédés pendant la cure d'induction (23%).

La médiane de survie des patients qui ont rechute est de 15.6 mois avec une SG de 10.7% à 36 mois. (Figure 75) ; depuis la rechute, la survie médiane des pts est de 4 mois (1 à 10 mois).

Partie pratique

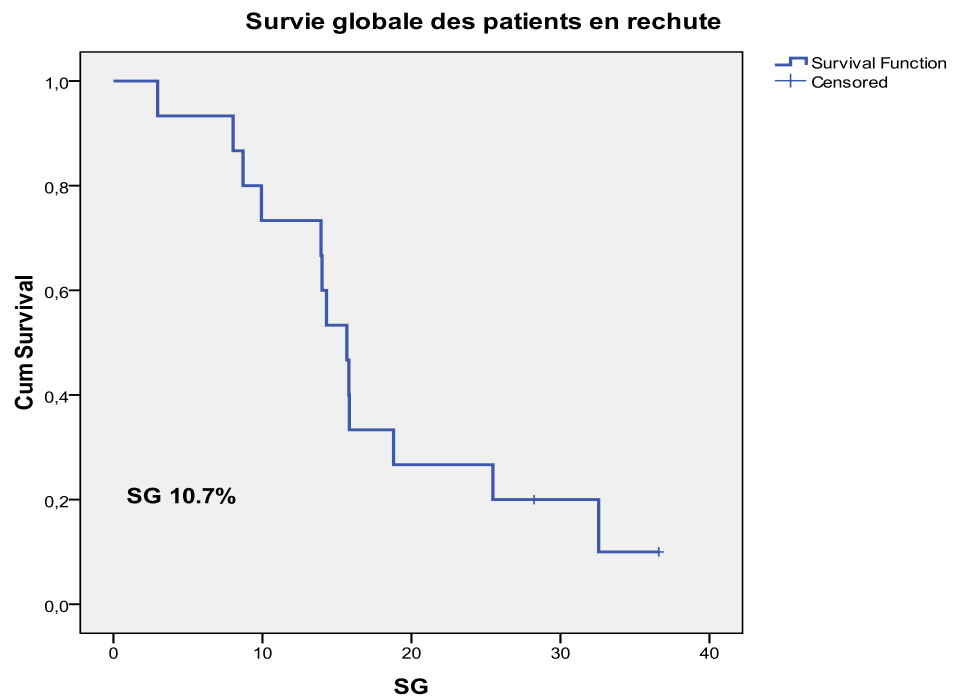


Figure 75: La survie globale des patients en rechute.

La DFS est de 78.3% et de 63.2% respectivement à 12 mois à 60 mois. (Figure 76)

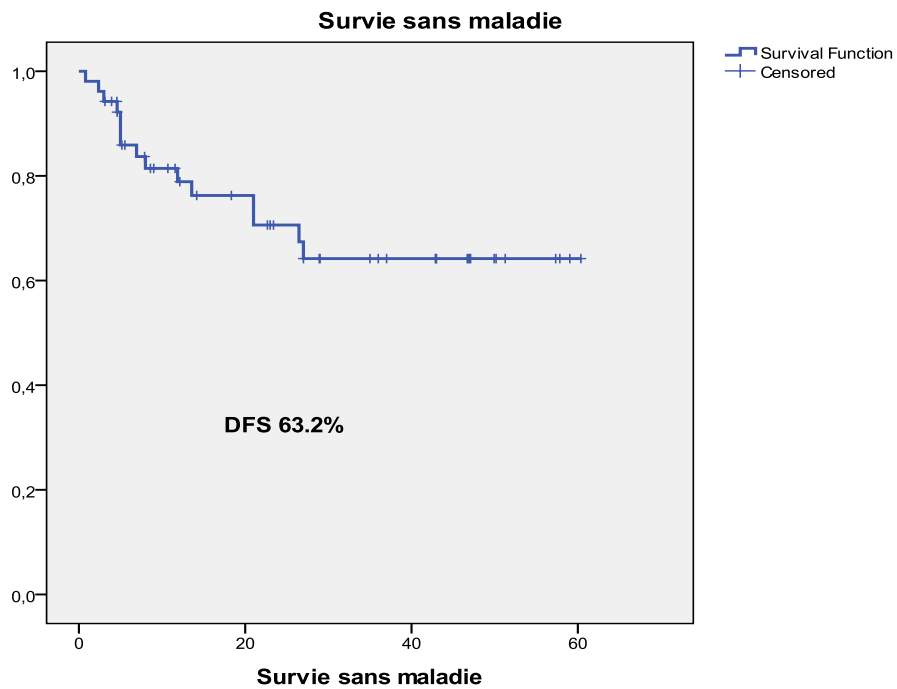


Figure 76: La survie sans maladie.

IX.10 Cas particulier des LAL B CD20 positives :

La recherche de l'expression du CD20 par les cellules blastiques est faite dans les LAL B ; 8 patients ont été identifiés :

- Age médian de 29 ans (18 – 45 ans), 3 : 20 – 29 ans, 3 : 30 – 39 ans, 1 moins de 20 ans et 1 au-delà de 40 ans.
- Sex-ratio : 1.6 (5H/3F).
- Taux médian de GB : 8685/mm³ (640 – 25 930).
- Les marqueurs myéloïdes exprimés par 3 patients.
- L'adjonction du Rituximab au protocole de chimiothérapie.
- Evaluation :
 - ✓ Une rémission complète a été obtenue chez 5 patients.
 - ✓ En induction, 3 patients sont décédés.
- Une rechute est notée chez 2 patients dans un délai de 5 et 7 mois, de localisation médullaire et neuroméningée dans les deux cas; une deuxième rémission complète a été obtenue chez les deux patients. La greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pu être réalisée chez les patients car ils ont présenté précocement une deuxième rechute.

X. Discussion :

Les résultats du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques chromosome philadelphie négatives de l'adulte se sont améliorés au cours des trois dernières décennies, avec des taux de rémission complète atteignant 85 à 90% et des taux de survie globale de 40 à 50%.

Ainsi, l'objectif principal des essais thérapeutiques conduits est l'amélioration de la durée de la rémission et de ce fait la survie des patients adultes atteints de LAL et ceci par le développement des modèles pronostiques et l'évaluation des stratégies thérapeutiques personnalisées, ciblées et adaptées au risque.

Chez les adultes jeunes de moins de 60 ans, les protocoles intensifiés d'inspiration pédiatrique ont augmenté significativement leur survie ; les études actuelles sont basées sur l'identification des facteurs de risque de rechute afin de mieux préciser la place de l'allogreffe en première RC.

En Algérie, la prise en charge des patients adultes atteints d'une LAL qu'elle soit diagnostique ou thérapeutique connaît des progrès, certes non encore au même niveau des séries internationales ; nous assistons à l'application de plus en plus généralisée de l'immunophénotypage par cytométrie en flux (82.5% des cas selon l'enquête épidémiologique nationale[6]), cependant la recherche du chromosome philadelphie par méthode cytogénétique ou par biologie moléculaire reste insuffisante faute de plateaux techniques. Sur le plan thérapeutique, l'utilisation des protocoles adultes notamment le protocole Linker est plus répandue, quelques centres appliquent le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL et ceci depuis 2009 avec des résultats non encore satisfaisants.

De ce fait, dans l'objectif d'essayer d'améliorer nos résultats sachant que les LAL de l'adolescent et de l'adulte jeune représentent 65.5% de la totalité des LAL recrutées et de ce fait la possibilité d'intensifier la thérapeutique, nous avons mené une étude prospective sur une cohorte de patients recrutés entre Janvier 2013 et Novembre 2017 âgés entre 16 et 59 ans présentant une LAL à chromosome philadelphie négative ; nous avons évalué le taux de réponse à l'induction, la survie globale, la survie sans événements, d'une part et d'autre part nous nous sommes intéressés à la toxicité du protocole afin d'évaluer sa faisabilité dans notre environnement.

Le choix de la FISH pour identifier les LAL Ph négatives tient au fait que cette méthode d'analyse cytogénétique est non seulement très sensible mais aussi très fiable.

X.1 Comparaison des caractéristiques cliniques:

X.1.1 Caractéristiques épidémiologiques : (Tableau LX)

Durant la période de réalisation de ce travail, le nombre de patients recrutés par an est en moyenne de 15 avec des extrêmes de 11 en 2016 et 19 en 2015.

L'âge médian de nos patients est de 27 ans; selon l'étude épidémiologique nationale réalisée en 2015 [6], l'âge médian est de 31 ans, cette différence est dûe au fait que durant cette étude, des patients âgés de plus de 60 ans ont été inclus (extrêmes 18 – 81 ans) ; par ailleurs, dans l'étude multicentrique évaluant le protocole Linker, Allouda et al [130] rapportent un âge médian qui concorde avec notre série, il est de 25 ans (extrêmes 15 -61 ans).

Dans deux études tunisiennes, l'âge médian des patients est respectivement de 33.5 ans (17 -58) [84] et 37.5 ans (21 -59) [85], il est de 31 ans (15 -60) dans l'essai GRAALL 2003 [66], 27.5 ans dans l'étude italienne du groupe GIMEMA [82] , de 34 ans dans la série du groupe FRAALL [53] et de 37 ans dans l'étude canadienne appliquant le protocole DFCI [57].

Si nous tenons compte des groupes d'âges, 77.6% de nos patients sont âgés de moins de 35 ans (AJA) ce qui rejoint la série de patients traités par le protocole Linker [131] avec un taux de 63% et la série du groupe GRAALL de 63% [66].

Le sex ratio dans notre série est de 1.9 avec prédominance masculine ce qui rejoint les résultats de l'étude épidémiologique nationale estimé à 1.6 et la série de patients traités par Linker à 2.1 et celle du groupe GRAALL à 2. Cependant , il est de 2.3 et 2.6 respectivement dans les deux études tunisiennes et de 2.3 dans la série du groupe FRAALL. La prédominance masculine est observée dans toutes les séries.

Partie pratique

Etudes	Age médian (min-max)	Sex ratio
Notre étude	27 ans (16 – 45)	1.9
Zouaoui et al [6]	31 ans (18 – 87)	1.6
Allouda et al [131]	25 ans (15 – 61)	2.1
GRAALL [66]	31 ans (15 -60)	2
GIMEMA [82]	27.5 ans (12 – 59.9)	NP
FRAALL [53]	34 ans (34 +/- 10)	2.3
CHU Ferhat HACHED [84]	33.5 ans (17 -58)	2.3
CHU Aziza Othmanan [85]	37.5 ans (21 -59)	2.6
Storing et al [52]	37 ans (18 – 60)	2.1

Tableau LX : Tableau comparatif des caractéristiques épidémiologiques.

