

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2007

N°150

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Hématologie Clinique

par

***Nicolas Blin***

né le 28/07/1976 à Nantes

---

Présentée et soutenue publiquement le 6 Novembre 2007

---

Valeur pronostique de l'étude cytogénétique  
dans une population de patients atteints de leucémie aiguë  
myéloblastique et âgés de 60 ans et plus au diagnostic :  
identification de sous-groupes tirant bénéfice d'une  
chimiothérapie intensive

---

Président : Monsieur le Professeur Harousseau

Membres : Monsieur le Professeur Harousseau

Monsieur le Professeur Avet-Loiseau (Directeur de thèse)

Monsieur le Professeur Moreau

Monsieur le Docteur Mohty

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>- 1 -</b>
<b>GENERALITES ET PROBLEMATIQUE</b>	<b>- 6 -</b>
<b>I) GENERALITES</b>	<b>- 7 -</b>
A) DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES	- 7 -
B) CLASSIFICATION DES LAM	- 7 -
C) EPIDEMIOLOGIE	- 8 -
D) IMPACT DE LA CYTOGENETIQUE DANS LA LAM	- 9 -
1) Caractéristiques générales de la cytogénétique	- 10 -
a) Caryotypes normaux	- 10 -
b) Anomalies primaires	- 10 -
c) Anomalies secondaires	- 11 -
2) Valeur pronostique de la cytogénétique	- 11 -
a) Anomalies de bon pronostic	- 12 -
b) Anomalies de pronostic intermédiaire	- 12 -
c) Anomalies de mauvais pronostic	- 13 -
E) GRANDS PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA LAM	- 13 -
1) Evolution des stratégies d'induction	- 14 -
2) Stratégies de consolidation de la réponse	- 14 -
<b>II) PROBLEMATIQUE DE LA LAM DU SUJET AGE</b>	<b>- 15 -</b>
A) DEFINITION D'UN SUJET AGE DANS UN CONTEXTE DE LAM	- 16 -
B) PARTICULARITES DE LA LAM DU SUJET AGE	- 16 -
1) Facteurs liés à l'hôte	- 17 -
2) Facteurs biologiques	- 17 -
3) Stratégie thérapeutique	- 18 -
a) Place du traitement palliatif	- 18 -
b) Intensité du traitement	- 19 -
c) Facteurs de croissance hématopoïétiques	- 19 -
<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE</b>	<b>- 21 -</b>
<b>PATIENTS, MATERIELS ET METHODES</b>	<b>- 23 -</b>
<b>I) PATIENTS</b>	<b>- 24 -</b>
<b>II) ETUDE CYTOGENETIQUE</b>	<b>- 25 -</b>
<b>III) TRAITEMENT</b>	<b>- 26 -</b>
<b>IV) CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT</b>	<b>- 28 -</b>
<b>V) ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>- 28 -</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>- 31 -</b>
<b>I) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS</b>	<b>- 32 -</b>
<b>II) ANOMALIES CYTOGENETIQUES</b>	<b>- 34 -</b>
A) FREQUENCE DES DIFFERENTES ANOMALIES	- 34 -

B) REPARTITION DES DIFFERENTES ANOMALIES	- 36 -
1) Répartition selon l'âge	- 36 -
2) Répartition selon les paramètres cliniques et biologiques	- 38 -
3) Répartition selon la classification FAB	- 38 -
4) Corrélations entre caractéristiques clinico-biologiques et cytogénétique	- 40 -
<b>III) TAUX DE REPONSE ET DE RECHUTE SELON LA CYTOGENETIQUE</b>	<b>- 42 -</b>
A) REPONSE AU TRAITEMENT D'INDUCTION	- 42 -
B) TAUX DE RECHUTE	- 42 -
<b>IV) DONNEES DE SURVIE SELON LE GROUPE CYTOGENETIQUE</b>	<b>- 44 -</b>
A) ENSEMBLE DE LA POPULATION	- 44 -
B) IMPACT DES ANOMALIES DES CHROMOSOMES 5 ET 7	- 46 -
C) IMPACT DE LA TRISOMIE 8 ET DES REARRANGEMENTS MLL	- 48 -
D) VALEUR PRONOSTIQUE DES CARYOTYPES COMPLEXES	- 51 -
E) STRATIFICATION DU RISQUE PAR LA CYTOGENETIQUE	- 52 -
<b>V) ANALYSE MULTIVARIEE</b>	<b>- 56 -</b>
<b>VI) SOUS-GROUPES TIRANT BENEFICE D'UNE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION</b>	<b>- 60 -</b>
A) PATIENTS NON TRAITES	- 60 -
B) COMPARAISON AU SEIN DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	- 62 -
C) COMPARAISON PAR GROUPES D'AGE	- 63 -
D) COMPARAISON PAR GROUPES DE RISQUE CYTOGENETIQUE	- 65 -
1) Groupe de risque favorable	- 65 -
2) Groupe de risque intermédiaire	- 66 -
3) Groupe de risque défavorable	- 68 -
<b>DISCUSSION</b>	<b>- 71 -</b>
<b>I) CORRELATIONS ENTRE PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES ET CYTOGENETIQUE</b>	<b>- 73 -</b>
A) AGE	- 73 -
B) SEXE	- 74 -
C) PRESENTATION CLINIQUE	- 74 -
D) PARAMETRES BIOLOGIQUES	- 75 -
<b>II) VALEUR PRONOSTIQUE DES DIFFERENTES ANOMALIES CYTOGENETIQUES</b>	<b>- 76 -</b>
A) TAUX DE REPONSE ET DE SURVIE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	- 77 -
1) Taux de réponse	- 77 -
2) Données de survie	- 78 -
3) Groupes de risque cytogénétique	- 78 -
B) GROUPE CYTOGENETIQUE FAVORABLE	- 79 -
C) GROUPE CYTOGENETIQUE INTERMEDIAIRE	- 80 -
D) GROUPE CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	- 81 -
<b>III) VALEUR PRONOSTIQUE DES DONNEES NON CYTOGENETIQUES</b>	<b>- 83 -</b>
<b>IV) SOUS-GROUPES TIRANT BENEFICE D'UNE CHIMIOOTHERAPIE D'INDUCTION</b>	<b>- 84 -</b>
A) CATEGORIES TIRANT BENEFICE D'UNE INDUCTION	- 85 -
1) Groupe favorable	- 85 -
2) Groupe de 60 à 65 ans à cytogénétique intermédiaire	- 86 -
3) Groupe de 65 à 70 ans à cytogénétique intermédiaire	- 87 -
4) Groupe de 60 à 65 ans à cytogénétique défavorable et GB<30G/L	- 87 -
B) CATEGORIES NE TIRANT PAS BENEFICE D'UNE INDUCTION	- 88 -
<b>CONCLUSION</b>	<b>- 91 -</b>
<b>ANNEXE A</b>	<b>- 93 -</b>

<b>ANNEXE B</b>	<b>- 94 -</b>
<b>ANNEXE C</b>	<b>- 95 -</b>
<b>ANNEXE D</b>	<b>- 96 -</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>- 97 -</b>

## TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Evolution de l'incidence des leucémies aiguës myéloblastiques en fonction de l'âge</i>	- 9 -
<i>Figure 2 : Evolution des courbes de survie de la LAM au cours du temps</i>	- 15 -
<i>Figure 3 : Courbes de survie globale de l'ensemble de la population</i>	- 46 -
<i>Figure 4 : Valeur pronostique des anomalies des chromosomes 5 et 7</i>	- 48 -
<i>Figure 5 : Impact pronostique du caryotype complexe associé aux -5/del(5q) et -7/del(7q)</i>	- 48 -
<i>Figure 6 : Survie globale des trisomies 8 selon leur caractère isolé ou associé à d'autres anomalies</i>	- 51 -
<i>Figure 7 : Survie globale des caryotypes complexes et très complexes</i>	- 52 -
<i>Figure 8 : Données de survie selon le groupe de risque cytogénétique.</i>	- 55 -
<i>Figure 9 : Incidence cumulative des rechutes par groupe cytogénétique</i>	- 55 -
<i>Figure 10 : Survie globale selon les principales anomalies cytogénétiques</i>	- 56 -
<i>Figure 11 : Identification d'un âge seuil séparant 2 groupes ayant des profils de survie différents</i>	- 58 -
<i>Figure 12 : Survie globale selon le caractère de novo ou secondaire de la LAM</i>	- 59 -
<i>Figure 13 : Survie globale selon l'âge et la leucocytose au diagnostic</i>	- 59 -
<i>Figure 14 : Survie globale selon le nombre de lignées dysplasiques, l'âge et la cytogénétique</i>	- 60 -
<i>Figure 15 : Comparaison de la survie globale de l'ensemble de la population traitée/non traitée</i>	- 62 -
<i>Figure 16 : Survie globale des patients traités/non traités selon la période de traitement</i>	- 63 -
<i>Figure 17 : Comparaison de la survie globale des patients de 60 à 65 ans traités/non traités</i>	- 64 -
<i>Figure 18 : Survie globale des patients de 65 à 70 ans traités/non traités</i>	- 64 -
<i>Figure 19 : Survie globale des patients de 70 à 75 ans traités/non traités</i>	- 65 -
<i>Figure 20 : Survie globale des patients de risque intermédiaire traités/non traités</i>	- 66 -
<i>Figure 21 : Survie globale selon l'âge des patients de risque intermédiaire traités/non traités</i>	- 67 -
<i>Figure 22 : Survie globale des patients de 70 à 75 ans et de risque intermédiaire traités/non traités</i>	- 67 -
<i>Figure 23 : Survie globale des patients de risque défavorable traités/non traités</i>	- 68 -
<i>Figure 24 : Survie globale des patients de risque défavorable non complexe traités/non traités</i>	- 69 -
<i>Figure 25 : Survie globale des patients de 60 à 65 ans et de risque défavorable traités/non traités</i>	- 70 -

---

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau I : Caractéristiques cliniques des 376 patients inclus dans l'étude</i>	- 32 -
<i>Tableau II : Caractéristiques biologiques des 376 patients inclus dans l'étude</i>	- 33 -
<i>Tableau III : Apport de la FISH dans le diagnostic des -5/del(5q), -7/del(7q) et des réarrangements MLL</i>	- 34 -
<i>Tableau IV : Fréquence et caractéristiques des différents sous-groupes cytogénétiques</i>	- 35 -
<i>Tableau V : Caractéristiques du groupe des anomalies rares</i>	- 36 -
<i>Tableau VI : Répartition des différentes anomalies selon l'âge</i>	- 37 -
<i>Tableau VII : Répartition des différentes anomalies selon les principaux critères cliniques et biologiques</i>	- 39 -
<i>Tableau VIII : Répartition des différentes anomalies selon la classification FAB</i>	- 40 -
<i>Tableau IX : Corrélations entre caractéristiques clinico-biologiques et cytogénétique</i>	- 41 -
<i>Tableau X : Réponse au traitement d'induction et taux de rechute selon la cytogénétique</i>	- 43 -
<i>Tableau XI : Survie sans maladie et survie globale à 3 ans selon les différents groupes cytogénétiques</i>	- 45 -
<i>Tableau XII : Impact des anomalies surajoutées aux -5/del(5q) et aux -7/del(7q)</i>	- 47 -
<i>Tableau XIII : Impact des réarrangements MLL et des trisomies 8</i>	- 50 -
<i>Tableau XIV : Paramètres de réponse et de survie associés aux différentes t(11q23)</i>	- 50 -
<i>Tableau XV : Comparaison des taux de RC et de survie entre caryotype complexe et très complexe</i>	- 52 -
<i>Tableau XVI : Identification des groupes de risque cytogénétique</i>	- 54 -
<i>Tableau XVII : Paramètres de réponse et de survie par groupe de risque cytogénétique</i>	- 55 -
<i>Tableau XVIII : Paramètres cliniques et biologiques pronostiques</i>	- 57 -
<i>Tableau XIX : Caractéristiques cliniques des patients n'ayant pas reçu d'induction</i>	- 61 -
<i>Tableau XX : Taux de réponse et de survie des 4 sous-groupes tirant bénéfice d'une induction</i>	- 70 -
<i>Tableau XXI : Proportion des -5/del(5q) et des -7/del(7q) dans le groupe cytogénétique défavorable</i>	- 89 -

# INTRODUCTION

---

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une affection tumorale maligne touchant la moelle osseuse et représente à travers le monde une des hémopathies malignes les plus fréquentes avec les néoplasies B matures.

Elle survient principalement chez l'adulte et son incidence augmente progressivement avec l'âge. L'âge médian au diagnostic dans les principales études épidémiologiques est aux alentours de 65 ans, si bien que plus de 50% des patients ont plus de 60 ans au diagnostic.

Même si l'ensemble des LAM partage des caractéristiques cliniques et biologiques communes, dominées par une accumulation de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres tissus, la grande variabilité de la réponse à une chimiothérapie d'induction atteste de l'extrême hétérogénéité de cette affection.

La grande diversité des résultats à long terme obtenus dans le traitement des LAM a conduit à identifier des facteurs pronostiques ayant permis la stratification des malades en différents groupes de risque et l'adaptation du traitement à la probabilité de rechute et de survie à long terme.

Parmi ces facteurs pronostiques figure l'âge, le pronostic global des patients de plus de 60 ans atteints de LAM restant très mauvais avec moins de 15% des patients en vie à 5 ans. Ces résultats médiocres sont liés à des facteurs cliniques (moins bon état général, comorbidités plus nombreuses, tolérance limitée à une chimiothérapie intensive et aux complications infectieuses de l'aplasie, toxicité des procédures de greffe de moelle) et biologiques (myélodysplasie préexistante, chimiorésistance induite par une fréquente expression du gène « multiple drug resistance », excès d'anomalies cytogénétiques défavorables).

Les anomalies cytogénétiques clonales constatées au diagnostic dans les blastes leucémiques constituent un autre facteur pronostique majeur permettant de prédire la réponse au traitement, la durée de la rémission et la survie globale. La valeur pronostique de ces anomalies a principalement été évaluée chez des patients de moins de 60 ans et 3 groupes pronostiques ont été identifiés par comparaison aux caryotypes normaux : favorable (meilleure survie que les caryotypes normaux), intermédiaire (survie identique) et défavorable (survie inférieure).