Ainsi près de 2/3 de nos patients sont des AJA, catégorie de patients à laquelle se sont intéressés de nombreux groupes d'étude. En vue d'améliorer leur SG et SSE (en réduisant le taux de rechute) les AJA ont été intégrés dans des protocoles thérapeutiques pédiatriques plus intensifiés que les protocoles adultes ; une bonne tolérance de la procédure fut rapportée.

L'âge a influencé significativement les résultats thérapeutiques dans les séries internationales en raison d'une mauvaise tolérance de l'induction et du traitement de consolidation par les patients âgés de plus de 40 ans. Dans notre série, l'âge médian des patients décédés en induction est de 31.5 ans : 37.5% (n=6) étaient âgés de plus de 35 ans vs 24.3% (n=10) de 20-34 ans vs 11.7% (n=2) de moins de 20 ans et donc 77.7% de nos patients décédés en induction étaient âgés de plus de 30 ans.

Partie pratique

Quant au sexe, il a été rapporté par le groupe MRC/ECOG [79] un taux de RC plus élevé chez les hommes, dans notre série ce taux des de 72.9% chez les hommes vs 61.5% chez les femmes ($p= 0.5$) avec une moins bonne tolérance de l'induction par les femmes chez qui le taux de décès est estimé à 34.6% vs 18% ($p= 0.1$).

X.1.2 Les caractéristiques cliniques : (Tableau LXI)

Le syndrome tumoral périphérique était présent chez nos patients à type d'adénopathies périphériques dans 69.7% ($n= 53$) des cas et une splénomégalie dans 44.7% ($n= 34$) des cas ; 19.7% ($n= 15$) des patients présentaient des adénopathies médiastinales, une masse Bulky a été notée chez 33.3% ($n=5$) patients et un épanchement pleural de grande abondance chez 8 patients.

Nous avons comparé notre série à celle de l'étude multicentrique effectuée par Allouda et al [131] faisant état de 34% d'adénopathies périphériques, 38% de splénomégalie et de 13.5% d'élargissement médiastinal.

L'étude italienne du GIMEMA a noté la présence d'adénopathies > 3 cm dans 16%, d'une splénomégalie avec un DS > 3 cm dans 38% et une masse médiastinale dans 10%.

Une localisation neuroméningée a été notée dans notre série chez 5.2% des patients ($n= 4$), elle a été observée dans 5.6% dans la série de Allouda et al et dans 4% dans l'étude GRAALL 2003.

	ADP périphériques	SPM	Masse médiastinale	Localisation NM
Notre série	66%	44%	18%	5.2%
Allouda et al [131]	34%	38%	13.5%	NP
GIMEMA [82]	16% (> 3 cm)	38%	10%	5.6%
GOELAMS [104]	NP	41%	11%	NP

Tableau LXI: Tableau comparatif en fonction du syndrome tumoral et la localisation neuroméningée.

Partie pratique

Nous comptons dans notre série plus de formes tumorales et ceci pourra être expliqué par la prédominance des LAL T, pathologie dans laquelle le syndrome tumoral est particulièrement exprimé avec comme corolaire, un mauvais pronostic.

X.1.3 Les caractéristiques biologiques :

X.1.3.1 L'hémogramme : (Tableau LXII)

	Taux médian de GB	
Notre série	12 950 (640 – 588 910)	63% : < 30 000 5.2% : 30 000 – 50 000 19% : > 100 000
Allouda et al [131]	17 000 (330 – 480 000)	62.7% : < 30 000 18.5% : 30 000-50 000 18.3% : > 100 000
GRAALL [66]	11 800 (700 – 399 000)	
GIMEMA [82]	13 600 (500 – 527 000)	74% : ≤ 50 000 12% : 50 000 – 100 000 14% : > 100 000
FRAALL 93 [53]	38 000	NP
DFCI [57]	10 500 (900 – 280 000)	NP
Aziza Othmana [85]	18 200 (300 – 265 000)	NP
CHU Ferhat Hached [84]	NP	63% < 50 000 24% : > 100 000

Tableau LXII: Tableau comparatif en fonction du taux de GB.

Partie pratique

Notre série rejoint les autres séries concernant le taux médian de GB et la proportion de patients avec une hyperleucocytose majeure. Un taux de GB au-delà de $50\,000/\text{mm}^3$ est observée chez les hommes dans 75% (n= 8) des cas et chez les patients de moins de 35 ans dans 35.5% (n= 21) des cas. Ceci pourrait être expliqué par la prédominance des LAL T chez les patients de sexe masculin (77.5%).

Le taux de GB est un facteur pronostique rapporté par toutes les études, les formes hyperleucocytaires sont associées à une plus grande fréquence d’envahissement du système nerveux central au diagnostic de même qu’à des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic telle que la t(4,11).

x.1.3.2 L’immunophénotypage : (Tableau LXIII)

Etudes cliniques	LAL B	LAL T
Notre série	36 (47.3%)	40 (52.7%)
Alouda et al [131]	70 (60%)	45 (38%)
Enquête nationale algérienne 2015 [6]	57%	38%
GRAALL [66]	149 (66%)	76 (34%)
GIMEMA [82]	513 (73%)	154 (22%)
FRAALL [53]	23 (57.5%)	17 (42.5%)
CHU Aziza Othmana (GRAALL 2003) [85]	33 (65%)	18 (35%)
Princess Margaret Hospital Toronto (DFCI) [57]	61 (72%)	24 (28%)
CHU Ferhat Hached (Hyper CVAD) [84]	9 (29%)	12 (41.9%)

Tableau LXIII : Tableau comparatif en fonction de la fréquence des LAL B et LAL T.

Contrairement à toutes les séries publiées qui rapportent une prédominance du phénotype B chez l’adulte avec des proportions atteignant les 80%, dans notre série le phénotype T est exprimé par 52.7% (n= 40) de nos patients ; la série tunisienne de Sousse [84] a également rapporté la prédominance des LAL T (41.9% vs 29%).

Partie pratique

Les LAL T sont notées chez les patients de sexe masculin dans 77.5% (n= 31) vs 22.5% (n= 9) chez les femmes (p= 0.04). Elles sont également rapportées chez les patients de plus de 35 ans dans 64.7% (n= 11) vs 49.2% (n= 29) chez les patients de moins de 35 ans (p= 0.39) avec un âge médian : 29 ans.

Dans les séries de l'essai MRC/UKALL [80] et du GIMEMA [83] une prédominance masculine dans les LAL T âgés entre 20 – 29 ans et 30 -39 ans est rapportée. Nous rejoignons ces études également dans l'association des LAL T et l'hyperleucocytose (taux médian 34 540/mm³ vs 10 210/mm³ pour les LALB). Cependant, il y a peu d'études qui se sont intéressées aux LAL T vu leur rareté; ce qui en ressort souligne la relation négative entre le pronostic et le stade de maturation avec un pronostic péjoratif des stades immatures (ETP ALL) et le statut non muté de N/F.

Concernant les LAL B, elles sont notées chez 52.7% (n= 31) des patients de sexe masculin vs 47.2% (n= 17) des patients de sexe féminin avec une répartition relativement équivalente par rapport aux tranches d'âge < 35 ans et ≥ 35 ans 50.8% (n= 30, n= 6) et un âge médian de 26 ans.

L'expression du CD20 a été notée chez 22.2% des patients LAL B (n= 8) de notre cohorte, le groupe d'étude GRAALL dans l'essai R GRAALL a rapporté 32% de LAL B CD20+. L'adjonction du Rituximab a nettement amélioré la survie de ces patients.

Dans notre série, une RC a été obtenue chez 62.5% (n=5) des LAL B CD20+ et que 40% (n= 2) ont rechuté précocement (médiane de 6 mois) ; vu le faible effectif des patients, nous ne pouvons pas porter de conclusions ; en dehors du fait qu'il faudrait impérativement rechercher l'expression de cet antigène dans les LALB et l'adjonction de l'anti CD20 quelque soit l'intensité de son expression.

Le pronostic des LAL B, en dehors des formes CD20+ qui ont été nettement améliorées par l'adjonction du Rituximab, est corrélé au stade de maturation avec un impact négatif des stades immatures CD10 négatifs (associés fréquemment aux réarrangements du MLL) et à la délétion de l'IKZF1.

Les marqueurs myéloïdes CD13 et/ou CD33 ont été exprimés par 28.8% (n=22) des cas de notre série. Il a été rapporté un taux de rechute précoce élevé et une survie globale inférieure chez ces patients. Ils ont été exprimés par 32.5% de nos LAL T et 25% des LAL B, l'essai GIMEMA retrouve 24% dans sa série et l'essai MRC/ UKALL a rapporté 51% LAL T CD13+ et 30% CD33+. La prédominance masculine est notée avec un sex ratio 2.4 et un âge médian 30 ans plus élevé que la population étudiée. La réponse à la cure d'induction était meilleure chez les patients marqueurs myéloïdes négatifs 73.5% (n=39) vs 57.1% (n=12) pour les patients avec marqueurs myéloïdes positifs

mais sans atteindre le seuil de significativité ($p=0.3$) rejoignant de ce fait les résultats des études MRC/ECOG [83] et GIMEMA [81].

X.1.4 Evaluation du traitement :

X.1.4.1 Corticosensibilité : (Tableau LXIV)

Etudes	corticosensibilité	corticorésistance
Notre série	38 (50%)	38 (50%)
FRAALL [53]	32 (80%)	8 (20%)
GRAALL [66]	168 (74%)	57 (25%)
GIMEMA [81]	429 (65%)	228 (34.7%)

Tableau LXIV: Tableau comparatif en fonction de la corticosensibilité.

De toutes les séries sus citées, nous avons eu le taux le plus élevé de corticorésistance ceci peut s'expliquer par le fait que dans notre cohorte nous comptons le taux le plus élevé de patients hyperleucocytaires et de patients présentant une forme tumorale de la maladie ; nous avons observé que l'hyperleucocytose dans les LAL T a influé significativement sur la corticosensibilité ce qui rejoint les résultats publiés par l'essai du GIMEMA [81, 82].

X.1.4.2 Evaluation de l'induction : (Tableau LXV)

Etudes	RC	échec	décès	p
Notre série	51 (68.9%)	5(6.7%)	18 (24.3%)	
Allouda et al [131]	174 (63.3%)	27 (10.8%)	50 (20%)	0.4
GRAALL [66]	210 (93.5%)	1(0.4%)	14 (6%)	0.0002
FRAALL [53]	36 (90%)	3 (7.5%)	1(2.5%)	0.001
GIMEMA [81]	627 (82%)	87 (11%)	55 (7%)	0.008
CHU Aziza Othmana (GRAALL 2003) [85]	38 (74.5%)	NP	8 (15.6%)	0.3
CHU Ferhat Hached (Hyper CVAD) [84]	23 (76.7%)	NP	NP	0.2
Princess Margaret Hospital Toronto (DFCI) [57]	75 (89%) p 0.0003	4 (4.7%)	5(5.8%) p 0.0007	0.001

Tableau LXV: Tableau comparatif en fonction de la réponse à la cure d'induction.

Le taux de RC obtenu dans notre série, rejoint celui de l'étude nationale évaluant le protocole Linker 2015 [131] et celui des deux séries tunisiennes [84,85]; cependant, il est en deçà des résultats des études européennes qui rapportent des taux de RC de 82 à 93.4%.

Nos résultats mitigés sont liés à un taux élevé de décès en induction (24.3%, n=18) comme dans la série de l'étude nationale traitée par le protocole Linker et toutes les séries maghrébines.

Partie pratique

Comme cela a été rapporté dans la littérature, le taux de RC dans notre étude a été favorablement influencé par l'âge plus jeune des patients avec 82.3% chez les adolescents de moins de 20 ans (n=14) vs 70.7% (n=29) chez les jeunes adultes de 20-34 ans et de 50% (8) pour ceux âgés de plus de 35 ans, la différence est significative (p=0.04) entre les adolescents et les adultes. Cependant, aucun autre facteur (sexe, immunomarquage, expression des marqueurs myéloïdes ni le taux de GB) n'a eu d'impact pronostique sur le taux de RC.

Nous avons noté une mauvaise tolérance de la cure d'induction par les patients de sexe féminin avec un taux de décès de 35% (n=9) vs 18.7% (n=9) pour le sexe masculin mais sans atteindre le seuil de significativité (p=0.5).

En analysant les décès en induction (n=18), 16 patients ont été pris en charge entre 2015 et 2017 contre 2 en 2013 et 2014 ;11 étaient dus à une septicémie dont l'analyse bactériologique a identifié des bactéries multirésistantes (BMR) ; à noter que pour certains de nos patients, nous avons réalisé, à leur admission, une recherche de colonisation par des BMR (par prélèvement anal, génital, buccal et nasal), nous avons identifié des entérobactéries BLSE +, *Acinetobacter Baumannii* multirésistant et *Entérocooccus Vancomycine* résistant.

Pendant cette période où nous avons connu une augmentation de l'incidence des infections nosocomiales, nous avons procédé à une désinfection complète du service pendant les mois d'Octobre et Novembre de chaque année comme stratégie de lutte contre ces infections.

L'équipe tunisienne a également rapporté un taux élevé de décès lié aux infections et c'est également le cas dans l'étude nationale évaluant le Linker 2015 (54% de décès).

Ainsi, en vue d'avoir de meilleurs résultats, il est impératif d'améliorer en urgence nos moyens de réanimation hématologique et surtout notre stratégie de prise en charge des neutropénies fébriles.

X.1.4.3 Evaluation des survies : (Tableau LXVI)

	SG	SSE	DFS
Notre série	63.4% : 12 mois 55.9% : 24 mois 50.7% : 60 mois	61.3% : 12 mois 53.2% : 24 mois 48.3% : 62 mois	78.9% : 12 mois 70.6% : 24 mois 63.2% : 60 mois
GRAALL 2003[66]	60% : 42 mois	55% : 42 mois	59% : 42 mois
GRAALL 2005[76]	56% : 60 mois	52% : 60 mois	
Allouda et al [131]	34.4% : 60 mois (p=0.01)		33.3% : 60 mois
MRC/UKALL [79]	41% : 60 mois		
FRAALL [53]	72%+/- 7% : 48 mois		73%+/-7% : 48 mois
Princess Margaret Hospital Toronto (DFCI) [57]	67% : 36 mois 63% : 60 mois		71% : 36 mois 71% : 60 mois
CHU Ferhat Hached (Hyper CVAD) [84]	79% : 12 mois 14.4% : 24 mois	69% : 12 mois 47.3% : 24 mois	
CHU Aziza Othmana [85] (GRAALL 2003)	30% : 36 mois		

Tableau LXVI: Tableau comparatif en fonction de la SG, La SSE et la DFS.

La SG de notre cohorte est inférieure aux séries internationales et ceci est dû à l'incidence des décès en induction plus élevée chez nous ; cependant, elle est meilleure que celles des séries tunisiennes et des patients traités par le protocole Linker.

Elle est influencée significativement par l'âge ; en effet, les adolescents avaient une meilleure SG estimée à 68.8% que ceux âgés de plus de 35 ans estimée à 31.9% (p=0.04) ; pour les adultes jeunes de 20-34 ans, leur SG est de 50.6% sans différence significative avec les adolescents ce qui rejoint les données de la littérature concernant la bonne tolérance de cette tranche d'âge à ce type de procédure thérapeutique.

Partie pratique

Les patients de sexe masculin avaient une meilleure SG que les patients de sexe féminin 53.5% vs 45.7% mais sans atteindre le seuil de significativité ($p=0.8$) et ceci est dû au fait, qu'en induction, 35% des patientes traitées sont décédées.

Des taux de SG meilleurs ont été notés dans les LAL B vs LALT (55.8% vs 46.4%), marqueurs myéloïdes négatifs vs positifs (57.5% vs 36%) et LALT GB+< 100 000/mm³ vs GB \geq 100 000/mm³ (57.9% vs 26.2%) mais sans différence statistiquement significative.

Par ailleurs, la SG a été influencée significativement d'une part par la réponse à la cure d'induction (67.3% en cas de RC vs 20% en cas d'échec $p=0.002$) et d'autre part par la survenue d'une rechute (96.7% en cas de RC entretenue vs 13.3% en cas de rechute $p=0.000$).

Effectivement, une fois la RC obtenue, nous avons noté une bonne tolérance des différentes autres étapes du traitement (consolidation, intensification et entretien) sachant que nous n'avons recensé qu'un seul décès en RC. La DFS est influencée par la survenue de rechutes qui demeurent avec le management de la neutropénie fébrile le problème non encore résolu dans la prise en charge de cette pathologie.

La rechute a été notée dans 28.3% des cas ($n=15$) dans notre série; l'étude nationale sur l'évaluation du protocole Linker a rapporté un taux de rechute de 40% ($n=73$) dans un délai respectivement de 11 et 10 mois ; les deux études ont rapporté que les rechutes sont survenues essentiellement pendant les douze premiers mois 60% ($n=9$) et 59% ($n=43$) respectivement, que les rechutes étaient médullaires dans 60% ($n=10$) des cas de notre série vs 64% des cas traités par Linker ; la rechute neuroméningée a été observée chez 4 pts (26.6%) dans notre série et l'étude nationale sur le protocole Linker l'a notée chez 24 pts (32.8%). Cette diminution du taux de rechute s'est traduite par une meilleure survie sans maladie 63.2% vs 33.3% d'une part et une meilleure survie globale d'autre part 50.7% vs 34.4% ($p=0.01$). Nous rappelons que 67% (19) de nos patients traités par Linker [130] entre 2006 et 2010 ont rechuté. Une comparaison rétrospective des SSE entre nos patients traités par GRAALL vs Linker retrouve 48% vs 16.7% respectivement $p=0.04$.

Au total, nous pouvons objectivement considérer que le pronostic des LAL bcr abl négatives de l'adulte a été très largement amélioré dans notre pratique par l'utilisation du protocole GRAALL et ce en dépit de la non maîtrise totale de nombreux facteurs de risque surajoutés. En effet, dans notre environnement, l'écologie microbienne locale est dominée par la présence de germes hautement résistants influençant très négativement la prise en charge de nos patients.

X.1.5 La toxicité du protocole :

La morbidité du protocole dans notre série est importante avec un taux de décès en induction de près de 24% dont la principale cause était le sepsis (61%) à germes multirésistants ; le décès est survenue entre J10 et 15 de la cure d'induction chez 70% d'entre eux, rappelons que le nadir de la neutropénie a été observé pendant cette période de la prise en charge. L'étude nationale évaluant le Linker a rapporté un taux de décès en induction de 20% également dû essentiellement aux infections.

L'infection : est la complication majeure présentée par 86.8% (n=66) de nos patients en induction (92 épisodes) à raison de 1.3 épisode infectieux par patient. Dans 19.6% (n=13) il s'agissait d'une septicémie documentée microbiologiquement, 4.5% (n=3) de choc septique non documenté, de mucite de grade variable dans 24.2% (n=16) des cas, d'une infection digestive dans 27.2% (n=18) des cas et d'une infection de la marge anale et du périnée dans 15% (n=10).

Sur le plan microbiologique, les entérobactéries (*Klebsiella Pneumoniae*, *Escherichia Coli*) et les *Entérocooccus* prédominaient les infections documentées ; à noter que certains de nos patients étaient porteurs (au niveau anal, génital, nasal....) de bactéries multirésistantes (BMR) dont l'*Acinetobacter Baumannii*.

Une infection fongique invasive (aspergillose invasive et candidose invasive) a été notée chez 7.5% des cas (5); pour l'aspergillose, les deux patients ont présenté une localisation pulmonaire associée à une atteinte des sinus chez 1 patient, une sérologie aspergillaire était positive chez un patient, la TDM thoracique a été faite chez les deux patients révélant des lésions typiques.

Pour les candidoses invasives, le *Candida Sake* a été le pathogène en cause dans un cas, le *Candida Glabrata* dans le deuxième cas et le *Candida Albicans* dans le troisième cas. La candidémie était associée à une septicémie bactérienne dans un cas occasionnant le décès du patient.

Nos patients ont présenté ces infections sévères et cause de décès chez 11 patients parmi les 18 décédés en induction (61.1%) et ceci malgré la prescription d'une antibioprofylaxie, une prophylaxie antivirale et anti pneumocystis de même que l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires et une hospitalisation en chambre individuelle.

Partie pratique

Manifestement, ces précautions sont loin d'être suffisantes pour prévenir les complications infectieuses et leur morbidité d'où la nécessité de mettre en place en urgence une stratégie rigoureuse de lutte contre les infections nosocomiales afin d'empêcher leur propagation dans l'établissement de santé et ceci par :

- La formation du personnel assurant l'hygiène hospitalière.
- Le respect des techniques d'hygiène des mains.
- Hospitalisation dans des chambres individuelles dotées de méthodes efficaces de traitement de l'air et des surfaces.
- Le contrôle de la qualité de l'alimentation et de l'eau des patients.
- L'utilisation rationnelle des antibiotiques afin d'éviter l'émergence de souches multirésistantes.

Les complications hémorragiques (75%) étaient dominées par les hémorragies cutanées, 2 patients ont présenté une hémorragie sévère intra-alvéolaire qui fut fatale dans les deux cas.

Des complications métaboliques ont été notées chez 67% de nos patients : hyponatrémie (n=28), hypokaliémie (n=21), trouble du métabolisme protidique (n=16), une cytolysé hépatique (n=5) et un diabète (n=15) cortico-induit dans 2/3 des cas et lié à la L Asparaginase dans 1/3 des cas.