Malgré le pronostic globalement très mauvais des LAM du sujet âgé du fait de l'association d'un âge élevé et d'un excès d'anomalies cytogénétiques défavorables par rapport à une population plus jeune, il est possible d'identifier un petit nombre de patients survivants à long terme après une chimiothérapie standard. L'identification de ce groupe de



patients au sein de la population âgé est d'une grande importance car elle pourrait permettre de mieux cibler les malades qui tirent bénéfice d'une chimiothérapie intensive. Parallèlement, les patients n'appartenant pas à ce groupe pourraient être proposés d'emblée à des essais cliniques évaluant de nouvelles approches thérapeutiques plutôt que de les soumettre à un traitement toxique dont ils ne tireront aucun avantage en terme de survie ni de qualité de vie.

A la lumière de l'ensemble de ces résultats et des connaissances cliniques, biologiques, pronostiques et thérapeutiques acquises dans le domaine de la LAM du sujet âgé, nous proposons de vérifier sur une série monocentrique de sujets âgés traités de façon homogène la pertinence de l'impact pronostique de la cytogénétique antérieurement validé chez des patients de moins de 60 ans avant de comparer, par sous-groupes pronostiques identiques la survie à long terme des patients traités par chimiothérapie intensive et de ceux n'ayant reçu qu'un traitement symptomatique. Les sous-groupes dont la survie globale est significativement supérieure chez les patients traités représentent donc la population tirant bénéfice d'un traitement intensif et dans laquelle il est légitime de continuer à proposer ce type de thérapeutique. Au contraire, les patients dont la survie n'est pas significativement améliorée par une chimiothérapie d'induction standard pourraient être davantage orientés vers des essais cliniques de phase I-II évaluant des thérapeutiques ayant un mode d'action différent et possiblement moins toxiques que le traitement conventionnel.

Cette thèse se divise en cinq parties :

# une première partie est consacrée aux généralités sur la LAM du sujet âgé et à l'analyse de la problématique.

Nous aborderons tout d'abord quelques données générales sur la définition, les critères diagnostiques, l'épidémiologie et les aspects biologiques qui constituent le rationnel de l'actuelle classification OMS des LAM.

Nous exposerons ensuite les principales études multicentriques qui, depuis 20 ans, ont permis d'établir de façon formelle l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques clonales sur la réponse au traitement d'induction et la survie à long terme. Nous préciserons les anomalies dont la valeur pronostique est bien validée mais aussi celles pour lesquelles les données sont plus contradictoires. Nous insisterons plus particulièrement sur les rares études s'étant intéressé à la valeur pronostique de la cytogénétique exclusivement chez des patients âgés de plus de 60 ans et tous traités dans des essais cliniques comprenant une chimiothérapie d'induction à dose standard.

Nous présenterons enfin les particularités de la LAM du sujet âgé par rapport à la LAM du sujet jeune. Nous considérerons les aspects liés à l'hôte et les spécificités biologiques avant de préciser les stratégies thérapeutiques chez le sujet âgé à travers les principales études prospectives. Nous finirons par les différentes pistes actuellement explorées pour améliorer le pronostic global de cette hémopathie dans les tranches d'âge supérieures.

# une seconde partie porte sur les objectifs de l'étude.

Nous y préciserons notre population d'étude ainsi que notre démarche qui vise à identifier des sous-groupes cytogénétiques pronostiques distincts en terme d'obtention d'une rémission complète, de survie sans maladie et de survie globale à 3 ans. Nous vérifierons la pertinence de ces sous-groupes sur des courbes de survie globale puis confronterons pour chaque groupe préalablement identifié la survie des patients traités et non traités par chimiothérapie intensive.

# une troisième partie s'intéresse à la description des patients, matériels et méthodes.

Nous y décrirons l'ensemble des patients, les modalités de l'étude cytogénétique, les traitements reçus, les critères de réponse utilisés et l'analyse statistique réalisée.

# une quatrième partie concerne les résultats.

Elle comprendra tout d'abord une partie descriptive définissant les caractéristiques des patients, recensant les différentes anomalies cytogénétiques constatées et établissant la réponse au traitement d'induction ainsi que la survie à long terme par anomalie cytogénétique.

Les patients seront ensuite stratifiés en sous-groupes de risque homogènes basés sur l'analyse cytogénétique au diagnostic. La valeur pronostique de chaque sous-groupe sera ensuite contrôlée sur des courbes de survie en associant chaque groupe cytogénétique aux autres facteurs pronostiques identifiés en analyse multivariée.

Enfin, l'apport du traitement d'induction sur la survie globale sera défini pour chaque groupe pronostique préalablement identifié en comparant la survie des patients traités et des patients non traités. La validité des sous-groupes cytogénétiques identifiés sera contrôlée sur des courbes de survie et les sous-catégories de patients seront affinées par âge et par période de traitement.

# une cinquième partie aborde la discussion des résultats.

Nous discuterons d'abord les caractéristiques des patients et le traitement reçu avec ceux des principales études prospectives rapportées dans la littérature. Nous comparerons également aux données antérieurement décrites les principales associations que nous aurons identifiées entre les paramètres clinico-biologiques et la cytogénétique.

Nous analyserons ensuite la valeur pronostique des anomalies cytogénétiques prises indépendamment puis groupées en sous-catégories et les confronterons aux sous-groupes pronostiques validés dans les grandes études prospectives. Nous commenterons aussi l'impact de la période de traitement des patients sur cette valeur pronostique.

Nous terminerons la discussion en abordant le bénéfice tiré de la chimiothérapie intensive par chaque sous-groupe. Ces considérations seront intégrées aux stratégies actuelles de prise en charge de la LAM du sujet âgé et l'adaptation du traitement aux différents groupes de risque sera rediscutée, en essayant de cibler les patients les plus à même de tirer bénéfice d'un traitement conventionnel et ceux qu'il serait préférable d'orienter vers d'autres thérapeutiques.

# **GENERALITES ET PROBLEMATIQUE**

---

## I) GENERALITES

### A) DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES

La leucémie aiguë myéloblastique (ou myéloïde) est définie par une expansion clonale de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres tissus.

Selon l'actuelle classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes, le diagnostic positif est posé par la mise en évidence sur le myélogramme, la biopsie ostéo-médullaire ou l'hémogramme d'un pourcentage de myéloblastes  $\geq 20\%$  (Brunning, Vardiman et al. 2001). Le seuil retenu par la précédente classification FAB (French-American-British) était de 30% mais plusieurs études ont démontré une survie à long terme identique pour les patients ayant entre 20 et 30% de blastes et ceux en ayant plus de 30% au diagnostic (Estey, Pierce et al. 1993 ; Estey, Thall et al. 1997 ; Greenberg, Cox et al. 1997).

Dans certaines circonstances, le diagnostic de LAM peut être posé devant un pourcentage de blastes inférieur à 20%, notamment lorsque l'analyse cytogénétique retrouve des anomalies clonales telles qu'une  $t(8;21)(q22;q22)$  ou une  $inv(16)(p13;q22)$ . Il est par ailleurs probable que ces critères soient de nouveau amenés à évoluer avec l'élargissement des connaissances dans la biologie des leucémies aiguës.

### B) CLASSIFICATION DES LAM

La classification de l'OMS des leucémies aiguës s'appuie sur des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques dans l'objectif de définir des entités homogènes en corrélation avec leur comportement clinique. Le caractère myéloïde repose sur des données cytologiques (corps d'Auer), cytochimiques (activité myéloperoxydase) et phénotypiques (expression du CD13, CD33, CD15 et CD117). Elle comprend quatre catégories majeures (voir annexe A) :

- 1) LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes.
- 2) LAM avec dysplasie multilignée.
- 3) LAM secondaire, induite par un traitement anti-néoplasique.
- 4) LAM autre, non caractérisée.

Cette dernière catégorie de LAM représente l'ensemble des cas qui ne remplissent pas les conditions pour être incorporés dans un des trois autres sous-groupes. La sous-classification des LAM appartenant à cette catégorie est basée sur l'aspect morphologique, les caractéristiques immunochimiques et le degré de maturation des blastes leucémiques.

Même si des modifications significatives y ont été apportées (Bennett, Catovsky et al. 1985 ; Cheson, Cassileth et al. 1990), c'est dans ce sous-groupe des LAM non caractérisées que l'on retrouve l'ensemble des formes morphologiques décrites par l'ancienne classification FAB comprenant LAM0 (à différenciation minimale), LAM1 (sans maturation granuleuse), LAM2 (avec maturation granuleuse), LAM3 (promyélocytaire), LAM4 (myélomonocytaire), LAM5 (monoblastique), LAM6 (érythroïde) et LAM7 (mégacaryoblastique). Pour des raisons pratiques, cette classification est toujours largement utilisée dans la plupart des publications et c'est également celle que nous avons utilisée dans notre étude.

### **C) EPIDEMIOLOGIE**

L'incidence globale des leucémies aiguës est d'environ 3,4 nouveaux cas pour 100000 habitants et par an avec 75% des cas chez l'adulte qui sont des LAM.

Cette incidence augmente progressivement avec l'âge, passant de 1,2/100000 avant 30 ans à 16,3/100000 à 65 ans et 30/100000 au-delà de 80 ans (voir Figure 1). Selon le dernier rapport du programme américain de surveillance épidémiologique (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2004), l'âge médian au diagnostic se situe aux alentours de 65 ans, si bien que plus de 50% des patients ont plus de 60 ans au diagnostic (Xie, Davies et al. 2003 ; Brincker 1985 ; Cartwright, Staines et al. 1992). De plus, du fait de la tendance au vieillissement de la population dans les pays industrialisés, la proportion de patients atteints de LAM âgés de plus de 60 ans va être amenée à augmenter, de même que le nombre total de cas. En tablant sur une stabilité de cette incidence, un programme épidémiologique anglo-saxon (UK Leukaemia Research Fund) évalue à 20% l'augmentation du nombre de LAM à l'horizon 2030, liée principalement à une augmentation de 38% dans la tranche d'âge 60-74 ans (Johnson and Liu Yin 1993). Cette affection représente ainsi un problème croissant de santé publique dans la population âgée.

Le nombre estimé de nouveaux cas de LAM en 2004 est ainsi de 11900 aux Etats-Unis et de 2500 en France où elle représente 1,2% de la mortalité par cancer. Le sex-ratio H/F est de 1:1 et il n'existe pas facteur ethnique connu. Les facteurs étiologiques identifiés sont certains virus, les rayonnements ionisants, la chimiothérapie cytotoxique, le benzène et l'exposition tabagique (risque relatif=2). Cependant, malgré ces associations bien établies,

seulement 1 à 2% des LAM peuvent être attribués à ces agents toxiques (Sandler and Ross 1997).

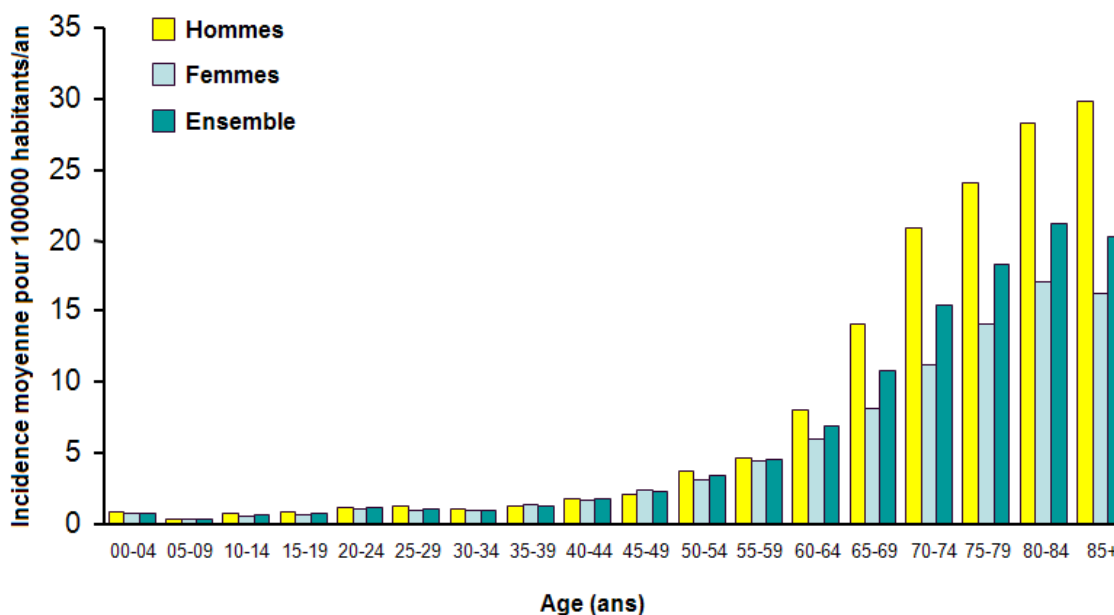


Figure 1 : Evolution du taux d'incidence des leucémies aiguës myéloblastiques en fonction de l'âge. Données issues du NCI SEER Program.

## D) IMPACT DE LA CYTOGENETIQUE DANS LA LAM

La valeur de l'étude cytogénétique dans la LAM est double. Tout d'abord, la cytogénétique a permis d'améliorer de façon significative notre connaissance des bases moléculaires des mécanismes impliqués dans la leucémogénèse et donc de mieux appréhender la très grande hétérogénéité clinique et biologique de cette hémopathie. La découverte d'anomalies chromosomiques récurrentes a permis de confirmer le rôle des altérations géniques dans l'oncogénèse des blastes leucémiques ainsi que de cloner les gènes dont la dérégulation aboutit à l'apparition et au maintien du phénotype tumoral (Caligiuri and Bloomfield 2001 ; Look 1998 ; Mrozek and Bloomfield 1997).

De plus, les anomalies chromosomiques, qu'elles soient caractérisées ou non au niveau moléculaire, constituent des marqueurs biologiques ayant une valeur à la fois diagnostique et pronostique (Mrozek, Heinonen et al. 1997b ; Heim and Mitelman 1995). Ainsi, ces anomalies cytogénétiques sont utilisées par l'actuelle classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes pour définir des entités spécifiques au sein des hémopathies myéloïdes (Harris, Jaffe et al. 1999). Enfin la cytogénétique constitue

un des plus importants facteurs pronostiques indépendants dans la LAM (Keating, Smith et al. 1988 ; Fenaux, Preudhomme et al. 1989 ; Stasi, Del Poeta et al. 1993 ; Grimwade, Walker et al. 1998 ; Wheatley, Burnett et al. 1999).

### 1) Caractéristiques générales de la cytogénétique

Il est accepté par la majorité des équipes que le caryotype doit être réalisé sur un minimum de 20 cellules pour que le résultat soit acceptable, même si un nombre inférieur de métaphases peut être suffisant si une anomalie clonale est mise en évidence. Le taux de succès de la technique est ainsi supérieur à 90% pour la plupart des auteurs (Fenaux, Preudhomme et al. 1989 ; Stasi, Del Poeta et al. 1993 ; Fischer, Scholl et al. 1996).

#### a) *Caryotypes normaux*

La majorité des patients atteints de LAM avec un caryotype analysable au diagnostic présentent des anomalies chromosomiques clonales, à savoir une anomalie de structure ou le gain d'un même chromosome sur au moins 2 mitoses ou la perte du même chromosome sur au moins 3 métaphases. Ainsi, même si le taux de caryotypes anormaux n'est que de 50% sur certaines grandes séries (Heim and Mitelman 1995), le taux d'anomalies cytogénétiques se situe habituellement entre 54 et 78% des patients (Marosi, Köller et al. 1992 ; Dastugue, Payen et al. 1995). L'absence d'anomalie détectable au caryotype ne signifie cependant pas l'absence complète d'anomalie au niveau moléculaire. Ainsi, il a été montré par Southern Blot et RT-PCR que 11% des LAM de novo de l'adulte ayant un caryotype normal exprimaient un réarrangement MLL (Caligiuri, Strout et al. 1998) et que 25% des LAM2 avec un caryotype normal expriment une mutation du gène suppresseur de tumeurs C/EBP $\alpha$  (Pabst, Mueller et al. 1999). Ces données soulignent donc l'importance de l'évaluation systématique par hybridation in situ fluorescente (FISH) et biologie moléculaire chez les patients ayant un caryotype normal afin de ne pas négliger une éventuelle anomalie cryptique.

#### b) *Anomalies primaires*

De très nombreuses anomalies clonales ont été répertoriées jusqu'à présent chez les milliers de patients inclus dans les grandes séries publiées. Parmi celles-ci, certaines sont récurrentes, le plus souvent isolées, rarement décrites dans d'autres hémopathies malignes et correspondent aux anomalies dites primaires (55% des caryotypes anormaux). Ces anomalies primaires sont considérées comme jouant un rôle essentiel dans les étapes précoces de la leucémogénèse et sont séparées en anomalies de structure (translocations, insertions, inversions, délétions et isochromosomes) et en anomalies de nombre. Les



anomalies de structures équilibrées les plus fréquemment rencontrées sont la t(8;21), l'inv(16) et la t(15;17), chacune correspondant à un réarrangement génique bien identifié et toutes associées à un pronostic favorable. Au sein des anomalies de nombre, la trisomie 8 est la plus fréquente et représente 3 à 4% des LAM de novo de l'adulte. Les autres anomalies régulièrement rencontrées comprennent +13, +11, +21 et +4 pour les plus fréquentes. Les monosomies les plus communes sont -7, -Y suivies des -5, -9 et -21. Dans la plupart des cas, la traduction moléculaire de ces anomalies de nombre n'est pas ou peu connue et leur rôle dans l'initiation et la progression tumorale reste obscur.

### *c) Anomalies secondaires*

Les anomalies secondaires sont, par opposition aux anomalies primaires, définies par la présence d'au moins 2 anomalies chromosomiques dans le même clone (Heim and Mitelman 1995), représentent 45% des caryotypes anormaux chez l'adulte et peuvent être mises en évidence au diagnostic ou à la rechute. Contrairement aux anomalies primaires, elles comprennent plus fréquemment des anomalies déséquilibrées (délétions, isochromosomes et translocations déséquilibrées). Les plus souvent rencontrées sont +8, der(16)t(1;16), -7, del(7q) et +21. De plus, la fréquence de ces anomalies secondaires est très dépendante de l'anomalie primaire à laquelle elles sont associées. Ainsi, les inv(16) et les t(15;17) sont isolées dans plus de 50% des cas alors que la t(8;21)(q22;q22) n'est isolée que dans 25% des cas et l'inv(3)(q21;q26) dans 30% des cas. La valeur pronostique de ces anomalies secondaires aux translocations de bon pronostic comme la t(8;21) et la t(15;17) n'est pas claire et apparaît comme discordante (Fenaux, Preudhomme et al. 1989 ; Hiorns, Swansbury et al. 1997 ; Schoch, Haase et al. 1996). Par contre, la survenue d'anomalies secondaires à d'autres aberrations que celle de bon pronostic a un impact pronostique défavorable, principalement lorsque les patients appartiennent au groupe intermédiaire tel que l'a décrit le groupe anglais du MRC (Grimwade, Walker et al. 1998).

## 2) Valeur pronostique de la cytogénétique

La valeur pronostique de la cytogénétique dans la LAM a été démontrée pour la 1<sup>ère</sup> fois sur une large étude prospective multicentrique durant le 4<sup>ème</sup> Workshop International sur les Chromosomes dans la Leucémie (4IWCL 1982). Des différences significatives de taux de rémission, d'incidence cumulative des rechutes et de survie globale ont été notées chez les 716 patients préalablement regroupés par anomalie cytogénétique : t(8;21), t(15;17), -5, del(5q), -7, del(7q), anomalies 11q, +8 et +21. L'analyse multivariée réalisée avec une médiane de suivi de 14,7 ans a identifié la valeur pronostique indépendante de la

cytogénétique en terme de probabilité de réponse, d'incidence cumulative des rechutes et de survie globale.

*a) Anomalies de bon pronostic*

Le taux le plus élevé de rémission complète (RC) et les survies les plus longues sont obtenus aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant avec la t(8;21) et l'inv(16)/t(16;16). Ces 2 translocations réciproques provoquent le réarrangement du gène Core Binding Factor (CBF) qui joue un rôle de facteur de transcription impliqué dans la régulation de l'hématopoïèse. Ces aberrations chromosomiques activent donc une voie leucémogène commune rendant les cellules leucémiques plus sensible à la chimiothérapie conventionnelle, notamment l'aracytine (Tosi, Visani et al. 1998). Cette forte sensibilité à l'aracytine a été confirmée par des études cliniques qui ont démontré une amélioration considérable du pronostic de ces LAM lorsque les patients recevaient un traitement de consolidation comprenant de l'aracytine à fortes doses (Bloomfield, Lawrence et al. 1998 ; Byrd, Dodge et al. 1999), avec une survie globale de 76% à 5 ans contre 44% à 5 ans chez les patients ne recevant pas de consolidation intensive.

La t(15;17) représente avec la t(8;21) et l'inv(16) la 3<sup>ème</sup> anomalie de bon pronostic. Cette translocation réciproque entraîne le réarrangement du gène codant pour la sous-unité  $\alpha$  du récepteur à l'acide rétinoïque (RAR $\alpha$ ) qui rend la très grande majorité de ces LAM sensible à l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA). Ainsi, l'association d'ATRA à la chimiothérapie conventionnelle permet d'obtenir un taux de RC supérieur à 90% et d'améliorer significativement la survie sans maladie et la survie globale (Tallman, Andersen et al. 1997).

*b) Anomalies de pronostic intermédiaire*

Les patients ayant un caryotype normal sont considérés comme ayant un pronostic intermédiaire. En effet, leur survie est inférieure à celle obtenue avec les translocations de bon pronostic mais reste supérieure à celle des anomalies de mauvais pronostic (voir ci-dessous). Il s'agit d'un groupe hétérogène au niveau moléculaire. En effet, les patients chez qui a été identifié un réarrangement MLL ont un plus mauvais pronostic que ceux n'en ayant pas (Caligiuri, Strout et al. 1998) alors que la présence d'une mutation du gène codant pour la nucléophosmine (NPM1) confère au contraire un bon pronostic (Dohner, Schlenk et al. 2005 ; Schnittger, Schoch et al. 2005).

Cette catégorie comprend par ailleurs les anomalies qui ne sont classables ni dans le groupe favorable ni dans le groupe défavorable. La valeur pronostique de certaines d'entre

elles restent cependant discutées. C'est le cas par exemple de certains réarrangements MLL, comme la t(9;11)(p22;q23) qui est décrite par certains comme ayant un meilleur pronostic (Mrozek, Heinonen et al. 1997a) que le reste des réarrangements MLL ou pour la trisomie 8, reconnue par certains comme de pronostic intermédiaire (Schoch, Haase et al. 1997 ; Wolman, Gundacker et al. 2002) et par d'autres comme de pronostic défavorable (Byrd, Mrozek et al. 2002). Ces disparités témoignent donc de l'hétérogénéité de ces anomalies qui sont ainsi séparées en sous-groupes de pronostic distinct lorsqu'un nombre suffisant de patients est traité de façon homogène.

### *c) Anomalies de mauvais pronostic*

Plusieurs anomalies ont été identifiées de façon itérative comme étant associées à un pronostic défavorable. Parmi elles, on retrouve inv(3)t(3;3), del(5q), -5, -7, t(9;22), les anomalies 12p et les caryotypes complexes. La valeur pronostique de la del(7q) est discutée et cette anomalie est classée soit dans le groupe défavorable (Mrozek, Heinonen et al. 1997b) soit dans le groupe intermédiaire (Grimwade, Walker et al. 1998).

La définition d'un caryotype complexe ne fait pas non plus l'objet d'un consensus. En effet, même si tous les auteurs s'accordent sur le fait qu'il est systématiquement associé à un mauvais pronostic, les groupes anglais du MRC et américain du CALGB le définissent par la présence d'au moins 5 anomalies dans le même clone (Grimwade, Walker et al. 2001) alors que les groupes du SWOG et du AMLSG considèrent qu'un caryotype est complexe à partir de 3 anomalies (Fröhling, Schlenk et al. 2006 ; Slovak, Kopecky et al. 2000). Ces différences sont principalement liées au fait que certaines études ont mis en évidence un pronostic plus mauvais chez les patients ayant au moins 5 anomalies que chez les patients en ayant 3 ou 4 (Farag, Archer et al. 2006).

## **E) GRANDS PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA LAM**

L'obtention de la rémission complète est basée sur l'administration d'une chimiothérapie d'induction associant l'aracytine et une anthracycline dont les plus utilisées sont la daunorubicine et l'idarubicine. Ce régime de référence est applicable à tous les âges et pour l'ensemble des LAM à l'exception des formes promyélocytaire où elle est associée systématiquement à l'ATRA. Les patients jeunes (âge < 60 ans) tirent le plus souvent bénéfice de cures de chimiothérapie intensives de consolidation successives mais aucune stratégie d'entretien de la rémission complète n'est considérée comme standard chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Concernant l'allogreffe de moelle, elle peut être proposée jusqu'à 65 ans grâce aux conditionnements non myéloablatifs et est envisagée chez les patients

appartenant au groupe cytogénétique intermédiaire ou défavorable compte tenu du risque élevé de rechute.

## 1) Evolution des stratégies d'induction

Durant les quatre dernières décennies, un ensemble d'études a permis d'établir un schéma d'induction considéré comme standard par la majorité des équipes. Ce traitement de référence comprend l'aracytine (drogue cycle dépendante) à la dose de 100mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours et la daunorubicine (drogue cycle indépendante) à la dose de 45 à 60mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours.

Avec cette chimiothérapie d'induction, le taux de RC chez les sujets de moins de 60 ans est de 60 à 80% pour une survie globale à 5 ans d'environ 30%. Chez les sujets de plus de 60 ans, le taux de RC varie de 40 à 55% et le taux de survie globale à 5 ans n'excède pas 15%.

Les différentes stratégies pour améliorer ces chiffres ont compris une augmentation des doses d'anthracyclines ou d'aracytine (Bradstock, Matthews et al. 2005), l'ajout d'autres cytotoxiques comme l'étoposide, la fludarabine ou le topotécan (Estey, Thall et al. 2001), une induction séquentielle suivie de fortes doses d'aracytine (Cassileth, Lee et al. 2005) et l'utilisation de facteurs de croissance granuleux afin de potentialiser l'action de la chimiothérapie et raccourcir la durée d'aplasie (Löwenberg, van Putten et al. 2003).

Pour la plupart des patients, ces différentes stratégies n'améliorent pas le taux de réponse ni les chiffres de survie obtenus avec le traitement standard basé sur l'aracytine et une anthracycline. Cependant, certains sous-groupes semblent tirer un bénéfice de certaines approches. Ainsi, les patients de risque cytogénétique intermédiaire ont une survie significativement améliorée par l'utilisation de facteurs de croissance (Löwenberg, van Putten et al. 2003) et les patients de risque défavorable semblent tirer profit de fortes doses d'aracytine.

## 2) Stratégies de consolidation de la réponse

L'augmentation d'intensité de la chimiothérapie de consolidation permet d'améliorer la survie chez les patients jeunes mais ce bénéfice n'a pas été constaté après 60 ans, comme en attestent les résultats de plusieurs groupes coopératifs (CALGB, MRC et GAMLG). Cependant, le bénéfice de la chimiothérapie de consolidation avant 60 ans peut dépendre de la cytogénétique au diagnostic.