La toxicité médicamenteuse :

➤ L Asparaginase : pendant l'induction, la toxicité était essentiellement métabolique : diabète, cytolysé hépatique et une hypofibrinogénémié.

L'hypersensibilité a été observée chez 9 patients : 5 en induction, 3 en consolidation N°1 et 2 et 1 en phase d'intensification retardée ; les patients étaient switchés vers l'Erwinase en fonction de sa disponibilité.

Une pancréatite a été notée chez 3 pts (induction et intensification) imposant l'arrêt définitif de L Asparaginase ; le patient qui l'a présenté en induction a rechuté.

Un PRES a été suspecté chez deux patientes qui ont présenté des troubles de la conscience en fin d'induction avec des convulsions, il a été fatale dans les deux cas.

Aucun patient de notre série n'a présenté de complications thrombo-emboliques, à noter que tous les patients ont reçu une héparinothérapie prophylactique.

Partie pratique

- Méthotrexate haute dose : une toxicité cutanéomuqueuse sévère a été observée chez 5 patients en consolidation N°2 et 3 et chez 3 patients en consolidation N°3, elle a été à l'origine du décès d'un patient en RC.
- Vincristine : une neuropathie périphérique de grade 3 a été observée chez un patient, l'alcaloïde de la pervenche a été remplacé par de l'Etoposide.
- Une paraplégie flasque a été observée chez deux patients en induction faisant évoquer une myélite secondaire aux infiltrations intrathécales à l'origine de leur sortie du protocole.
- La toxicité hématologique était majeure en induction, la quasi-totalité de nos patients ont reçu des transfusions de concentrés de globules rouges et les 2/3 de culots plaquettaires ; cette toxicité était moindre pendant les autres phases du protocole.

Ainsi, afin d'évaluer la tolérance du protocole, en dehors des complications infectieuses qui ont été la cause majeure des décès en induction, la toxicité cutanéomuqueuse du Méthotrexate haute dose responsable du décès d'un patient en RC et les troubles neurologiques irréversibles chez 2 pts, le reste du protocole était bien toléré.

XI. Conclusion :

Les LAL sont des groupes d'hémopathies très hétérogènes sur le plan clinique, biologique cytogénétique et moléculaire.

L'objectif thérapeutique chez l'adulte jeune est la prolongation de la survie afin de se rapprocher des résultats obtenus chez l'enfant ; pour cela des modèles de chimiothérapie intensifiée ont été proposés aux patients et ceci au prix d'une toxicité non négligeable.

Ainsi, les groupes d'études se sont intéressés à définir des facteurs prédictifs de rechute ; certaines anomalies moléculaires et une MRD positive ont été identifiées comme les facteurs pronostiques les plus pertinents permettant de définir les groupes de patients candidats à une intensification thérapeutique par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

De notre pratique courante, nous avons constaté chez nos patients atteints de LAL bcr-abl négative :

- la prédominance des adolescents et des adultes jeunes et donc la possibilité d'intensifier la thérapeutique en espérant une bonne tolérance.
- Prédominance des formes T hyperleucocytaires et des formes tumorales.
- Résultats décevants de leur prise en charge par le protocole Linker traditionnellement utilisé.

De ce fait, nous avons conduit une étude prospective sur une nouvelle cohorte de patients adolescents et adultes jeunes (AJA) atteints de LAL bcr-abl négative traités par le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL. Malgré les nombreuses publications internationales qui démontrent clairement une amélioration des survies globale et sans événement de ces patients par ce type d'approche thérapeutique, dans notre contexte, ces résultats ne sont pas totalement reproduits sur:

- Le taux de RC : même si celui-ci a été nettement amélioré par rapport au protocole Linker, traditionnellement utilisé dans les services d'hématologie en Algérie.
- La survie globale et la survie sans événements : il faut cependant nuancer ce dernier point , car c'est bien la première fois en Algérie que le taux de survie sans événement, la survie globale et la survie sans maladie soient positivement améliorés.
- La tolérance de la cure d'induction dans notre environnement : un même profil de tolérance de la cure d'induction que le protocole Linker (taux de décès 24% vs 20%).

Partie pratique

➤ Un taux de rechute qui demeure élevé près du 1/3 des patients en RC, 60% des LAL T hyperleucocytaires en RC, avec des résultats décevants de leur prise en charge.

Nos résultats suggèrent que des efforts particuliers doivent être entrepris pour mieux gérer ce protocole à travers la maîtrise de l'environnement des patients (lutter contre les infections nosocomiales par la mise en place d'un programme rigoureux afin d'empêcher la propagation des infections) et surtout de limiter la toxicité de ce protocole d'inspiration pédiatrique.

Perspectives :

A côté de l'amélioration mais surtout de la mise en place de moyens matériels pour la gestion efficace de la toxicité de la procédure thérapeutique, une identification des mauvais répondeurs par MRD est un impératif afin d'identifier précocement les patients candidats à une intensification thérapeutique en première rémission complète. En parallèle, il demeure également impératif , à côté de la recherche systématique du bcr-abl, de rechercher les anomalies moléculaires ayant un impact pronostique notamment Ph like, iAMP21, IKAROS, NOTCH...

XII. Résumé :

Au cours des trois dernières décennies, les principaux essais thérapeutiques conduits dans les LAL de l'adulte à chromosome Philadelphie négatives avaient pour objectif principal l'amélioration de la durée de la rémission complète et de la survie grâce à l'utilisation des protocoles de chimiothérapie intensifiée d'inspiration pédiatrique.

Dans notre environnement, afin d'améliorer les résultats de notre prise en charge, nous avons mené une étude prospective sur une cohorte de patients âgés entre 16 à 59 ans éligibles au protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL.

Les objectifs de cette étude : évaluer la survie globale, la survie sans évènements et la toxicité du protocole afin d'apprécier sa faisabilité dans notre environnement.

Nous avons colligé 76 pts, l'âge médian : 27 ans (77.6% des pts sont âgés de moins de 35 ans), sex ratio 1.9, LAL T : 52.7%, LAL B : 47.3%.

Corticorésistance : 50%, chimiorésistance : 65.3%, RC : 69.7%, décès en induction : 23.6% essentiellement par sepsis. La SG à 62 mois est de 50.7%, la SSE de 48% et la DFS de 63.2%, taux de rechute de 28%.

La toxicité médicamenteuse au cours de la cure d'induction est dominée par la toxicité hématologique grade 3 et 4 surtout la neutropénie à l'origine d'infections sévères (cause majeure de décès), les troubles neurologiques grades 3 et 4 et de la toxicité de la L Asparaginase (diabète, hypersensibilité et pancréatite) ; au cours des consolidations par la toxicité cutanéomuqueuse du MTX HD.

Les résultats de notre prise en charge sont clairement insuffisants car nous sommes confrontés à une population d'AJA. Nous devons d'une part, mieux gérer la toxicité de la cure d'induction par la mise en place d'un programme rigoureux de lutte contre les infections nosocomiales et d'autre part par la recherche de la MRD et des marqueurs cytogénétiques et moléculaires de pronostic défavorable pour identifier les patients candidats à une intensification thérapeutique par allogreffe de CSP en première RC ou à des thérapies ciblées.

Mots clés : leucémies aigues lymphoblastiques, chromosome Philadelphie, toxicité, survies.

Docteur Lamraoui Fatima : Maître Assistante en Hématologie EHS ELCC Blida.

Directeur de thèse : Professeur ABAD Mohand Tayeb.

XIII. Bibliographie :

1. Fiegel M.

Epidemiology, pathogenesis, and etiology of acute leukemia. Handbook of Acute Leukemia 2016: 3–13.

2. Faderl S, O'Brien S, Pui C H et al.

Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. Cancer 2010; 116(5): 1165-1176.

3. Huguet F.

Leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte. La revue du praticien 2011 ; 61 : 603 - 609.

4. Troussard X, Collignon A, Monnereau A et al.

Leucémie/lymphome lymphoblastique à cellule précurseur. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes 2013: 52-55.

5. Pui C-H, Relling MV, Downing JR.

Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004; 350: 1535-1548.

6. Zouaoui Z et al.

Epidémiologie des LAL en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie 2016; 12: 5-9.

7. Warr MR, Pietras EM, Passegue E.

Mechanisms controlling hematopoietic stem cell functions during normal hematopoiesis and hematological malignancies. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med (2011) ; 3 (6) : 681-701.

8. Cavazzana-Calvo M, Six E, André-Schmutz I et al

Hématopoïèse humaine : des cellules CD34 aux lymphocytes T. Médecine/Sciences 2006 ; 22 : 151-159.

9. Robb J.

Cytokine receptors and hematopoietic differentiation. Oncogene 2007; 26: 6715

10. Batteux F, Garraud O, Prin L et al

Lymphocyte B : diversité, ontogénèse, différenciation et activation. Elsevier Masson 2013: 41-52.

Bibliographie

- 11. LeBien TW & Tedder TF**
B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* 2008 ; 112: 1570-1580.
- 12. LeBien TW**
Fates of human B-cell precursors. *Blood* 2000 ; 96 :9-23.
- 13. Boudil A, Zeponi V, Skhiri L et al**
La lymphoïèse T, à la fin d'un long voyage à travers des sites et des potentialités multiples. *Hématologie* 2011 ; 17(1) : 24-39.
- 14. Bhandoola A, von Boehmer H, Petrie HT et al.**
Commitment and developmental potential of extrathymic and intrathymic T cell precursors: plenty to choose from. *Immunity* 2007; 26: 678–689.
- 15. Bernard O**
Mécanisme de la leucémogénèse. *Jean Libbey Eurotext* 2010 ; 97(11).
- 16. Gisselbrecht S**
Oncogènes et leucémies : historique et perspectives. *Médecine sciences* 2003 ; 19 (2) : 201 - 210.
- 17. Maia A T, Van der Velden VHJ, Harrison CJ et al.**
Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003 ; 17 : 2202-2206.
- 18. Kastner P, Chan S**
La voie NOTCH au centre du mécanisme de leucémogénèse dans un modèle murin de leucémie T. *Médecine Sciences* 2006 ; 228 (9) : 708-710.
- 19. Kleppe M, Soulier J, Asnafi V et al.**
PTPN2 negatively regulates oncogenic JAK 1 in T-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011 ; 117(26) : 7090-7098.
- 20. Chiaretti S, Li X, Gentelman R et al.**
Gene expression profiles of B Lineage adult acute lymphoblastic leukemia reveal genetic patterns that identify lineage derivation and distinct mechanisms of transformation. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 (20) : 7209-7219.

Bibliographie

21. Lara D, Gauthier M.

Leucémies aiguës lymphoblastiques. *Hématologie* 2014 ; 20 : 116-129.

22. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al.

Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016 ; 27 (5): 69-82.