Ainsi, pour les patients de risque favorable, les données suggèrent l'intérêt d'effectuer 3 ou 4 cures de chimiothérapie de consolidation comprenant de l'aracytine à fortes doses afin d'augmenter le taux de guérison (Bloomfield, Lawrence et al. 1998 ; Byrd, Dodge et al. 1999). Les patients de risque cytogénétique intermédiaire reçoivent également souvent un traitement de consolidation à base de fortes doses d'aracytine avant d'être dirigés vers une allogreffe de moelle lorsqu'un donneur a pu être identifié. Chez les patients à haut risque cytogénétique ou dans les cas de LA secondaire à une hémopathie préexistante, l'allogreffe est envisagée systématiquement car l'effet allogénique anti-tumoral prévient habituellement plus efficacement le risque de rechute que la chimiothérapie conventionnelle.

Les progrès effectués depuis 30 ans dans la prise en charge de la LAM ont donc principalement profité aux tranches d'âge les plus jeunes, ce qui s'est traduit par une amélioration significative des courbes de survie à long terme chez ces patients (voir Figure 2a). Si l'on considère les patients de plus de 60 ans, ils n'ont tiré qu'un bénéfice minime des progrès de la chimiothérapie et de la greffe de moelle en raison de la toxicité de ces traitements souvent incompatible avec leur utilisation dans les tranches d'âge supérieures. Par opposition aux sujets jeunes, il n'a donc été constaté au cours des 3 dernières décennies qu'une amélioration très minime de la survie à long terme après 60 ans (voir Figure 2b).

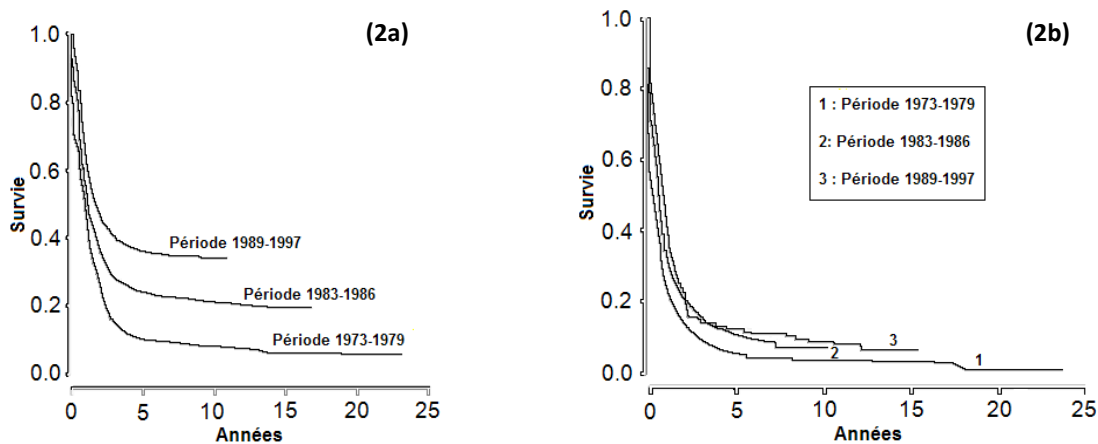


Figure 2 : **(2a)** Evolution des courbes de survie au cours de 3 périodes de temps chez des sujets âgés de moins de 60 ans **(2b)** Evolution des courbes de survie au cours des 3 mêmes périodes chez des sujets âgés de plus de 60 ans.

## II) PROBLEMATIQUE DE LA LAM DU SUJET AGE

Comme nous l'avons vu précédemment, plus de la moitié des patients atteints de LAM ont plus de 60 ans au moment du diagnostic. L'âge étant l'un des principaux facteurs pronostiques péjoratifs dans la LAM, la prise en charge de ces patients reste un sujet de controverse (Hiddemann, Kern et al. 1999 ; Appelbaum, Gundacker et al. 2006 ; Hamblin 1995). De plus, même si l'amélioration des traitements de support, l'utilisation de chimiothérapie de consolidation à forte dose et les progrès effectués en matière d'allogreffe ont amélioré la survie et le taux de guérison des patients les plus jeunes, ces avancées n'ont que très peu profité aux patients âgés chez lesquels les résultats de la chimiothérapie standard restent très décevants.

## **A) DEFINITION D'UN SUJET AGE DANS UN CONTEXTE DE LAM**

La LAM du sujet âgé apparaît comme une maladie distincte de celle que l'on rencontre chez les sujets plus jeunes. Cependant, il n'existe pas de délimitation nette entre ces 2 maladies et la différence est principalement basée sur l'augmentation progressive du risque de maladie réfractaire à partir de l'âge de 50 ans (Champlin, Gajewski et al. 1989). Ainsi, le taux de RC moyen est de 70% avant 50 ans, de 68% entre 50 et 59 ans, de 52% entre 60 et 69 ans et de 39% au-delà de 70 ans (Johnson, Liu Yin et al. 1993). Cependant, d'autres séries ont montré que le taux de RC était similaire à celui du sujet jeune jusqu'à l'âge de 65 ans. Ainsi, l'âge limite que l'on peut considérer comme acceptable pour poser la définition d'une LAM du sujet âgé se situe entre 60 et 65 ans.

De plus, même s'il est couramment admis que la meilleure stratégie pour le maintien de la RC chez le sujet jeune consiste à utiliser une chimiothérapie de consolidation intensive éventuellement associée à un support de cellules souches hématopoïétiques, la faisabilité de ce traitement est significativement réduite chez les patients à partir de 60 ans (Mayer, Davis et al. 1994). De même, les procédures de greffe de moelle autologue ou allogénique sont rarement proposées au-delà de ces âges, même si les conditionnements non myéloablatifs sont habituellement proposés jusqu'à 65 ans.

Il paraît ainsi acceptable de fixer une limite d'âge à 60 ans pour définir la LAM de sujet âgé même si certains patients sans comorbidité et en bon état général pourraient probablement tirer bénéfice d'un traitement plus intensif au-delà de cet âge.

## **B) PARTICULARITES DE LA LAM DU SUJET AGE**

Le moins bon pronostic de la LAM du sujet âgé est essentiellement lié à des facteurs liés à l'hôte et à des différences au niveau biologique.

## 1) Facteurs liés à l'hôte

Chez les sujets jeunes, des taux de rémission complète supérieurs à 75% sont habituellement obtenus grâce aux progrès effectués dans le domaine des traitements de support, notamment des traitements anti-infectieux. Ainsi, le taux de mortalité toxique observé dans la plupart des séries est désormais inférieur à 10%, principalement du fait de la diminution de la mortalité infectieuse. Cependant, les infections bactériennes et fongiques restent la principale cause de mortalité précoce après une chimiothérapie d'induction et les sujets âgés gardent une tolérance plus limitée des états septiques graves. De plus, les éventuelles comorbidités, plus fréquentes chez le sujet âgé, peuvent également expliquer une augmentation de fréquence des effets secondaires extra-hématologiques de la chimiothérapie.

## 2) Facteurs biologiques

La LAM du sujet âgé se caractérise par une fréquence plus élevée de facteurs pronostiques péjoratifs.

La présence d'une myélodysplasie préexistante est toujours considérée comme un facteur de mauvais pronostic de la LAM. Or, l'incidence des myélodysplasies augmente avec l'âge et de nombreux auteurs ont montré une fréquence plus élevée des signes de dysmyélopoïèse dans la LAM du sujet âgé (Hamblin 1992 ; Brito-Babapulle, Catovsky et al. 1987). De même, il a été montré que la présence de signe de dysmyélopoïèse étaient associés à un mauvais pronostic dans la LAM (Goasguen, Matsuo et al. 1992 ; Gahn, Haase et al. 1996).

Nous avons vu précédemment que la cytogénétique constituait un facteur pronostique indépendant dans la LAM. Chez les patients âgés, la fréquence des anomalies de bon pronostic – t(15;17), t(8;21) et inv(16) – sont relativement rares alors que les anomalies de mauvais pronostic sont plus fréquentes que chez les sujets jeunes (Dastugue, Payen et al. 1995 ; Leith, Kopecky et al. 1997). Parmi ces anomalies péjoratives, les plus fréquentes sont les -5/del(5q), -7, -17/del(17p) et les caryotypes complexes et sont assez similaires à celles rencontrées dans les LA secondaires, notamment à une myélodysplasie ou à l'exposition à des agents alkylants.

L'immunophénotypage des blastes leucémiques dans la LAM du sujet âgé retrouve régulièrement un profil immature avec la négativité du CD34. Cette donnée a fait suggérer le fait que chez le sujet âgé, l'ensemble des cellules hématopoïétiques dérivait du même clone leucémique, ce qui pouvait apporter une explication à la plus grande fréquence des

dysplasies multilignées dans cette tranche de la population des LAM (Hamblin 1995 ; Johnson, Liu et al. 1993). De plus, l'étude de l'expression du gène de résistance multi-drogue (Multiple Drug Resistance, MDR1) a montré qu'il était fréquemment exprimé dans les LA secondaires et dans la LAM du sujet âgé (List 1996). Or, le gène MDR1 code pour une protéine transmembranaire, la P-glycoprotéine (Pgp) qui est responsable de l'expulsion de la cellule tumorale de certains produits de chimiothérapie (dont les anthracyclines) et génère ainsi une chimiorésistance. Une étude du SWOG (Leith, Kopecky et al. 1997) a montré que chez les patients de plus de 55 ans, il existait une fréquence accrue de caryotypes défavorables (32%), d'expression du gène MDR1 (71%) et d'expression de la Pgp (58%), l'ensemble de ces anomalies étant associé à un pronostic défavorable (81% de RC chez les patients avec une cytogénétique non défavorable et n'exprimant pas MDR1, 12% chez les patients ayant une cytogénétique défavorable exprimant MDR1).

### 3) Stratégie thérapeutique

Les particularités biologiques et les facteurs liés à l'hôte dans la LAM du sujet âgé amènent un certain nombre de questions sur la prise en charge optimale de cette hémopathie : celle des groupes de patients à qui il convient de proposer du traitement à visée curative, celle de l'intensité du traitement à envisager et enfin celle de la place des facteurs de croissance hématopoïétiques.

#### *a) Place du traitement palliatif*

Du fait des résultats médiocres et de la toxicité importante de la chimiothérapie intensive, l'utilité même du traitement d'induction chez les sujets âgés est régulièrement remise en question. De plus, le taux relativement faible (environ 30%) de sujets âgés inclus dans des essais cliniques traduit la réticence des cliniciens à proposer à leurs patients un traitement potentiellement toxique.

Cependant, la plupart des séries disponibles dans la littérature retrouvent une amélioration de la survie chez les patients ayant été induits (Baudard, Marie et al. 1994 ; MacCallum, Rohatiner et al. 1995) par rapport à ceux ayant reçu un simple traitement palliatif. La seule étude prospective randomisée comparant une chimiothérapie d'induction à une attitude d'abstention-surveillance (Löwenberg, Zittoun et al. 1989) a retrouvé une différence de survie en faveur du bras intensif (survie à 2 ans de 17% contre 0% pour le bras abstention pour une médiane de survie de 21 semaines et 11 semaines respectivement).

Ces données sont donc plutôt en faveur du maintien d'un traitement intensif initial mais elles reposent principalement sur des résultats d'essais cliniques comportant une sélection



importante des patients et il n'existait pas de stratification par groupe de risque cytogénétique.

#### *b) Intensité du traitement*

Même si la chimiothérapie d'induction reste considérée comme le traitement de choix chez les sujets âgés, le niveau d'intensité de traitement à proposer dans cette population est toujours sujet à débat.

Ainsi, certaines équipes ont évalué l'intérêt de rajouter de l'étoposide (Bishop, Lowenthal et al. 1990) ou de la thioguanine (Ruutu, Almqvist et al. 1994) au traitement d'induction standard. D'autres ont évalué l'intérêt de l'augmentation des doses d'aracytine (Dillmann, Davis et al. 1991). Toutes ces tentatives d'augmentation de l'intensité du traitement d'induction ont entraîné une toxicité importante (jusqu'à 40% de mortalité toxique) sans amélioration de la survie à long terme.

L'intérêt de l'augmentation des doses d'anthracyclines a également été évalué sur des grandes séries prospectives (Rees, Gray et al. 1996 ; Büchner, Hiddemann et al. 1994) et ont mis en évidence un bénéfice de survie chez les patients traités avec des pleines doses de daunorubicine et ce malgré une toxicité importante (mortalité toxique de 30%). La comparaison avec les études citées précédemment doit cependant être prudente en raison de la différence de période de traitement et des progrès réalisés dans le domaine des traitements de support. De même, une étude prospective du CALGB menée au début des années 1990 (Mayer, Davis et al. 1994) a retrouvé un bénéfice de survie chez les patients ayant reçu de fortes doses d'aracytine en consolidation de la RC uniquement avant 60 ans, principalement du fait d'une toxicité excessive de ce traitement au-delà de cet âge.

Ces données incitent donc à réduire l'intensité du traitement chez les patients de plus de 60 ans du fait de comorbidités plus fréquentes et d'une tolérance globalement plus mauvaise que chez les sujets plus jeunes.

#### *c) Facteurs de croissance hématopoïétiques*

Depuis de nombreuses années, un des principaux objectifs chez les sujets âgés a été de tenter de diminuer la mortalité toxique et notamment infectieuse car elle est responsable de la majorité des décès précoces après une induction. Les facteurs de croissance granuleux et monocytaires (G-CSF et GM-CSF) ont donc été naturellement évalués dans cette indication dans le but de raccourcir la durée de l'aplasie et donc le risque infectieux.

Plusieurs études de phase II ont montré que les facteurs de croissance diminuaient significativement la durée d'aplasie sans augmenter le risque d'échec du traitement ou de rechute précoce (Büchner, Hiddemann et al. 1991 ; Maslak, Weiss et al. 1996). Deux d'entre elles ont également rapporté une augmentation du taux de RC et une amélioration de la survie globale (Ohno, Tomonaga et al. 1990 ; Moore, Dodge et al. 1997). Il y a donc un rationnel pour l'utilisation des facteurs de croissance chez les sujets âgés mais leurs modalités précises d'administration restent encore débattues (Smith, Khatcheressian et al. 2006).