23. Chiareti S, Zini G, Bassan R et al.

Diagnosis and subclassification of acute leukemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 2014; 6 (1): e2014073

24. Marks DI, Rowntree C.

Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017 ; 129(9) : 1134-1142.

25. Reaman, G.H. and Smith, F.O

Childhood leukemia a practical handbook Heidelberg Springer. (2011)

26. Atlas de cytologie des LAL Hôpital Robert Debré, ap-hp

27. Moorman A V, Chilton L, Wilkinson J et al,

A population-based cytogenetic study of adult with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010 ; 115 : 206-214.

28. Pais A, Kadam P A, Raje G et al

Identification of various MLL gene aberrations that lead to MLL gene mutation in patients with acute lymphoblastic leukemia an infants with acute leukemia. *Leukemia Research* 2005 (29) : 517-526.

29. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G et al

A Comprehensive genetic classification of acute lymphoblastic leukemia : analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005; 105: 3434-3441.

30. Harrison C J, Moorman A V, Broadfield Z J et al.

Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology* 2004 (215) : 552-559.

31. Armstrong S A, Look A T.

Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2005 ; 23: 6306-6315.

Bibliographie

- 32. Moorman A V, Harrison C J, Buck GA N et al.**
Karyotype is an independent prognostic factor in adulte acute lymphoblastic leukemia : analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKLL XII /Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007 ; 109 : 3189-3197.
- 33. Chiaretti S, Gianfelici V, Ceglie G, Foà R.**
Genomic characterization of acute leukemia. *Medical Principles Practice* 2014 ; 23 : 487-506.
- 34. Huguet F.**
Leucémies aiguës lymphoblastiques. *Hématologie* 2007; 13 : 38 – 44.
- 35. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG.**
Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2013 ; 381(9881) : 1943-1955.
- 36. Roberts K G, Morin R D, Zhang J et al.**
Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012 ; 22 : 153-166.
- 37. Harrison C J.**
Blood spotlight on iAMP21 acute lymphoblastic leukemia, a high risk pediatric disease. *Blood*. 2015 ; 125(9) : 1383-1386.
- 38. Roy-Tourangeau M, Lemieux N, Fetni R et al.**
Mise en évidence de facteurs cytogénétiques influençant le pronostic et le choix thérapeutique des leucémies aiguës pédiatriques. *Médecine Science Amérique* 2011.
- 39. Huguet F, Récher C.**
Leucémies aiguës de l'adulte. *Hématologie* 2011 ; 17 (3) : 203-224.
- 40. Van Dongen J, Van der Velden V, Brüggemann M et al.**
Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015 ; 125 (26) : 3996-4009.
- 41. Marceau-Renaut A, Renneville A, Nibourel O et al.**
Le séquençage de nouvelle génération (NGS) a-t-il déjà sa place dans nos laboratoires d'oncologie. *Hématologie* 2013 ;19 (2) : 112-122.

Bibliographie

42. Vardiman J W, Thiele J, Arber D A et al.

The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute
Blood 2009; 114: 937-951.

43. Arber D A, Orazi A, Hasserjian R et al.

The 2016 revision to the World Health Organisation classification of myeloid neoplasm and acute leukemia.
Blood 2016 ; 127(20) : 2391-2405.

44. Alary AS.

Classification OMS 2016 : une mise à jour tant attendue. Focus en héματο-biologie 2016 ; 06 (4) : 211-215.

45. Reman O, Pigneux A, Huguet F et al.

Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse :
Results from the GET-LALA group,. Leukemia Research 2008; 32: 1741-1750.

46. Kebriaei P, Larson R A.

Progress and challenges in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Opin Hematol 2003; 10: 284–289.

47. Huguet F, Boissel N, Debret H et al.

Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescent and Young Adults : is the treatment paradigm changing ?
American Society of Clinical Oncology 2009 ; 1092(9118) : 1-10.

48. Larson S, Stock W.

Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. Curr Opin Hemato 2005; 15: 400-407.

49. Ribera JM, Ribera J, Genescà E et al.

Treatment of adolescent and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Mediterranean Journal of
Hematology and infectious diseases 2014 ; 6 (1): e2014052.

50. Fielding A.

The treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. American Society of Hematology 2008 : 381-389.

51. Rowe J M, Goldstone A H.

How I treat acute lymphoblastic leukemia in adults. Blood 2007; 110: 2268-2275.

Bibliographie

52. Storrington J M, Minden M D, Kao S et al.

Treatment of adults with BCR ABL negative acute lymphoblastic leukemia with a modified paediatric regimen. British Journal of Hematology 2009; 146: 76-85.

53. Boissel N, Auclerc M F, Lhéritier V et al.

Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults ? Comparison of the French FRALL 93 and LALA 94 trials. Journal of Clinical Oncology 2003; 21: 774-780.

54. Stock W, La M, Sanford B et al.

What determines the outcome for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols ? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. Blood. 2008 ; 112 :1646-1654.

55. Haiat S, Marrjanovic Z, Lapusan S et al.

Outcome of 40 adults aged from 18 to 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with double-delayed intensification pediatric protocol. Leukemia Research 2011 ; 35 : 66-72.

56. Ribera J M, Oriol A, Sanz M A et al.

Comparison of the result of the treatment of adolescents and young adults with standard risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematologia Pediatric Based Protocol ALL – 96. Journal of Clinical Oncology 2008 ; 26 : 1843-1849.

57. Barry E, DeAngelo D J, Neuberg D et al.

Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia Consortium Protocols. Journal of Clinical Oncology 2007 ; 25 : 813-819.

58. de Bont JM, van der Holt B, Dekker AW, et al.

Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. Leukemia. 2004; 18: 2032–2035.

59. Testi AM, Valsecchi MG, Conter V, et al.

Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols. Blood 2004;104:1954.

Bibliographie

60. Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B et al.

Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group; Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer*. 2006; 107:1551-1561.

61. Ramanujachar R, Richards S, Hann I et al.

Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 254-261.

62. Lopez-Hernandez MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM et al.

Adolescents with de novo acute lymphoblastic leukemia: efficacy and safety of a pediatric vs. adult treatment protocol. *Gac Med Mex* 2008; 144: 485-9.

63. Usvasalo A, Rätty R, Knuutila S et al.

Vettenranta K, Harila-Saari A, Jantunen E, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adolescents and Young adults in Finland. *Haematologica* 2008; 93: 1161-1168.

64. Dhédin N, Huynh A, Maury S et al.

Role of allogenic stem cell transplantation in adult patients with Ph negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015 ; 125 (16) : 2486-2496.

65. Lengliné E, Boissel N.

Prise en charge des leucémies aiguës des AJA. *Correspondances en Onco-Hématologie* 2012; 3 : 112-121.

66. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X et al.

Pediatric-Inspired Therapy in Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia : The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(6): 911-918.

67. Honeyman F, Tavernier E, Richez V et al.

Epidemiology of bacterial infections during induction chemotherapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia : analysis of the GRAALL 2005 study. *Blood* 2016 ; 128 (22) : 2777.

68. Mariette C, Thibeault A, Cahn J.Y et al.

Epidemiology of invasive aspergillosis during induction therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL 2005 study. *Blood* 2013 ; 122 (21) : 1394.

Bibliographie

69. Orvain C, Balsat M, Lhéritier V et al.

Prevention of venous thrombotic events in adult patients with acute lymphoblastic leukemia treated in a pediatric inspired protocol : a GRAALL study. *Blood* 2016 ; 128 (22) : 2776.

70. Huguet F, Leguacy T, Thomas X et al.

The upper age limit for a pediatric inspired-therapy in younger adults with Ph negative acute lymphoblastic leukemia ? Analyse of the Graall 2005 Study. *Blood* 2016 ; 128 (22) : 762.

71. Maury S, Chevret S, Thomas X et al.

Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Eng J Med* 2016; 375: 1044 –1053.

72. Ben Abdelali R, Asnafi V, Leguay T, Boissel N et al.

Pediatric-Inspired therapy of adult T-ALL reveals the favorable outcome of NOTCH1/FBXW7 mutations, but not of low ERG/BAALC expression : a GRAALL study. *Blood* 2011; 118(19): 5099-5107.

73. Mullighan C G, Su X, Zhang J et al.

Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2009; 360: 470-480

74. Georgopoulos K.

Acute lymphoblastic leukemia- on the wings of IKAROS. *N Eng J Med* 2009; 360: 524-526.

75. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al.

Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014 ; 123(24) : 3739-3749

76. Huguet F, Hunault M, Leguay T.

GRAALL 2013. Réunion Investigateurs, Paris, 5 Avril 2013

77. Huguet F.

Leucémies aiguës lymphoblastiques : rechutes médullaires à haut risque. *Hématologie* 2010, 16 : 33-37.

78. Desjonqueres A, Chevalier P, Thomas X et al.

Outcome of younger adults with philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in first relapse: A Graall study. *Blood* 2014; 124: 931.

79. Roxe J, Buck G, Burnett A et al.

Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international trial: MRC UKALL XII/ECOG E 2993. *Blood* 2005; 106: 3760-3767.

Bibliographie

80. Patrick K, Wade R, Goulden N et al.

Outcome for children and young people with Early T-Cell precursor acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary protocol, UKALL 2003. *British Journal of Haematology*, 2014 ; 166 : 421-424.

81. Marks D I, Paietta E M, Moorman A et al.

T-cell lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009; 114: 5136 –5145.

82. Annino L, Vegna M L, Camera A et al.

Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-871.

83. Vitale A, Guarini A, Ariola C et al.

Adult T-Cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol. *Blood* 2006; 107: 473 – 479.

84. Bouallegue S, Zahra K, Ben Youcef Y et al.

Leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte traitée selon le protocole Hyper CVAD à propos de 30 cas. Congrès SFH 2012.

85. Ben Neji H, Ben Abdennebi H, Aissaoui L et al

Adult ALL patients treated with pediatric inspired trials have unacceptable early death but better relapse free survival compared to adult trials: a tunisian single center experience. *Blood* 2012; 120 (21): 4297.

86. Rowe J M.

Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology* 2010 ; 150 : 389-405.

87. Pui C H, Pei D, Comana D et al.

Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2010 ; 29 : 386-391.

88. Nakasone H, Kida M, Iki S et al.

Lower leucocytes at initial diagnosis may predict poor outcome of very late relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research* 2008 ; 32 : 659-664.

Bibliographie

89. Yanada M, Jinnai I, Takeuchi J et al.

Clinical features and outcome of T-lineage acute lymphoblastic leukemia in adults: A low initial white blood cell count, as well as a high count, predict decreased survival rates. *Leukemia Research* 2007 ; 31 : 907-914.

90. Baldus CD, Thibaut J, Goekbuget N et al.

Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2009; 94(10): 1883-1890.

91. Mansour MR, Sulis ML, Duke V et al.

Prognostic implications of NOTCH1 and FBXW7 mutations in adults with T cell acute lymphoblastic leukemia treated on the MRC UKALL XII/ECOG E2993 protocol. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (26) : 4352-4356.