Ainsi, même s'il existe un certain nombre de consensus dans la prise en charge de la LAM du sujet âgé (mauvais pronostic global, moindre tolérance au traitement intensif, intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques), de nombreuses questions subsistent (population tirant bénéfice du traitement d'induction, rôle des facteurs pronostiques dans la décision thérapeutique, place de l'allogreffe, intérêt des thérapeutiques ciblées). Il apparaît donc capital d'évaluer précisément les facteurs pronostiques cliniques et biologiques chez ces patients dès le diagnostic afin de les stratifier précocement de façon pertinente selon des facteurs de risque indépendants. La décision thérapeutique pourra ensuite être prise selon le bénéfice attendu du traitement intensif pour chaque groupe, les patients pouvant ainsi être orientés vers un traitement conventionnel éventuellement associé à une allogreffe de moelle ou au contraire vers des traitements en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.

# **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

---

Comme nous l'avons vu précédemment, les anomalies cytogénétiques clonales ont un impact pronostic majeur dans la LAM, que ce soit en terme de réponse au traitement ou de survie à long terme. Or, cette valeur pronostique a principalement été évaluée chez des patients de moins de 60 ans (Mrozek, Heerema et al. 2004) et les groupes cytogénétiques pronostiques le plus souvent utilisés chez le sujet âgé découlent de la classification établie chez les sujets jeunes.

Les quelques études ayant déterminé l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques spécifiquement dans la LAM du sujet âgé l'ont fait à partir d'une population incluse dans des essais cliniques et donc sélectionnée.

Nous avons donc isolé une population de 376 patients atteints de LAM non prétraitée, âgés de 60 ans et plus et ayant tous des données cytogénétiques analysables au diagnostic avec un triple objectif :

- 1) Définir une corrélation significative entre les anomalies cytogénétiques clonales identifiées au diagnostic, la présentation clinique et les paramètres biologiques des différents sous-types de LAM. Ces corrélations seront comparées aux données de la littérature ayant principalement été définies à partir de populations de patients plus jeunes.
- 2) Evaluer la valeur pronostique de chaque anomalie en terme de probabilité d'obtention d'une rémission complète, de survie sans maladie et de survie globale chez les 270 patients traités. Ces anomalies seront ensuite regroupées par impact pronostique similaire en groupes homogènes prédictifs de survie à long terme. Ces groupes cytogénétiques seront dans un 2<sup>ème</sup> temps associés aux autres paramètres pronostiques afin de stratifier les patients en catégories ayant une valeur discriminante optimale sur la survie globale.
- 3) Comparer la survie globale des 270 patients ayant reçu un traitement intensif et celle des 106 patients ayant bénéficié d'un simple traitement symptomatique après les avoir rassemblés en groupes pronostiques homogènes selon les paramètres identifiés dans la 2<sup>ème</sup> étape de l'analyse. Nous classerons ainsi les patients en 2 catégories selon le bénéfice qu'ils tireront de la chimiothérapie intensive et leurs paramètres de survie seront étudiés séparément.

# **PATIENTS, MATÉRIELS ET MÉTHODES**

---

## I) PATIENTS

Notre étude a inclus l'ensemble des patients avec un diagnostic de leucémie aiguë myéloblastique selon les critères de la classification FAB, de novo ou secondaire à un traitement anticancéreux ou à une hémopathie maligne et non préalablement traitée.

Pour être sélectionnés, les patients devaient avoir 60 ans et plus au diagnostic et avoir des données cytogénétiques interprétables en caryotype et/ou hybridation in situ fluorescente (voir étude cytogénétique). Les leucémies aiguës biphénotypiques ont été exclues, de même que les leucémies aiguës promyélocyaires (LAM3) en raison de leur valeur pronostique et de leur prise en charge spécifiques. De la même façon, les patients entre 60 et 65 ans ayant bénéficié d'une allogreffe à conditionnement non myéloablatif n'ont pas été inclus dans l'analyse afin de ne pas introduire de biais dans l'analyse des résultats.

Un total de 376 patients a ainsi été inclus dans l'analyse. Parmi eux, 270 (72%) ont reçu un traitement d'induction par chimiothérapie intensive et 106 (28%) ont bénéficié d'un traitement à visée symptomatique (voir traitement). Tous les patients ayant reçu un traitement d'induction ont été pris en charge dans le Service d'Hématologie Clinique du CHU de Nantes. Les patients ayant bénéficié d'un traitement symptomatique ont été pris en charge dans les Services de Médecine Interne ou d'Hématologie Clinique du CHU de Nantes ainsi que dans les Centres Hospitaliers Généraux de la Roche/Yon, Saint-Nazaire, Vannes, Lorient et Cholet.

Pour tous les patients, les myélogrammes de diagnostic, de rémission complète et de rechute ont été lus de façon centralisée dans le service de cytologie hématologique du CHU de Nantes. De même, toutes les analyses cytochimiques et immunophénotypiques ont été réalisées dans ce même laboratoire. Toutes les LAM ont été classées en utilisant la classification FAB et seuls 24 patients n'ont pas pu être classés de façon formelle. Les critères de définition de la dysplasie multilignée admis par la classification OMS (présence d'au moins 2 lignées dysplasiques sur au moins 50% des cellules de chaque lignée) n'ont pas été utilisés dans notre étude et nous avons considéré distinctement la dysplasie d'une lignée, de deux lignées et multilignée (atteinte associée des 3 lignées myéloïdes).

Contrairement aux critères de sélection utilisés dans la plupart des essais cliniques randomisés, le nombre de comorbidités, l'état général, le caractère secondaire ou la présence d'une infection bactérienne ou fongique évolutive n'ont pas conduit à l'exclusion des patients.

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans les Tableaux I et II.

## II) ETUDE CYTOGENETIQUE

L'intégralité des échantillons de moelle ou de sang a été analysée de façon centralisée par le Service de Cytogénétique Hématologique du CHU de Nantes.

Les caryotypes ont été obtenus avec une technique standard de culture court-terme non stimulée (24, 48 ou 72 heures). La visualisation des chromosomes a été obtenue dans la plupart des cas par une technique de bandes R. Les critères utilisés pour décrire les caryotypes ont été ceux du Système International de Nomenclature en Cytogénétique Humaine (International System for Human Cytogenetic Nomenclature, Mitelman 1995). Le caryotype a été considéré comme contributif chez les patients ayant un minimum de 5 mitoses analysables. Au dessous de ce seuil, seule l'analyse par hybridation in situ fluorescente a été utilisée pour caractériser les anomalies clonales éventuelles. Au total 352 patients, soit 94%, ont eu un caryotype interprétable.

Afin d'améliorer le seuil de détection cytogénétique, une analyse par hybridation in situ fluorescente (FISH) a été réalisée sur tous les échantillons en utilisant des sondes permettant d'identifier les aberrations génomiques suivantes : t(11q23), -5, del(5q), -7 et del(7q). Les 24 patients en échec de caryotype ou ayant moins de 5 mitoses analysables ont donc été analysés exclusivement en FISH. L'analyse par FISH à la recherche d'anomalie des chromosomes 5 et 7 n'a pas été réalisée chez les patients présentant des anomalies de ces chromosomes identifiées au caryotype alors que l'intégralité des patients a bénéficié d'une recherche de réarrangement MLL quelles que soient les anomalies constatées au caryotype.

Les anomalies cytogénétiques ont été classées par groupes d'anomalies récurrentes, dès lors qu'elles étaient retrouvées chez un minimum de 3 patients. Les anomalies constatées chez moins de 3 patients ont été réunies dans le groupe « anomalies rares ». Pour être inclus dans une catégorie cytogénétique, chaque patient devait présenter l'anomalie sur au moins 50% des mitoses évaluées au caryotype ou des interfases explorées en FISH. Par conséquent, un même patient présentant au moins 2 anomalies apparaîtra dans plusieurs groupes distincts. Les caractéristiques cliniques, biologiques et les critères pronostiques ont été considérés pour chaque groupe.

Un caryotype complexe a été défini par la présence d'au moins 3 anomalies dans le même clone à condition qu'elles ne comprennent ni t(8;21) ni inv(16)/t(16;16). Chaque

translocation réciproque a été considérée comme une anomalie unique. Nous avons analysé de façon séparée les critères pronostiques (taux de rémission complète, survie sans maladie et survie globale à 3 ans) des patients ayant un caryotype complexe comprenant 3 ou 4 anomalies et ceux des patients présentant 5 anomalies ou plus. Les critères pronostiques de chaque groupe ont été analysés en les comparant à ceux correspondant aux caryotypes normaux. Les différentes catégories cytogénétiques initialement identifiées ont ainsi été regroupées en 3 groupes : favorable, intermédiaire et défavorable selon leur pronostic meilleur, identique ou inférieur à ce groupe pronostique bien identifié.

### III) TRAITEMENT

Sur les 376 patients sélectionnés de 1988 à 2005, 270 (72%) ont reçu une chimiothérapie d'induction selon 6 protocoles distincts proposés par le Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS) : 01 AM 81, 01 AM 86, LANL 65-75 ans, SA3, SA4 et LAM-SA 2002. Sur l'ensemble des patients traités, 127 (47%) l'ont été après inclusion dans un des essais cliniques cités alors que 143 (53%) l'ont été selon ces mêmes essais faute de pouvoir remplir les critères d'inclusion. Un synopsis des différents protocoles thérapeutiques utilisés figure dans les Annexes B, C et D.

Le régime d'induction a compris dans tous les essais une association d'aracytine et d'une anthracycline. Les doses d'aracytine utilisées ont peu varié au cours du temps (100 ou 200mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 dans les bras de référence) et l'anthracycline utilisée a été la zorubicine (RUBIDAZONE®) dans les protocoles les plus anciens (01 AM 81 et 86) pour être remplacée par l'idarubicine à partir du protocole LANL 65-75 après que celle-ci ait montré son efficacité dans les LAM (Carella, Santini et al. 1985 ; Harousseau, Hurteloup et al. 1987 ; Vogler, Velez-Garcia et al. 1987). Les protocoles 01 AM 86 et LANL 65-75 ont proposé un bras expérimental comprenant de l'aracytine à dose intermédiaire sans que celle-ci ne montre d'intérêt en terme de taux de rémission complète ou de survie sans maladie. Les protocoles SA3 et SA4 ont testé l'impact de l'administration de GM-CSF qui s'est avéré équivalent en terme de RC mais supérieur en terme de survie sans maladie (48% à 2 ans contre 21% à 2 ans dans le bras placebo) (Witz, Sadoun et al. 1998). Ce produit a été remplacé par le G-CSF dans le protocole LAM-SA 2002 en raison d'une mauvaise tolérance et de l'absence d'AMM pour le GM-CSF. Le protocole SA4 a évalué l'intérêt de l'adjonction de fludarabine à l'aracytine dans l'objectif d'obtenir une potentialisation métabolique avec augmentation du taux d'ara-CTP intra-cellulaire (Gandhi, Estey et al. 1993). Cette association n'a cependant pas montré de supériorité sur le taux de RC ou sur la survie sans maladie. Le protocole LAM SA-2002 a proposé l'ajout au régime standard d'induction la carmustine (CCNU) devant les résultats favorables de l'étude BGMT 95 avec un meilleur



taux de RC (67% contre 58% mais  $p=0,07$ ) et une amélioration de la survie globale à 2 ans (35% contre 22%,  $p=0,01$ ).

Les protocoles 01 AM 86, SA3 et SA4 ont proposé une consolidation intensive alors que les autres ne comprenaient qu'un traitement d'entretien. L'intérêt d'une cure de consolidation n'a jamais pu être formellement démontré, avec des résultats plutôt en faveur de la consolidation dans le SA3 (29% de rechutes contre 65%) et d'autres nettement en sa défaveur dans les essais BGMT 84 et 95.

Tous les protocoles ont proposé un traitement d'entretien, dont l'intérêt a été formellement démontré chez le sujet âgé de plus de 60 ans après obtention de la RC par le BGMT, le SA3 et le SA4.

Malgré un nombre relativement important de schémas thérapeutiques, nous pouvons donc considérer que tous les patients traités ont reçu les phases du traitement reconnues aujourd'hui comme essentielles chez le sujet âgé : induction par association aracytine + anthracycline et traitement de maintenance basé sur l'alternance de plusieurs drogues dont le méthotrexate, un agoniste de bases puriques (mercaptopurine ou thioguanine) et l'aracytine. L'amélioration apportée par l'ajout de facteurs de croissance en terme de survie est modérée et est probablement insuffisante pour biaiser les résultats en faveur des patients en ayant reçu. La seule molécule semblant influencer de façon significative le taux de RC et de survie sans maladie est le CCNU qui a été proposé uniquement dans le protocole LAM-SA 2002 et pouvant donc favoriser dans notre étude les patients traités depuis 2002.

Sur les 106 patients (28%) n'ayant pas reçu de chimiothérapie d'induction, 79 (75%) ont reçu un traitement purement symptomatique associant transfusions de concentrés de globules rouges, de concentrés plaquettaires, cytoréducteurs si nécessaire (hydroxyurée, VP16 oral ou mercaptopurine), traitement antibiotique et antifongique en cas de complications infectieuses. Les 27 patients restants (soit 25%) ont reçu un traitement comprenant de l'aracytine à faible dose par voie sous-cutanée associée aux traitements de support cités précédemment. Le schéma le plus souvent utilisé a été le suivant :  $10\text{mg/m}^2$  SC x 2/j, 15 jours par mois. La durée moyenne de traitement a été de 3,5 mois pour l'ensemble des patients et une clairance blastique (blastose médullaire < 5%) a été objectivée chez 9 d'entre eux (soit 33%) mais aucun n'a rempli les critères de rémission complète.