92. Baldus C D, Martus P, Burmeister T et al.

Low ERG and BAALC expression identifies a new subgroup of adult acute lymphoblastic leukemia with a highly favorable outcome. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3739-3745.

93. Russel L J, Enshaei A, Jones L et al.

IGH translocations are prevalent in teenagers and young adults with acute lymphoblastic leukemia and are associated with a poor outcome. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1453-1462.

94. Bachanova V, Sandhu K, Yohe S et al.

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation overcomes the adverse prognostic impact of CD20 expression in acute lymphoblastic leukemia, *Blood*. 2011 ; 117(19) : 5261-5263.

95. Patrick Chevalier.

LAL B à chromosome Philadelphie négative de l'adulte : état des lieux et perspectives thérapeutiques. *Horizons Hémato* 2015 ; 5(4) : 209-212.

96. Gros F.X, Klein E, Leguay T et al.

La leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphia-Like : une nouvelle entité biologique. *Correspondance en Onco-Hématologie* 2017 ; 4 : 175-180.

97. Boer J M, Koenders J E, van der Holt B et al.

Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1 like subgroup characterized by high non-response and relapse rates. *Haematologica* 2015 ; 100 : e263.

Bibliographie

98. Roberts K G, Li Y, Payne-Turner D et al.

Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2014 ; 371 : 1005-1015.

99. Moorman A V, Robinson H, Schwab C et al.

Risk-Directed treatment intensification significantly reduces the risk of relapse among children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and intrachromosomal amplification of chromosome 21 : comparison of the MRC ALL97/99 and UKALL 2003 trials. *J Clin Oncol* 2013; 31 : 3389-3396.

100. Gleissner B, Goekbuget N, Rieder H et al.

CD10⁺ pré-B acute lymphoblastic leukemia is a distinct high risk subgroup of adult ALL associated with a high frequency of MLL aberrations: results of German Multicenter trials for adult ALL (GMALL). *Blood* 2005; 106: 4054-4056.

101. Pullarkat V, Slovak M L, Kopecky K J et al.

Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008; 111: 2563-2572.

102. Nachman J B, La M K, Hunger S P et al.

Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment : a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2009 ; 27 : 5189-5194.

103. Goldstone A H, Richards S M, Lazarus H M et al.

In adult with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients : final results of the International ALL Trial(MRC UKALLXII/ECOG E2993). *Blood* 2008 ; 111 : 1827-1833.

104. Hunault M, Harousseau J L, Delain M et al.

Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genoidentical allogenic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOALAMS trial. *Blood* 2004; 104 : 3028-3037.

105. Gökbuget N, Kneba M, Raff T et al.

Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012 ; 12 (9) : 1868-1876.

Bibliographie

106. Gupta V, Richards S, Rowe J et al.

Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Blood* 2013 ; 121 : 339-350.

107. Sotomayor E M, Piantadosi S, Miller C B et al.

Long term follow-up of intensive ara-C- based chemotherapy followed by bone marrow transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research* 2002; 26: 461-471.

108. Brüggemann M, Raff T, Kneba M.

Has MRD Monitoring superseded other prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012 ; 120: 4470- 4481.

109. Samra M A, Mahmoud H K, Abdelhamid T M et al.

The prognostic significance of minimal residual disease in adult egyptian patients with precursor acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2013 ; 25 : 135-142.

110. Vora A, Goulden N, Wade R et al.

Treatment reduction for children and young adults with low risk acute lymphoblastic leukemia defined by minimal residual disease UKALL 2003. *Lancet Oncology* 2013; 14: 199-209.

111. Ribera J M, Oriol A, Morgades M et al.

Treatment of high risk philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometer : final results of the PETHEMA ALL – AR – 03 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1595-1604.

112. Bassan R, Spinelli O, Oladani E et al.

Improved risk stratification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 113: 4153-4162.

113. Van Dogen JM, van der Velden V, Brüggemann M, Orfao A.

Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia : need for sensitive, fast and standardized technologies. *Blood* 2015 ; 125(26) : 3996-4009.

114. Litzow M R.

Finally moving forward in adult ALL. *Blood* 2015; 125 (16): 2453-2454.

Bibliographie

115. Fielding A K, Richards S M, Chopra R et al.

Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia an MRC UKALL12/ECOG 2993 Study. *Blood* 2007; 109 : 944-950.

116. Liew E, Atenafu E G, Schimmer A D et al.

Outcomes of adult patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia following frontline treatment with a pediatric regimen. *Leuk Res* (2012).

117. Liu C, Yang W, Devidas M et al.

Clinical and genetic risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2015 ; 64 : 5812.

118. Caruso V, Lacoviello L, Di Castelnuovo A et al.

Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 7 prospective studies comprising 1752 patients. *Blood* 2006 ; 108 : 2216-2222.

119. Hunault-Berger M, Tanguy-Schmidt A.

L Asparaginase, leucémies aiguës lymphoblastiques et thromboses. *Correspondance en onco-hématologie* 2010 ; 3 : 128-134.

120. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M et al.

New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015; 121: 2517-2528.

121. Thomas D A, O'Brien S, Faderl S et al.

Chemoimmunotherapy with a modified Hyper-CVAD and Rituximab regimen improves outcome in De Novo Philadelphia chromosome negative precursor B lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3880-3889.

122. Topp M S, Kufer P, Gökbuget N et al.

Targeted therapy with the T Cell Engaging antibody Blinatumomab of chemotherapy refractory minimal residual disease in B lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia free survival. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2493-2498.

123. Benjamin JE, Stein AS.

The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol* 2016 ; 7(3) : 142-156.

Bibliographie

124. Cabannes-Hamy A, Boissel N.

Immunothérapie dans les leucémies aiguës lymphoblastiques : anticorps bispécifiques et CAR-T cells.
Correspondance en Onco-Hématologie 2017 ; 2 : 86-90.

125. Zweidler-Mckay P, Deangelo DJ, Douer D et al.

The safety and activity of BMS-906024, a gamma secretase inhibitor (GSI) with anti-notch activity, in patients with relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia : initial results of a phase 1 trial. Blood 2014;120 (21) : abstract 968.

126. Koprivnikar J, Mc Closkey J, Faderl S.

Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adults patients with acute lymphoblastic leukemia. Onco Targets and therapy 2017 ; 10 : 1413-1422.

127. Angiollilo AL, Schore RJ, Devidas M et al.

Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of Calaspargase Pegol Escherichia coli L-Asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia : results from Children's Oncology Group Study AALL07P4. J Clin Oncol. 2014 ; 32: 3874- 3882.

128. Douer D, Aldos Ibrahim, Lunning MA et al.

Pharmacokinetics based integration of multiple doses of intravenous Pegaspargase in a pediatric regimen for adults with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014; 32 (9) : 905 – 911.

129. Papayannidis C, Deangelo DJ, Stock W et al.

A phase 1 study of the novel gamma secretase inhibitor PF-03084014 in patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. Blood 2015 ; 5 : e350.

130. Lamraoui F, Rekab N, Benlabiod KM et al.

Evaluation de la prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastique. IX congrès national d'Hématologie 2011 ; communication affichée N°69.

131. Allouda M, Gherras S, Ait Ali H et al.

Evaluation du protocole Linker dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Etude multicentrique. Revue Algérienne d'hématologie. 2016 ;12 : 10 -16.

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique.	4
Figure 2: Lymphopoïèse T, communication entre les différents compartiments.	8
Figure 3 : Mécanisme de la Leucémogénèse.	9
Figure 4: exemples de LAL1.	16
Figure 5: Exemples de LAL2.	16
Figure 6 : exemple de LAL3.	17
Figure 7 : Coloration cytochimique à la myéloperoxydase MPO	17
Figure 8 Les aspects morphologiques des lymphoblastes selon la classification FAB.	24
Figure 9: Exemple d'envahissement neuro-méningé par des lymphoblastes.....	29
Figure 10: Comparaison entre les protocoles adultes et d'inspiration pédiatrique chez les patients atteints de LAL âgés entre 15-20 ans.	36
Figure 11: Comparaison de la SSE et SG entre CALGB (ligne grise) et CCG (ligne noire).....	37
Figure 12: Protocole DFCI pour les LAL pédiatriques.	38
Figure 13: Comparaison entre les essais LALA-94 et GRAALL-2003.....	44
Figure 14: Survie globale GRAALL 2003/2005.....	46
Figure 15: Survie globale par protocole..	46
Figure 16: Survie globale selon l'âge.....	50
Figure 17 : Survie sans évènements selon les tranches d'âge.	51
Figure 18: Survie sans évènements selon l'âge et le bras de randomisation.	51
Figure 19: Survie globale par lignée.	53
Figure 20: Survie globale par groupe de risque.	54
Figure 21 : définition de la MRD dans les LAL.	72
Figure 22: Les 3 générations de CAR ciblant CD19 (T-CAR).	77
Figure 23: Différents anticorps monoclonaux et leur méthode de couplage utilisés dans le traitement des LAL-B. .	78
Figure 24: Répartition selon l'année de diagnostic.....	95
Figure 25 : Distribution de la population en fonction des tranches d'âge.	96
Figure 26 : Répartition selon le sexe.	97
Figure 27: Répartition selon le sexe et la tranche d'âge.....	98

Figure 28: répartition selon l'origine géographique.....	100
Figure 29: Répartition selon l'ECOG.....	103
Figure 30: Répartition selon le taux de GB.	105
Figure 31: Répartition selon le taux de GB et le sexe.	107
Figure 32: Répartition selon l'immunomarquage.	109
Figure 33: Répartition selon l'immunophénotypage et le sexe.....	110
Figure 34: La répartition selon l'immunophénotypage et les tranches d'âge.....	111
Figure 35: Répartition en fonction de l'immunophénotypage et le taux de GB.....	112
Figure 36: évaluation de la corticosensibilité	117
Figure 37: Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe.	118
Figure 38: Evaluation de la corticosensibilité en fonction des tranches d'âge	119
Figure 39: Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage	120
Figure 40: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage et du taux de GB.....	121
Figure 41: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.	122
Figure 42: Répartition des patients en fonction de la chimiosensibilité	123
Figure 43: Répartition de la chimiosensibilité en fonction du sexe.	124
Figure 44: Répartition de la chimiosensibilité selon les tranches d'âge.	125
Figure 45: Répartition de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage.	126
Figure 46: Survie globale en fonction du sexe.....	143

Liste des tableaux

Tableau I : Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL T	11
Tableau II Exemples de gènes mutés ou remaniés dans les LAL B	12
Tableau III : Fréquence des anomalies cytogénétiques et moléculaires selon les études	20
Tableau IV : Les différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires selon le type immunologique de la LAL et leur fréquence chez l'adulte.	22
Tableau V : Classification immunologique des LAL B selon le groupe EGIL.	26
Tableau VI: Classification immunologique des LAL T selon le groupe EGIL.....	27
Tableau VII: Détermination du score de l'EGIL: valeur en points attribuée à chaque marqueur pour les lignées B et T.	27
Tableau VIII: Les principales études multicentriques conduites chez les LAL de l'adulte.	34
Tableau IX: Les protocoles pédiatriques et d'inspiration pédiatrique chez l'adolescent et l'adulte.	35
Tableau X: Etudes rétrospectives et comparatives chez les adolescents et les adultes jeunes atteints de LAL traités par des protocoles pédiatriques (P) vs protocoles adultes (A).....	39
Tableau XI: GRAALL 2003 vs LALA94	43
Tableau XII: incidence et pronostic des différentes anomalies cytogénétiques et moléculaires.	71
Tableau XIII: Les études évaluant la MRD dans les LAL de l'adulte	74
Tableau XIV: Répartition selon l'année de diagnostic.....	95
Tableau XV: Distribution de la population en fonction des tranches d'âge.....	96
Tableau XVI : Répartition selon le sexe.....	97
Tableau XVII: répartition selon le sexe et les tranches d'âge	98
Tableau XVIII: Répartition selon l'origine géographique.	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XIX : Répartition selon la profession.	101
Tableau XX: Répartition selon l'ECOG	102
Tableau XXI: Répartition selon le type du syndrome hémorragique.	103
Tableau XXII: Répartition selon le syndrome tumoral.	104
Tableau XXIII: Les caractéristiques de l'hémogramme.	106
Tableau XXIV: Répartition selon le taux de GB et le sexe.....	107
Tableau XXV: Répartition du taux de GB en fonction des tranches d'âge.....	108

Tableau XXVI: Répartition en fonction de l'immunophénotypage.....	109
Tableau XXVII: Répartition selon l'immunophénotypage et le sexe.....	110
Tableau XXVIII: Répartition en fonction des tranches d'âge et de l'immunophénotypage.....	111
Tableau XXIX: Les caractéristiques des patients qui expriment les marqueurs myéloïdes.....	113
Tableau XXX: Les caractéristiques des LAL B et LAL T.....	114
Tableau XXXI: Evaluation de la corticosensibilité.....	117
Tableau XXXII: Evaluation de la corticosensibilité en fonction du sexe.....	118
Tableau XXXIII: Evaluation de la corticosensibilité en fonction des tranches d'âge.....	119
Tableau XXXIV: Evaluation de la corticosensibilité en fonction de l'immunophénotypage.....	120
Tableau XXXV: la corticosensibilité en fonction de l'immunomarquage et le du taux de GB.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XXXVI: Répartition de la corticosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.....	Erreur ! Signet non défini.
Tableau XXXVII: Evaluation de la chimiosensibilité.....	123
Tableau XXXVIII: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction du sexe.....	124
Tableau XXXIX: Répartition de la chimiosensibilité selon les tranches d'âge.....	125
Tableau XL: Répartition de la chimiosensibilité en fonction de l'immunophénotypage.....	126
Tableau XLI: Evaluation de la chimiosensibilité des LAL B en fonction du taux de GB.....	127
Tableau XLII: Evaluation de la chimiosensibilité des LAL T en fonction du taux de GB.....	127
Tableau XLIII: Evaluation de la chimiosensibilité en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.....	129
Tableau XLIV: Evaluation de la cure d'induction.....	130
Tableau XLV : Répartition en fonction de la réponse au décours de la cure de rattrapage.....	131
Tableau XLVI: Evaluation de l'induction en fonction de la tranche d'âge.....	132
Tableau XLVII: Evaluation de l'induction en fonction du sexe.....	133
Tableau XLVIII: Répartition de l'évaluation de l'induction en fonction de l'immunophénotypage.....	134
Tableau XLIX: Evaluation de la réponse à l'induction en fonction du taux de GB et l'immunophénotypage.....	135
Tableau L: Evaluation de l'induction en fonction de l'expression des marqueurs myéloïdes.....	137
Tableau LI: Tableau récapitulatif sur l'analyse des facteurs prédictifs de la réponse à la cure d'induction.....	139

Tableau LII: Comparaison des SG en fonction des tranches d'âges.....	142
Tableau LIII: Facteurs prédictifs pour la survie globale.	152
Tableau LIV: La SSE en fonction des tranches d'âge.	154
Tableau LV: Facteurs prédictifs pour la survie sans évènements.	162
Tableau LVI: La toxicité de l'induction sur la lignée rouge en grades.	163
Tableau LVII: La toxicité de l'induction sur les GB en grade	163
Tableau LVIII: La toxicité de l'induction sur les plaquettes en grades.	165
Tableau LIX: Tableau récapitulatif des complications pendant les différentes phases du protocole.	168
Tableau LX : Tableau comparatif des caractéristiques épidémiologiques.	176
Tableau LXI: Tableau comparatif en fonction du syndrome tumoral et la localisation neuroméningée.	177
Tableau LXII: Tableau comparatif en fonction du taux de GB.	178
Tableau LXIII : Tableau comparatif en fonction de la fréquence des LAL B et LAL T.	179
Tableau LXIV: Tableau comparatif en fonction de la corticosensibilité.	181
Tableau LXV: Tableau comparatif en fonction de la réponse à la cure d'induction.	182
Tableau LXVI: Tableau comparatif en fonction de la SG, La SSE et la DFS.	184

XIV. Annexes :

Annexe N°1: Le panel des anticorps monoclonaux de la cytométrie en flux

Les tubes	FITC	PE	PerCP Cy5.5	APC
N°01	Mouse IgG	Mouse IgG	Mouse IgG	Mouse IgG
N°02	CD13	CD33	CD45	CD34
N°03	CD15	CD117	CD45	CD34
N°04	CD61	CD36	CD45	CD34
N°05	CD14	CD64	CD45	CD34
N°06	HLA Dr	CD33	CD45	CD11c
N°07	CD3	CD34	CD45	CD19
N°08	CD3cy	MPO	CD79a	CD45
N°09	FMC7	CD10	CD19	CD79b
N°10	Lambda	Kappa	CD19	CD5
N°11	CD20	CD22	CD19	CD34
N°12	IgM	TdT	CD19	CD34
N°13	CD34	CD38	CD19	CD138
N°14	CD16	CD56	CD3	CD2
N°15	CD7	CD4	CD3	CD8
N°16	CD34	CD5	CD3	CD1a
N°17	CD57	TCRab	CD3	TCRgd

Annexe 2 : Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Signes cliniques					
Hémorragies	Aucune	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, impossibilité de manger des solides	Ulcère, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées, vomissements	aucun	nausées	Vomissements transitoires	Vomissements requérant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhées	aucune	Passagères : < 2 jours	Tolérables > 2 jours	Intolérables requérant un traitement	Déshydratation/diarrhées hémorragiques
constipation	aucune	minime	modérée	Sub occlusion	occlusion
Rythme cardiaque	Pas de modification	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant un traitement	Tachycardie ventriculaire
Fonction cardiaque	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
Neuropathie périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	paralyse
Toxicité cutanée	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
Chute des cheveux	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
Signes infectieux	aucun	Infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension

Classification OMS des toxicités de la chimiothérapie					
	Grade 0	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Biologie					
Hémoglobine (g /l)	>110	95-109	80-94	65-79	<65
Leucocytes (10⁹/l)	>4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1
Granulocytes (10⁹/l)	>2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<5.0
Plaquettes (10⁹/l)	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Bilirubine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N

Annexe 3 : Liste des patients : caractéristiques cliniques, biologiques et évolutives.

N°	NOM/ PRENOM	Age	sexe	ECOG	GB/mm ³	Pla/g/mm ³	Hb g/dl	Blastes sg%
1	B B H	19	F	1	21 100	52 000	4.5	50%
2	T N	18	F	0	900	165 000	11.1	19%
3	H L	28	F	2	115 000	84 000	11.8	88%
4	B Y	29	M	0	15 900	46 000	10.7	59%
5	Z H	45	M	3	13 000	401 000	8.4	0
6	B T	27	M	1	4400	27 000	4.7	77%
7	T R	33	M	0	8 000	117 000	11.8	65%
8	L D	35	M	1	3340	176 000	8.2	20%
9	B S	17	M	1	3900	129 000	10.9	40%
10	G M	22	M	3	153 950	47 000	8.5	84%
11	S M	35	M	0	1590	19 000	9.7	6%
12	B O	20	M	2	10 830	6 000	9.6	100%
13	M A	19	M	2	5390	900 000	5.6	17%
14	S M	20	M	1	169 000	37 000	12	60%
15	A A	26	F	1	289 600	6 000	6.6	100%
16	Z F	30	F	1	25 930	121 000	8.8	49%
17	A L	16	F	1	1410	104 000	7.6	8%
18	B F Z	20	F	1	6020	301 000	7.1	pauvre
19	D A	22	F	0	259 540	125 000	11.4	91%
20	F S K	18	M	1	5500	54 000	8.1	31%
21	F H	23	M	1	10 210	60 000	9.9	29%
22	H A	19	M	1	117 060	44 000	10.5	85%
23	B M	41	M	0	5 000	25 000	7.4	17%
24	A S	17	M	1	145 990	49 000	9	82%
25	R K	39	M	3	61 050	3 000	8.8	100%
26	B M	35	M	1	1 380	202 000	12.8	4%
27	K A	18	M	1	10 900	63 000	9.6	38%
28	F B	33	M	1	14 590	84 000	6.2	49%
29	O N E	23	M	1	258 000	63 000	6.5	92%
30	K Y	16	M	2	481 980	25 000	8	91%
31	M R	16	M	3	55 890	10 000	8	93%
32	B R	44	M	2	131 810	195 000	15.2	60%
33	A M	42	M	2	68 380	89 000	7.8	96%
34	B S	29	M	1	588 910	26 000	8	85%
35	B Z	27	F	2	5710	59 000	6.4	75%
36	M N	22	F	1	940	31 000	10.2	85%
37	A D R	39	F	3	11 120	18 000	8.2	67%
38	B R	33	F	0	10 000	290 000	8.5	35%
39	G S	17	F	2	900	10 000	6	67%
40	B A	31	F	1	567 660	26 000	6.2	100%