Les progrès les plus importants réalisés depuis 20 ans et donc les plus à même d'influencer les chiffres de mortalité toxique et de survie se trouvent dans le domaine de la réanimation hématologique (techniques de réanimation, amines vasopressives, nouvelles

molécules) et de l'infectiologie (antibiotiques, antifongiques, isolement protecteur). Nous avons donc recherché pour les différentes courbes de survie un effet de la période de traitement en fractionnant les périodes d'études de 1988 à 1995, de 1995 à 2000 et de 2000 à 2005 afin d'évaluer l'influence de ces traitements de support sur les chiffres de survie dans les différents groupes pronostiques.

#### **IV) CRITERES DE REPONSE AU TRAITEMENT**

La réponse au traitement a été évaluée après la sortie d'aplasie du traitement d'induction. Selon les critères standards révisés (Cheson, Bennett et al. 2003), la rémission complète a été définie par moins de 5% de blastes dans la moelle, un chiffre de polynucléaires neutrophiles d'au moins  $1.0 \times 10^9/L$ , un chiffre de plaquettes d'au moins  $100 \times 10^9/L$ , l'absence de blastes dans le sang périphérique et l'absence de blastes extra-médullaires. Les échecs de l'induction ont été séparés en maladie réfractaire (absence d'au moins 1 des critères de RC à J60) et décès toxique (décès survenant dans les 60 jours après l'induction et non directement lié à la leucémie).

La rechute a été définie par la présence de plus de 5% de blastes sur la moelle non liée à une régénérescence post-chimiothérapie ou l'apparition de localisations blastiques extra-médullaires après l'obtention d'une RC.

Les critères définis pour l'évaluation de la survie sans maladie à partir du J1 de l'induction ont été la rechute, le décès et la survie au dernier point de référence. La survie globale a également été définie à partir du J1 de l'induction à partir des critères décès et survie au dernier point de référence. L'analyse de l'incidence cumulative des rechutes n'a pris en compte que les patients ayant obtenu une RC avec calcul du délai entre l'obtention de la RC et la rechute.

#### **V) ANALYSE STATISTIQUE**

Comme nous l'avons déjà précisé, les deux objectifs principaux de cette étude ont été :

- 1) Mettre en évidence une corrélation entre les paramètres cliniques de réponse et de survie et la cytogénétique au diagnostic.
- 2) Comparer pour chaque groupe pronostique précédemment identifié la survie globale des patients ayant reçu un traitement d'induction à celle des patients ayant bénéficié d'un simple traitement symptomatique.

L'ensemble de l'étude a été réalisée de façon rétrospective sur une large série monocentrique de 376 patients atteints de LAM avec un suivi prolongé. Les critères principaux d'analyse ont été le taux de rémission complète (RC), la survie sans maladie (Disease-Free Survival, DFS) et la survie globale (Overall Survival, OS) à 3 ans. L'ensemble des groupes cytogénétiques comprenant au moins 3 patients ont été analysés en comparant leurs critères d'évaluation à ceux correspondant aux caryotypes normaux. Nous avons analysé séparément le pronostic de certains sous-groupes cytogénétiques selon leur caractère isolé, associé à 1 anomalie ou impliqués dans un caryotype complexe : -5, del(5q), -7, del(7q), t(11q23) et trisomie 8. Le groupe des caryotypes complexe a également fait l'objet d'une analyse spécifique avec comparaison des critères cliniques de réponse et de survie des caryotypes comprenant 3 ou 4 anomalies à ceux des caryotypes comprenant au moins 5 anomalies.

Les patients ont été classés en groupes pronostiques favorable, intermédiaire et défavorable selon les critères principaux d'analyse (taux de RC, DFS et OS). Les patients avec caryotype normal ont été classés dans le groupe de pronostic intermédiaire. La définition des groupes pronostiques a débuté par l'identification des catégories cytogénétiques favorables. Puis, après avoir retiré les sous-groupes favorables, les groupes de patients restants ont été comparés à celui des caryotypes normaux en terme de taux de RC, de DFS et d'OS. Le sous-groupe favorable correspond ainsi aux patients avec des anomalies conférant des taux significativement supérieurs de RC, DFS et OS ( $p < 0,05$ ), le sous-groupe intermédiaire des taux similaires ( $p \geq 0,05$ ) et le sous-groupe défavorable des taux significativement inférieurs ( $p < 0,05$ ) à ceux des patients à caryotype normal.

La comparaison du taux de RC de chaque groupe à celui des caryotypes normaux a été réalisée par un test exact de Fisher bilatéral (Armitage 1971). La comparaison de l'âge et du chiffre de leucocytes médians de chaque groupe avec ceux des caryotypes normaux a été réalisé par un test de rang de Wilcoxon (Armitage. 1971). L'incidence cumulative des rechutes a été comparée entre les 3 sous-groupes pronostiques par la méthode de Gray (Gray 1988). L'estimation des distributions de DFS et d'OS a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier (Kaplan, Meier 1958) et la différence entre les divers sous-groupes a été évaluée par un test du log-rank (Peto, Pike et al. 1977). Les intervalles de confiance à 95% ont été estimés par la formule de Greenwood avec calcul du risque d'erreur standard (Therneau, Grambsch 2000). La DFS a été déterminée pour tous les patients obtenant une RC et a été calculée de la date de la RC à la rechute ou au décès quelle qu'en soit la cause. L'OS a été mesurée du jour du diagnostic au décès, quelle qu'en soit la cause.

Le dernier point d'évaluation des paramètres de survie se situe en Janvier 2006 et la durée médiane de suivi a été calculée selon la méthode de Korn (Korn 1986).

La corrélation entre les paramètres cliniques et biologiques et la probabilité d'obtention de la RC a été analysée par un modèle de régression logistique linéaire (Hosmer, Lemeshow 1989). La corrélation entre les paramètres cliniques et biologiques et la DFS et l'OS a été analysée avec un modèle de régression de Cox (Cox 1972). Les facteurs évalués ont été : âge (<65 ans, 65-70 ans, >70 ans), sexe (homme, femme), hépatomégalie (oui, non), splénomégalie (oui, non), atteinte cutanée (oui, non), adénopathies (oui, non), hypertrophie gingivale (oui, non), infection évolutive à l'inclusion dans l'étude (oui, non), groupe de risque cytogénétique (favorable, intermédiaire, défavorable) et les paramètres biologiques suivants : leucocytose, chiffre d'hémoglobine, chiffre de plaquettes, pourcentage de blastes dans la moelle, nombre de lignées myéloïdes dysplasiques, taux de LDH, activité myéloperoxydase..

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 2.1.1 en utilisant R Package Design, version 2.0 (disponibles sur <http://www.r-project.org>).

# RESULTATS

---

## I) CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Les caractéristiques cliniques et biologiques des 376 patients inclus dans l'étude sont présentées dans les Tableau I et II. Sur les 376 patients, un caryotype interprétable a été obtenu chez 352 d'entre eux, soit 94%.

Concernant les 24 patients restant, l'analyse par FISH a révélé une anomalie chez 8 d'entre eux, soit 33%. Parmi les anomalies mises en évidence, on retrouve 5 anomalies du chromosome 5, 3 anomalies du chromosome 7 et aucun réarrangement MLL, soit respectivement 8%, 6% et 0% du total de ces anomalies clonales (voir Tableau III).

<b>Caractéristiques des patients avant traitement (N=376)</b>	
Age médian, années (extrêmes)	67 (60-82)
Sexe masculin, n (%)	201 (54%)
Distribution des âges, n (%)	
60-65 ans	146 (39%)
66-70 ans	124 (33%)
71-75 ans	92 (24%)
76-80 ans	12 (3%)
>80 ans	2 (1%)
LAM secondaire, n (%)	109 (29%)
Antécédent de myélodysplasie, n (%)	58 (15%)
Antécédent de syndrome myéloprolifératif, n (%)	16 (4%)
Antécédent de cancer, n (%)	32 (9%)
Autre, n (%)	3 (1%)
Hépatomégalie (%)	10
Splénomégalie (%)	12
Hypertrophie gingivale (%)	6
Envahissement du SNC (%)	0,5
Atteinte cutanée (%)	9
Atteinte rénale (%)	1
Adénopathies (%)	5
Atteinte testiculaire (%)	1

Tableau I : Caractéristiques cliniques des 376 patients inclus dans l'étude.

<b>Caractéristiques des patients avant traitement (N=376)</b>	
Classification FAB, n (%)	
M0	14 (4%)
M1	75 (20%)
M2	117 (31%)
M4	83 (22%)
M5	49 (13%)
M6	11 (3%)
M7	5 (1%)
Non classé	22 (6%)
Présence de signes de dysplasie, n (%)	240 (64%)
1 lignée	81 (22%)
2 lignées	109 (29%)
multilignée	50 (13%)
Leucocytose (G/L), valeur médiane (extrêmes)	11,3 (0,3-482)
Hémoglobine (g/dL), valeur médiane (extrêmes)	9,6 (4,2-14)
Plaquettes (G/L), valeur médiane (extrêmes)	58 (9-910)
Pourcentage de blastes dans le sang, médiane (extrêmes)	34 (0-92)
Pourcentage de blastes dans la moelle, médiane (extrêmes)	51 (20-98)
Lactate déshydrogénase (LDH), valeur médiane, $\mu$ kat/L (extrêmes)	9,7 (2,9-41)
Immunophénotypage des blastes, n (%)	366 (97%)
CD13 positif, n(%)	351 (93%)
CD33 positif, n (%)	354 (94%)
CD117 positif, n (%)	312 (83%)
Cytochimie des blastes, n (%)	347 (92%)
Myéloperoxydase positif, n (%)	285 (76%)
Butyrate estérase positif, n (%)	114 (30%)
Non renseignée, n (%)	8 (2%)

Tableau II : Caractéristiques biologiques des 376 patients inclus dans l'étude.

Un total de 14 anomalies touchant les chromosomes 5, 7 et MLL a été mis en évidence exclusivement par FISH, soit 11% de l'ensemble de ces anomalies. La répartition est la suivante : 7 anomalies -5/del(5q), 6 anomalies -7/del(7q) et un réarrangement MLL, soit respectivement 12%, 11% et 9% de l'ensemble de ces anomalies. Sur les 7 anomalies touchant le chromosome 5 exclusivement détectées en FISH, 5 représentent des échecs de caryotype, soit 71%. Cette proportion est de 50% pour les anomalies du chromosome 7 et de 0% pour les réarrangements MLL. L'ensemble de ces données figure dans le tableau III.

Anomalie cytogénétique	Total	Anomalies détectables uniquement en FISH, n (%)	Patients en échec de caryotype, n (%)	Patients avec caryotype normal, n (%)
-5/del(5q)	59	7 (12)	5 (8)	2 (4)
-5	23	3 (13)	2 (9)	1 (4)
del(5q)	36	4 (11)	3 (8)	1 (3)
-7/del(7q)	54	6 (11)	3 (6)	3 (5)
-7	17	3 (18)	1 (6)	2 (12)
del(7q)	37	3 (8)	2 (5)	1 (3)
t(11q23)	11	1 (9)	0 (0)	1 (9)

Tableau III : Apport de la FISH dans le diagnostic des anomalies du chromosome 5, du chromosome 7 et des réarrangements MLL.

## II) ANOMALIES CYTOGENETIQUES

### A) FREQUENCE DES DIFFERENTES ANOMALIES

La fréquence des anomalies cytogénétiques clonales détectées chez au moins 3 patients est indiquée dans le Tableau IV. Sur l'ensemble des 376 patients, 165 (44%) ont un caryotype normal alors que 211 (56%) présentent une anomalie ou plus. Les anomalies présentes à une fréquence supérieure à 5% sont : -5, del(5q), del(7q), +8, caryotype complexe $\geq$ 3 anomalies et caryotype complexe $\geq$ 5 anomalies.

Les translocations équilibrées t(8;21), t(11q23) et inv(16) représentent un total de 31 patients, soit 8%. Elles apparaissent comme la seule anomalie chez 15 des 31 patients (48%) et associée à une seule anomalie chez 12 des 31 patients (39%). Seule la t(11q23) est associée à un caryotype complexe chez 4 patients (36%).

En dehors de ces translocations équilibrées, 78 patients (21%) n'ont qu'une anomalie, 50 (13%) en ont 2, 83 (22%) en ont au moins 3 et 49 (13%) au moins 5. Les anomalies de nombre ou de structure associées à un caryotype complexe $\geq$ 3 anomalies dans au moins 2/3 des cas sont : -5, del(5q), -17, del(17p), -12, del(12p), -20, del(20q), -13, del(13q) et +22 (voir Tableau IV). Ces données rendent nécessaire la prise en compte de l'impact pronostique des caryotypes complexes dans l'évaluation du taux de RC, de la DFS et de l'OS des anomalies récurrentes qui y sont associées.