Blastes MO	CCC	CMF	cytogénétique	LCR	Préphase	Evaluation ctc sensibilité	Induction
99%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	27/06/2013	corticosenbilité	07/07/2013
75%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	11/08/2013	corticorésistance	18/08/2013
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	31/10/2013	corticorésistance	10/11/2013
75%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	31/03/2013	corticorésistance	10/04/2013
72%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	blastique	11/04/2013	corticorésistance	21/04/2013
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	09/05/2013	corticosenbilité	19/05/2013
98%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	12/05/2013	corticosenbilité	21/05/2013
48%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	11/06/2013	corticorésistance	23/06/2013
95%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	26/06/2013	corticorésistance	07/07/2013
92%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	24/07/2013	corticorésistance	04/08/2013
23%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	nf obésité	19/09/2013	corticosenbilité	26/09/2013
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	31/10/2013	corticosenbilité	10/11/2013
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	03/12/2013	corticorésistance	10/12/2013
95%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	26/12/2013	corticorésistance	05/01/2014
95%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	30/01/2014	corticosenbilité	10/02/2014
66%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	15/04/2014	corticorésistance	24/04/2014
47%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	11/05/2014	corticorésistance	18/05/2014
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	08/09/2014	corticosenbilité	15/09/2014
85%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	21/12/2014	corticorésistance	30/12/2014
86%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	08/01/2014	corticorésistance	19/01/2014
97%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	12/01/2014	corticorésistance	20/01/2014
98%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	09/02/2014	corticorésistance	17/02/2014
88%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	21/04/2014	corticosenbilité	01/05/2014
93%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	11/05/2014	corticorésistance	22/05/2014
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	06/07/2014	corticosenbilité	13/07/2014
41%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	03/08/2014	corticorésistance	10/08/2014
98%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	18/08/2014	corticosenbilité	02/09/2014
84%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	03/09/2014	corticosenbilité	11/09/2014
93%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	19/11/2014	corticorésistance	27/11/2014
92%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	02/03/2015	corticorésistance	09/03/2015
85%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	11/03/2015	corticosenbilité	19/03/2015
59%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	19/03/2015	corticorésistance	25/03/2015
99%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	31/03/2015	corticorésistance	06/04/2015
89%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	16/04/2015	corticorésistance	22/04/2015
96%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	16/04/2015	corticosenbilité	23/04/2015
97%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	28/04/2015	corticosenbilité	05/05/2015
68%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	08/07/2015	corticosenbilité	15/07/2015
79%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	07/07/2015	corticorésistance	15/07/2015
73%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	08/09/2015	corticosenbilité	16/09/2015

Evaluation CT sens	Evaluation	Rechute	statut	SG %	SSE %
chimiosensibilité	RC	non	vivante	57	57
chimiorésistance	RC	oui	vivante	28	28
chimiorésistance	RC	oui	décédé	14	4
chimiorésistance	RC	non	vivant	60	60
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	RC	non	vivant	59	59
chimiorésistance	exclu	non	vivant	1	1
chimiorésistance	RC	non	vivant	58	58
chimiorésistance	RC	oui	vivant	37	37
chimiosensibilité	échec	non	vivant	2	2
chimiosensibilité	RC	oui	décédé	16	15
chimiorésistance	RC	oui	vivant	3	2
chimiorésistance	échec	non	vivant	2	2
chimiorésistance	RC	non	vivant	51	51
chimiosensibilité	RC	non	vivant	50	50
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	2	2
chimiorésistance	RC	non	vivant	47	47
chimiorésistance	RC	non	vivant	43	43
chimiorésistance	échec	non	vivant	3	3
chimiorésistance	RC	non	décédé	11	11
chimiorésistance	RC	non	vivant	51	51
chimiorésistance	RC	non	vivant	50	50
chimiorésistance	RC	non	vivant	47	47
chimiorésistance	RC	non	vivant	47	47
chimiosensibilité	RC	oui	décédé	10	9
chimiosensibilité	échec	non	vivant	44	44
chimiosensibilité	RC	non	vivant	43	43
chimiosensibilité	RC	oui	décédé	16	11
chimiorésistance	RC	oui	décédé	9	6
chimiosensibilité	RC	oui	décédé	8	4
chimiorésistance	RC	non	vivant	36	36
chimiorésistance	échec	oui	décédé	16	7
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	0,7
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	RC	non	vivant	35	35
chimiosensibilité	RC	non	vivant	35	35
non évaluable: DCD	DCD	non	décédé	0	0
chimiorésistance	RC	oui	décédé	33	23
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1

N°	NOM/PRENOM	Age	sexe	ECOG	GB/mm ³	Pla _q /mm ³	Hb g/dl	Blastes sg %
41	Z F	31	F	1	193 900	57 000	12.4	65%
42	C A	17	M	2	3280	38 000	10.9	frottis pauvre
43	D M	28	M	0	69 650	47 000	9.5	86%
44	Y H	37	M	3	640	99 000	3.6	frottis pauvre
45	A T	34	M	0	23 020	134 000	12.9	72%
46	O H	30	M	0	131 760	36 000	10.5	84%
47	B O	16	M	3	275 540	8 000	10.7	89%
48	S C	44	M	2	7050	58 000	7.3	7%
49	H A	31	F	1	88 230	17 000	7.8	90%
50	M F	28	F	1	4300	47 000	8.6	58%
51	C L F	31	F	1	7470	46 000	5.4	47%
52	B H	39	F	1	2300	222 000	5.9	5%
53	N M	18	F	2	3310	64 000	9.9	9%
54	S A	18	M	1	15 230	36 000	10.4	74%
55	A L	31	M	0	31 910	95 000	14	45%
56	M M A	26	M	1	17 500	241 000	7.9	17%
57	A Y	36	M	1	35 110	241 000	11.9	85%
58	S M	24	M	2	245 000	10 000	13.4	52%
59	B D	35	M	1	10 340	17 000	14.4	29%
60	B F Z	24	F	1	2500	38 000	9.5	frottis pauvre
61	O F Z	24	F	1	7100	47 000	8.2	frottis pauvre
62	B H	32	F	1	770	287 000	8	frottis pauvre
63	E F	49	F	3	3240	67 000	7.8	frottis pauvre
64	B T Y	30	F	1	30 870	13 000	7.5	frottis pauvre
65	C A	41	F	3	19 680	65 000	9	44%
66	B H	24	M	2	2 160	33 000	6.6	73%
67	M K	32	M	2	2080	25 000	7.9	0
68	B B H	35	M	0	20 630	100 000	12.7	52%
69	G M	24	M	3	182 820	19 000	8.8	100%
70	S A	18	M	2	114 050	64 000	5.1	64%
71	M Y	20	M	1	152 110	30 000	11.7	83%
72	O M	27	M	0	12 900	4 000	13.4	10%
73	C A	32	M	2	34 540	234 000	15.2	55%
74	G Z	27	M	1	6960	474 000	16.3	5%
75	L A	26	M	1	9900	8 000	8.1	57%
76	K T	24	M	1	2670	68 000	5.2	25%

Blastes MO	CCC	CMF	cytogénétique	LCR	Préphase	Evaluation ctc sensibilité	Induction
83%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	21/09/2015	corticorésistance	28/09/2015
53%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	24/09/2015	corticorésistance	04/10/2015
66%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	07/08/2015	corticosenibilité	23/08/2015
86%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	20/09/2015	corticorésistance	27/09/2015
63%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	03/01/2016	corticosenibilité	11/01/2016
68%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	14/10/2015	corticosenibilité	25/10/2015
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	14/10/2015	corticosenibilité	25/10/2015
90%	défaut technique	B	BCR ABL négatif	acellulaire	26/10/2015	corticorésistance	08/11/2015
42%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	31/12/2015	corticosenibilité	10/01/2016
100%	défaut technique	B	BCR ABL négatif	acellulaire	07/02/2016	corticosenibilité	15/02/2016
79%	défaut technique	B	BCR ABL négatif	acellulaire	18/05/2016	corticorésistance	27/05/2016
70%	défaut technique	B	BCR ABL négatif	acellulaire	16/06/2016	corticosenibilité	23/06/2016
87%	défaut technique	T	BCR ABL négatif	acellulaire	15/09/2016	corticosenibilité	22/09/2016
94%	défaut technique	T	BCR ABL négatif	acellulaire	11/09/2016	corticosenibilité	20/09/2016
76%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	21/03/2016	corticosenibilité	30/03/2016
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	10/04/2016	corticosenibilité	21/04/2016
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	05/05/2016	corticosenibilité	12/05/2016
81%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	blastique	14/08/2016	corticorésistance	25/08/2016
92%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	31/08/2016	corticorésistance	04/09/2016
75%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	05/10/2016	corticosenibilité	18/10/2016
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	30/03/2017	corticosenibilité	06/04/2017
MO pauvre	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	12/06/2017	corticorésistance	29/06/2017
73%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	11/09/2017	corticosenibilité	18/09/2017
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	20/09/2017	corticorésistance	26/09/2017
92%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	blastique	26/09/2017	corticosenibilité	03/10/2017
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	30/11/2017	corticorésistance	07/12/2017
100%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	12/01/2017	corticosenibilité	20/01/2017
54%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	15/02/2017	corticosenibilité	22/02/2017
76%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	23/02/2017	corticosenibilité	02/03/2017
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	14/03/2017	corticorésistance	19/03/2017
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	22/03/2017	corticorésistance	31/03/2017
100%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	19/04/2017	corticorésistance	30/04/2017
81%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	25/07/2017	corticosenibilité	01/08/2017
60%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	17/08/2017	corticorésistance	24/08/2017
75%	MPO neg	T	BCR ABL négatif	acellulaire	16/10/2017	corticorésistance	30/10/2017
82%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	18/10/2017	corticosenibilité	29/10/2017
91%	MPO neg	B	BCR ABL négatif	acellulaire	20/11/2017	corticosenibilité	27/11/2017

Evaluation CT sens	Evaluation	Rechute	statut	SG %	SSE %
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	2	2
chimiorésistance	RC	oui	vivant	2	2
chimiorésistance	RC	oui	décédé	14	10
chimiorésistance	RC	non	vivant	29	29
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	RC	non	vivant	29	29
chimiosensibilité	RC	non	vivant	27	27
chimiorésistance	RC	oui	décédé	27	22
chimiorésistance	RC	non	vivant	22	22
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	RC	non	vivant	18	18
chimiosensibilité	RC	oui	décédé	14	9
chimiorésistance	RC	non	vivant	23	23
chimiorésistance	RC	non	vivant	23	23
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	RC	oui	décédé	19	13
chimiosensibilité	exclu	non	vivant	1	1
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiosensibilité	RC	non	vivant	10	10
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	RC	non	vivant	6	6
chimiosensibilité	RC	non	vivant	6	6
chimiorésistance	RC	non	vivant	5	5
chimiorésistance	RC	non	vivant	14	14
chimiosensibilité	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	RC	non	vivant	12	12
chimiorésistance	RC	non	vivant	12	12
chimiorésistance	RC	non	vivant	11	11
chimiosensibilité	RC	non	vivant	8	8
chimiorésistance	DCD	non	décédé	1	1
chimiorésistance	RC	non	vivant	5	5
chimiorésistance	RC	non	vivant	5	5
chimiorésistance	RC	non	vivant	5	5