Anomalie cytogénétique	Ensemble, n (%)	Age médian, années (extrêmes)	Patients ayant une seule anomalie (%)	Patients ayant au moins 3 anomalies (%)	Patients ayant au moins 5 anomalies (%)
Total	376 (100)	67 (60-82)	78 (21)	83 (22)	49 (13)
Caryotype normal	165 (44)	65 (60-79)	NA	NA	NA
-5/del(5q)	59 (16)	66 (60-78)	5 (8)	49 (83)	39 (66)
-5	23 (6)	67 (60-75)	2 (9)	19 (82)	14 (61)
del(5q)	36 (10)	67 (61-78)	3 (8)	30 (83)	25 (69)
-7/del(7q)	54 (14)	68 (60-79)	7 (13)	30 (56)	27 (50)
-7	17 (4)	67 (60-79)	2 (12)	13 (76)	11 (65)
del(7q)	37 (10)	68 (61-75)	5 (14)	17 (46)	16 (43)
+8	48 (13)	68 (60-78)	16 (33)	13 (27)	8 (17)
-17/del(17p)	23 (6)	67 (60-79)	0 (0)	20 (87)	16 (70)
-17	13 (3)	66 (60-77)	0 (0)	12 (92)	11 (85)
del(17p)	10 (3)	67 (62-75)	0 (0)	8 (80)	5 (50)
-12/del(12p)	23 (6)	65 (60-76)	1 (4)	20 (87)	17 (74)
-12	6 (2)	64 (60-73)	0 (0)	5 (83)	4 (66)
del(12p)	17 (4)	65 (61-76)	1 (6)	15 (88)	13 (76)
-20/del(20q)	18 (5)	64 (60-74)	1 (6)	16 (89)	14 (78)
-20	4 (1)	64 (60-71)	0 (0)	4 (100)	3 (75)
del(20q)	14 (4)	64 (62-74)	1 (7)	12 (86)	11 (79)
+11	14 (4)	66 (61-77)	4 (29)	6 (43)	3 (21)
+21	12 (3)	65 (60-76)	5 (42)	6 (50)	3 (25)
-13/del(13q)	14 (4)	66 (61-74)	2 (14)	11 (79)	10 (71)
-13	3 (1)	64 (61-70)	0 (0)	2 (67)	2 (67)
del(13q)	11 (3)	66 (61-74)	2 (18)	9 (82)	8 (73)
t(8;21)	9 (2)	65 (60-70)	4 (44)	0 (0)	0 (0)
inv(16)	11 (3)	64 (60-75)	7 (64)	0 (0)	0 (0)
t(11q23)	11 (3)	66 (61-75)	4 (36)	4 (36)	1 (9)
+22	9 (2)	65 (61-74)	1 (11)	6 (67)	2 (22)
Anomalies rares	21 (5)	66 (60-75)	21 (100)	0 (0)	0 (0)
Complexe, ≥3 anomalies	83 (22)	68 (60-82)	NA	83 (100)	49 (59)
Complexe, ≥5 anomalies	49 (13)	69 (60-82)	NA	NA	49 (100)

Tableau IV : Fréquence et caractéristiques des différents sous-groupes cytogénétiques.

Les anomalies rares représentent l'ensemble des anomalies constatées chez moins de 3 patients et ont été isolées chez 21 patients (5%). Les caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques de ce groupe sont résumées dans le tableau V.

No.	Caryotype	Sexe	Age	FAB	Loc. extra-méd.	Rép.	DFS (ms)	OS (ms)
1	46,XY,t(1;6)(q23;p21)[18]/46XY[2]	M	61	LAM1	Non	R	(-)	3
2	46,XX,t(8;13)(q13;q21)[16]/46,XX[4]	M	66	LAM2	Non	RC	4	16
3	46,XY,t(8;13)(p11;p13)[10]/46,XY[9]	F	63	LAM2	Non	RC	14	21
4	46,XY,t(2;13)(p21;q23)[12]/46,XY[8]	M	70	LAM4	Rate	D	(-)	<1
5	47,XX,+iso(9p)[11]/46,XX[4]	F	72	LAM1	Non	R	(-)	3
6	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[13]/46,XX[5]	F	62	LAM2	Non	RC	11	24
7	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[11]/46,XX[9]	M	68	LAM2	Non	RC	19	28
8	46,XY,der(10)t(3;10)(q13;p14)[16]/46,XY[4]	M	75	LAM5	Gencives	NT	(-)	4
9	46,XY,der(3)t(3;3)(p26;q12)[17]	M	64	LAM5	Peau	D	(-)	<1
10	46,XX,t(3;3)(q21;q26)[15]	F	69	LAM5	Gencives	D	(-)	<1
11	46,XY,del(1)(p32p36)[12]/46,XY[8]	F	67	LAM1	Non	R	(-)	3
12	46,XY,der(4)t(4;?)(q25;?)[14]/46,XY[5]	M	65	LAM2	Rate	RC	8	18
13	46,Y,t(X;7)(q13;p21)[20]	F	73	LAM6	Non	NT	(-)	14
14	46,XY,inv(1)(p11q11-12)[20]	M	61	LAM2	Foie, rate	D	(-)	<1
15	46,XX,add(12)(p11-12)[12]/46,XX[6]	M	74	LAM4	Peau	R	(-)	5
16	46,XY,t(3;13)(p23;q12)[18]/46,XY[2]	F	66	LAM2	Non	RC	14	28
17	45,XY,-10[11]/46,XY[7]	F	71	LAM6	Non	R	(-)	6
18	46,XX,t(6;22)(q21;q11)[20]	M	62	LAM1	ADP	D	(-)	<1
19	46,XX,t(10;11)(q24;p15)[11]/46,XX[7]	M	69	LAM0	SNC	D	(-)	<1
20	47,XX,+4[12]/46,XX[8]	F	72	LAM1	Non	RC	6	9
21	46,XX,t(7;13)(q11;q11)[16]	M	64	LAM2	Non	RC	8	13

Tableau V : Caractéristiques du groupe des anomalies rares (Loc. extra-méd. : localisations extra-médullaires ; rép. : réponse ; ms : mois ; ADP : adénopathies ; NT : non traité ; R : réfractaire ; D : décès toxique ; RC : rémission complète).

## B) REPARTITION DES DIFFERENTES ANOMALIES

### 1) Répartition selon l'âge

La répartition des différentes anomalies selon l'âge figure dans le tableau VI. Parmi les 376 patients, 146 (39%) ont entre 60 et 65 ans, 124 (32%) ont entre 65 et 70 ans, 93 (25%) ont entre 70 et 75 ans et 14 (4%) ont plus de 75 ans.

Les principaux groupes dont la proportion diminue avec l'âge sont les caryotypes normaux (47% de 60 à 65 ans contre 42% de 70 à 75 ans), la trisomie 8 (14% de 60 à 65 ans contre 11% de 70 à 75 ans), la t(8;21) (3% de 60 à 65 ans contre 0% de 70 à 75 ans) et l'inv(16) (5% de 60 à 65 ans contre 1% de 70 à 75 ans). Parallèlement, les groupes dont la proportion augmente avec l'âge sont la monosomie 5 (5% de 60 à 65 ans contre 10% de 70 à 75 ans), la del(7q) (7% de 60 à 65 ans contre 11% de 70 à 75 ans), la trisomie 11 (2% de 60 à 65 ans contre 7% de 70 à 75 ans), la trisomie 21 (2% de 60 à 65 ans contre 4% de 70 à

75 ans), les anomalies rares (5% de 60 à 65 ans contre 7% de 70 à 75 ans) et les caryotypes complexes  $\geq 3$  anomalies (17% de 60 contre 65 ans à 26% de 70 à 75 ans). La médiane d'âge la plus élevée correspond aux caryotypes complexes  $\geq 5$  anomalies (69 ans).

Anomalie cytogénétique	Ensemble, n (%)	60-65ans (%)	65-70ans (%)	70-75ans (%)	75-80ans (%)	>80ans (%)	Age médian, années (extrêmes)
Total	376 (100)	146 (39)	124 (32)	92 (25)	12 (3)	2 (1)	67 (60-82)
Patients traités	270 (72)	109 (75)	93 (75)	66 (72)	2 (17)	0 (0)	66 (60-78)
Caryotype normal	165 (44)	69 (47)	56 (45)	39 (42)	1 (8)	0 (0)	65 (60-79)
-5/del(5q)	59 (16)	23 (16)	19 (15)	15 (16)	2 (17)	0 (0)	66 (60-78)
-5	23 (6)	7 (5)	6 (5)	9 (10)	1 (8)	0 (0)	67 (60-75)
del(5q)	36 (10)	16 (11)	12 (10)	7 (8)	1 (8)	0 (0)	67 (61-78)
-7/del(7q)	54 (14)	17 (12)	19 (15)	16 (17)	2 (17)	0 (0)	68 (60-79)
-7	17 (4)	7 (5)	6 (5)	6 (7)	2 (17)	0 (0)	67 (60-79)
del(7q)	37 (10)	10 (7)	13 (10)	10 (11)	0 (0)	0 (0)	68 (61-75)
+8	48 (13)	21 (14)	16 (13)	10 (11)	1 (8)	0 (0)	68 (60-78)
-17/del(17p)	23 (6)	7 (5)	7 (6)	8 (9)	1 (8)	0 (0)	67 (60-79)
-17	13 (3)	4 (3)	3 (2)	5 (5)	1 (8)	0 (0)	66 (60-77)
del(17p)	10 (3)	3 (2)	4 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	67 (62-75)
-12/del(12p)	23 (6)	9 (6)	7 (6)	6 (7)	1 (18)	0 (0)	65 (60-76)
-12	6 (2)	3 (2)	2 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	64 (60-73)
del(12p)	17 (4)	6 (4)	5 (4)	5 (5)	1 (8)	0 (0)	65 (61-76)
-20/del(20q)	18 (5)	10 (7)	4 (3)	4 (4)	0 (0)	0 (0)	64 (60-74)
-20	4 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	64 (60-71)
del(20q)	14 (4)	8 (5)	3 (2)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	64 (62-74)
+11	14 (4)	3 (2)	4 (3)	6 (7)	1 (8)	0 (0)	66 (61-77)
+21	12 (3)	3 (2)	4 (3)	4 (4)	1 (8)	0 (0)	65 (60-76)
-13/del(13q)	14 (4)	5 (3)	6 (5)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	66 (61-74)
-13	3 (1)	1 (1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	64 (61-70)
del(13q)	11 (3)	4 (3)	4 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	66 (61-74)
t(8;21)	9 (2)	5 (3)	4 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	65 (60-70)
inv(16)	11 (3)	7 (5)	3 (2)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	64 (60-75)
t(11q23)	11 (3)	3 (2)	5 (4)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	66 (61-75)
+22	9 (2)	2 (1)	4 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)	65 (61-74)
Anomalies rares	21 (5)	8 (5)	7 (6)	6 (7)	0 (0)	0 (0)	66 (60-75)
Complexe, $\geq 3$ anomalies	83 (22)	25 (17)	29 (23)	24 (26)	3 (25)	2 (100)	68 (60-82)
Complexe, $\geq 5$ anomalies	49 (13)	12 (8)	22 (18)	11 (12)	2 (17)	2 (100)	69 (60-82)

Tableau VI : Répartition des différentes anomalies selon l'âge.

## 2) Répartition selon les paramètres cliniques et biologiques

Elle est représentée dans le tableau VII. Sur 376 cas, 267 (71%) sont des LAM de novo et 109 cas (29%) sont des LAM secondaires. Les groupes cytogénétiques les plus représentés dans les LAM secondaires sont +8, del(17p), del(20q), t(11q23), +22, caryotype complexe $\geq$ 3 anomalies et caryotype complexe $\geq$ 5 anomalies, toutes associées à plus de 40% à une LAM secondaire.

La valeur médiane de leucocytose la plus basse correspond au groupe des del(5q) avec une valeur de 1,9 G/L (extrêmes de 0,3 à 5,3) alors que la leucocytose la plus élevée est observée dans le groupe des trisomies 8 avec une valeur de 39,5 G/L (extrêmes de 2,7 à 97,4).

Les groupes les plus associées à des signes de dysplasie sont -5, del(5q), -7, del(7q), del(17p), -20, anomalies rares, caryotype complexe $\geq$ 3 anomalies et caryotype complexe $\geq$ 5 anomalies avec plus de 75% des cas présentant une dysplasie.

La t(8;21) et les anomalies rares constituent les 2 sous-groupes les plus associés à des localisations extra-médullaires avec respectivement 44 et 43%.

## 3) Répartition selon la classification FAB

Elle est résumée dans le Tableau VIII. La proportion des caryotypes normaux est plus faible dans les sous-types LAM 0 (7%), LAM 4 (36%), LAM 5 (39%) et LAM 7 que dans l'ensemble de la population (44%) alors que ce groupe représente la majorité des cas de LAM 1 (55%) et de LAM 2 (57%).

Les sous-types LAM 0, LAM 6 et LAM 7 sont associés à une proportion plus élevée de caryotypes complexes $\geq$ 3 anomalies où ils représentent respectivement 71%, 36% et 60% du total contre 22% dans l'ensemble de la population. Il en est de même pour les caryotypes complexes $\geq$ 5 anomalies qui représentent respectivement 57%, 27% et 40% des sous-types contre 13% dans l'ensemble de la population.

Les anomalies plus particulièrement liées à un sous-type spécifique sont la t(8;21) qui est associée dans tous les cas à une LAM 2, l'inv(16) associée dans 10 cas sur 11 à une LAM 4 et les t(11q23) associées dans 6 cas sur 11 à une LAM 5.

Anomalie cytogénétique	Total, n (%)	LAM de novo, n (%)	LAM secondaire, n (%)	Leucocytose (G/L), valeur médiane (extrêmes)	Signes de dysplasie, n (%)	Localisations extra-médullaires, n (%)
Ensemble	376 (100)	267 (71)	109 (29)	11,3 (0,3-482)	240 (64)	45 (12)
Caryotype normal	165 (44)	99 (60)	66 (40)	10,8 (0,3-95)	85 (52)	17 (10)
-5/del(5q)	59 (16)	38 (64)	21 (36)	2,9 (0,3-57,5)	48 (81)	4 (7)
-5	23 (6)	14 (61)	9 (39)	3,1 (0,4-57,5)	18 (78)	1 (4)
del(5q)	36 (10)	24 (67)	12 (33)	1,9 (0,3-5,3)	30 (83)	3 (8)
-7/del(7q)	54 (14)	35 (65)	19 (35)	4,8 (0,4-79)	42 (78)	8 (15)
-7	17 (4)	11 (65)	6 (35)	6,3 (0,7-79)	14 (82)	4 (24)
del(7q)	37 (10)	24 (65)	13 (35)	4,1 (0,4-56,7)	28 (76)	4 (11)
+8	48 (13)	29 (60)	19 (40)	39,5 (2,7-97,4)	28 (58)	7 (15)
-17/del(17p)	23 (6)	16 (70)	7 (30)	9,6 (1,6-85,6)	17 (74)	2 (9)
-17	13 (3)	10 (77)	3 (23)	6,4 (1,6-64,8)	8 (62)	1 (8)
del(17p)	10 (3)	6 (60)	4 (40)	15,6 (3,8-85,6)	9 (90)	1 (10)
-12/del(12p)	23 (6)	16 (70)	7 (30)	12,5 (2,3-45,7)	13 (57)	2 (9)
-12	6 (2)	4 (66)	2 (34)	9,6 (2,3-32,6)	3 (50)	0 (0)
del(12p)	17 (4)	12 (71)	5 (29)	25,6 (4,6-45,7)	10 (59)	2 (12)
-20/del(20q)	18 (5)	11 (61)	7 (39)	4,2 (0,6-25,7)	13 (72)	1 (6)
-20	4 (1)	3 (75)	1 (25)	3,1 (0,6-12,7)	3 (75)	0 (0)
del(20q)	14 (4)	8 (57)	6 (43)	6,4 (0,8-25,7)	10 (71)	1 (7)
+11	14 (4)	9 (64)	5 (36)	11,2 (1,8-46,5)	7 (50)	2 (14)
+21	12 (3)	9 (75)	3 (25)	14,5 (2,8-254,1)	7 (58)	1 (8)
-13/del(13q)	14 (4)	10 (71)	4 (28)	5,3 (0,8-102,1)	9 (64)	2 (14)
-13	3 (1)	2 (66)	1 (33)	4,2 (0,8-87,4)	1 (33)	0 (0)
del(13q)	11 (3)	8 (73)	3 (27)	9,7 (3,7-102,1)	8 (73)	2 (18)
t(8;21)	9 (2)	8 (89)	1 (11)	6,4 (1,2-24,5)	1 (11)	4 (44)
inv(16)	11 (3)	8 (73)	3 (27)	27,8 (9,2-97,5)	1 (9)	2 (18)
t(11q23)	11 (3)	3 (27)	8 (73)	23,7 (5,6-482)	7 (64)	3 (27)
+22	9 (2)	5 (56)	4 (44)	14,8 (3,7-145,4)	5 (56)	1 (11)
Anomalies rares	21 (5)	13 (62)	8 (38)	9,6 (1-145)	16 (76)	9 (43)
Complexe, ≥3 anomalies	83 (22)	50 (60)	33 (40)	3,2 (0,4-74,7)	68 (82)	13 (16)
Complexe, ≥5 anomalies	49 (13)	24 (49)	25 (51)	3,1 (0,4-65,8)	44 (90)	7 (14)

Tableau VII : Répartition des différentes anomalies selon les principaux critères cliniques et biologiques.

Anomalie cytogénétique	Total, n (%)	LAM 0, n (%)	LAM 1, n (%)	LAM 2, n (%)	LAM 4, n (%)	LAM 5, n (%)	LAM 6, n (%)	LAM 7, n (%)
Ensemble	376 (100)	14 (4)	75 (20)	117 (31)	83 (22)	49 (13)	11 (3)	5 (1)
Caryotype normal	165 (44)	1 (7)	41 (55)	67 (57)	30 (36)	19 (39)	5 (45)	2 (40)
-5/del(5q)	59 (16)	2 (14)	17 (23)	21 (18)	10 (12)	7 (14)	2 (18)	0 (0)
-5	23 (6)	2 (14)	5 (7)	8 (7)	4 (5)	3 (6)	1 (9)	0 (0)
del(5q)	36 (10)	0 (0)	12 (16)	13 (11)	6 (7)	4 (8)	1 (9)	0 (0)
-7/del(7q)	54 (14)	2 (14)	11 (15)	20 (17)	10 (12)	9 (18)	2 (18)	0 (0)
-7	17 (4)	2 (14)	4 (5)	6 (5)	3 (4)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
del(7q)	37 (10)	0 (0)	7 (10)	14 (12)	7 (8)	7 (14)	2 (18)	0 (0)
+8	48 (13)	0 (0)	10 (13)	21 (18)	9 (11)	8 (16)	0 (0)	0 (0)
-17/del(17p)	23 (6)	1 (7)	3 (4)	5 (4)	9 (11)	4 (8)	1 (9)	0 (0)
-17	13 (3)	0 (0)	1 (1)	4 (3)	5 (6)	3 (6)	0 (0)	0 (0)
del(17p)	10 (3)	1 (7)	2 (3)	1 (1)	4 (5)	1 (2)	1 (9)	0 (0)
-12/del(12p)	23 (6)	2 (14)	4 (5)	3 (3)	9 (11)	4 (8)	1 (9)	0 (0)
-12	6 (2)	1 (7)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
del(12p)	17 (4)	1 (7)	3 (4)	2 (2)	7 (9)	3 (6)	1 (9)	0 (0)
-20/del(20q)	18 (5)	0 (0)	4 (5)	8 (7)	2 (2)	4 (8)	0 (0)	0 (0)
-20	4 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
del(20q)	14 (4)	0 (0)	3 (4)	7 (6)	2 (2)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
+11	14 (4)	0 (0)	4 (5)	5 (4)	4 (5)	0 (0)	1 (9)	0 (0)
+21	12 (3)	0 (0)	3 (4)	4 (3)	3 (4)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
-13/del(13q)	14 (4)	1 (7)	3 (4)	4 (3)	4 (5)	2 (4)	1 (9)	0 (0)
-13	3 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
del(13q)	11 (3)	1 (7)	3 (4)	3 (2)	3 (4)	1 (2)	1 (9)	0 (0)
t(8;21)	9 (2)	0 (0)	0 (0)	9 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
inv(16)	11 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	10 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
t(11q23)	11 (3)	2 (14)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	6 (12)	2 (18)	0 (0)
+22	9 (2)	1 (7)	3 (4)	3 (3)	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Anomalies rares	21 (5)	1 (7)	5 (7)	8 (7)	2 (2)	3 (6)	2 (18)	0 (0)
Complexe, ≥3 anomalies	83 (22)	10 (71)	20 (27)	22 (19)	10 (12)	14 (29)	4 (36)	3 (60)
Complexe, ≥5 anomalies	49 (13)	8 (57)	7 (9)	14 (12)	8 (10)	7 (14)	3 (27)	2 (40)

Tableau VIII : Répartition des différentes anomalies selon la classification FAB.

#### 4) Corrélations entre caractéristiques clinico-biologiques et cytogénétique

La corrélation statistique entre les paramètres clinico-biologiques cités précédemment et la cytogénétique a été évaluée au moyen d'un test de rang de Wilcoxon (Armitage 1971) avec une valeur du  $p \leq 0,05$  considérée comme significative. L'ensemble des associations identifiées figure dans le Tableau IX.

Parmi les principales translocations équilibrées, la t(8;21) apparaît comme significativement corrélée à des localisations extra-médullaires (p=0,04), à un âge<70 ans (p=0,005), au sous-type FAB LAM 2 (p=0,01) et à la présence de corps d'Auer (p=0,04) alors que l'inv(16) est associée à une hyperleucocytose>20 G/L (0,04) et au sous-type FAB LAM 4 (p=0,01) et les t(11q23) aux formes secondaires à une tumeur solide (p=0,04) et au sous-type FAB LAM 5 (p=0,05).

Parmi les anomalies de nombre ou de structure, on retrouve principalement l'association significative entre del(17p) et signes de dysplasie (p=0,04) ainsi qu'entre caryotype complexe≥3 et 5 anomalies et âge>65 ans (p=0,04 et 0,03 respectivement).

Anomalie cytogénétique	Caractéristiques cliniques et biologiques associées	p
t(8;21)	Localisations extra-médullaires	0,04
	Age<70 ans	0,005
	LAM2 (FAB)	0,01
	Présence de corps d'Auer	0,04
inv(16)	Hyperleucocytose>20G/L	0,04
	LAM 4 (FAB)	0,01
Trisomie 8	Atteinte cutanée	0,04
	Hyperleucocytose>30G/L	0,03
t(11q23)	LA secondaires (cancer solide)	0,04
	LAM5 (FAB)	0,05
-7	Localisations extra-médullaires	0,05
Del(5q)	Leucopénie<1G/L	0,03
Del(17p)	Signes de dysplasie	0,04
Complexe≥3 anomalies	Age>65 ans	0,04
	Signes de dysplasie	0,04
Complexe≥5 anomalies	LA secondaires	0,04
	Age>65 ans	0,03
	Signes de dysplasie	0,03

Tableau IX : Corrélations entre caractéristiques clinico-biologiques et la cytogénétique.

### III) TAUX DE REPONSE ET DE RECHUTE SELON LA CYTOGENETIQUE

#### A) REPONSE AU TRAITEMENT D'INDUCTION

Sur les 376 patients sélectionnés, 270 (72%) ont reçu une chimiothérapie d'induction et une rémission complète a été obtenue chez 113 d'entre eux (42%) pour 103 maladies réfractaires (38%) et 54 décès toxiques (20%). Les taux respectifs de RC, de maladies réfractaires et de décès toxiques pour chaque groupe cytogénétique figurent dans le Tableau X.

Le taux de RC obtenu dans les différents groupes varie de façon importante, de 0% dans les monosomies 20 à 91% dans les inv(16). En comparaison avec le groupe des caryotypes normaux, dont le taux de RC est 50%, les patients ayant une t(8;21) et une inv(16) ont obtenu un taux significativement supérieur de RC ( $p < 0,001$  dans les 2 groupes). Au contraire, les patients ayant une -17, -12, del(12p), -20, del(13q), un caryotype complexe  $\geq 3$  anomalies et un caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies ont obtenu un taux significativement inférieur de RC ( $p \leq 0,04$  pour tous les groupes). Dans la plupart de ces groupes, le taux de maladie réfractaire est supérieur à 50% alors qu'il est de 35% dans les caryotypes normaux. Les taux de décès toxiques les plus élevés se retrouvent dans les groupes del(12p), -20 et caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies ( $\geq 28\%$  dans ces 3 groupes contre 15% dans celui des caryotypes normaux).

Les patients appartenant aux autres groupes cytogénétiques n'ont pas obtenu de taux de RC significativement supérieur à celui des caryotypes normaux ( $p \geq 0,05$ , voir tableau X). Parmi ceux-ci, on retrouve les -5, del(5q), -7, del(7q), +8, del(17p), del(20q), +11, +21, -13, t(11q23), +22 et anomalies rares.

#### B) TAUX DE RECHUTE

Le taux de rechute en fonction des anomalies cytogénétiques au diagnostic est également précisé dans le Tableau X. Il est de 86% pour l'ensemble des patients mis en RC et de 82% pour les patients ayant un caryotype normal.

Les anomalies associées à un taux de RC significativement plus élevé sont associées à un taux de rechute plus faible, soit 63% pour la t(8;21) et 70% pour l'inv(16). Au contraire, les anomalies associées à un plus faible taux de RC ont un taux de rechute supérieur à 90% à l'exception de del(12p) et del(13q).



Anomalie cytogénétique	Nombre de patients (%)	Nombre de patients traités (%)	Taux de RC, n (%)	p	Maladie réfractaire n (%)	Mortalité toxique, n (%)	Rechute, n (%)
Total	376 (100)	270 (72)	113 (42)	NA	103 (38)	54 (20)	97 (86)
Caryotype normal	165 (44)	111 (67)	56 (50)	NA	39 (35)	16 (15)	46 (82)
-5/del(5q)	59 (16)	49 (83)	8 (16)	0,001	26 (54)	15 (30)	7 (88)
-5	23 (6)	19 (83)	3 (16)	0,001	10 (53)	6 (31)	3 (100)
del(5q)	36 (10)	30 (83)	5 (17)	0,001	16 (53)	9 (30)	4 (80)
-7/del(7q)	54 (14)	44 (81)	9 (20)	0,006	27 (61)	8 (19)	9 (100)
-7	17 (4)	12 (71)	3 (25)	0,001	7 (56)	2 (19)	3 (100)
del(7q)	37 (10)	32 (86)	6 (19)	0,008	20 (62)	6 (19)	6 (100)
+8	48 (13)	42 (88)	15 (35)	0,06	16 (38)	11 (27)	13 (87)
-17/del(17p)	23 (6)	15 (65)	4 (27)	0,05	8 (53)	3 (20)	4 (100)
-17	13 (3)	9 (69)	2 (22)	0,02	6 (67)	1 (11)	2 (100)
del(17p)	10 (3)	6 (60)	2 (33)	0,06	2 (33)	2 (33)	2 (100)
-12/del(12p)	23 (6)	16 (70)	3 (19)	0,01	9 (56)	4 (25)	2 (67)
-12	6 (2)	4 (67)	1 (25)	0,04	3 (75)	0 (0)	1 (100)
del(12p)	17 (4)	12 (71)	2 (17)	0,02	6 (50)	4 (33)	1 (50)
-20/del(20q)	18 (5)	13 (72)	3 (23)	0,03	7 (54)	3 (23)	3 (100)
-20	4 (1)	3 (75)	0 (0)	<0,001	2 (66)	1 (33)	NA
del(20q)	14 (4)	10 (71)	3 (30)	0,06	5 (50)	2 (20)	3 (100)
+11	14 (4)	10 (71)	4 (40)	0,12	4 (40)	2 (20)	4 (100)
+21	12 (3)	7 (58)	2 (29)	0,06	4 (57)	1 (14)	2 (100)
-13/del(13q)	14 (4)	12 (85)	4 (33)	0,06	6 (50)	2 (17)	3 (75)
-13	3 (1)	3 (100)	2 (66)	0,12	1 (33)	0 (0)	2 (100)
del(13q)	11 (3)	9 (82)	2 (22)	0,03	5 (56)	2 (22)	1 (50)
t(8;21)	9 (2)	9 (100)	8 (89)	<0,001	0 (0)	1 (11)	5 (63)
inv(16)	11 (3)	11 (100)	10 (91)	<0,001	0 (0)	1 (9)	7 (70)
t(11q23)	11 (3)	9 (82)	5 (56)	0,25	3 (33)	1 (11)	4 (80)
+22	9 (2)	7 (78)	2 (29)	0,08	3 (43)	2 (29)	2 (100)
Anomalies rares	21 (5)	19 (90)	8 (42)	0,12	5 (26)	6 (32)	8 (100)
Complexe, ≥3 anomalies	83 (22)	60 (72)	15 (25)	0,03	32 (53)	13 (22)	14 (93)
Complexe, ≥5 anomalies	49 (13)	40 (82)	8 (20)	0,01	21 (52)	11 (28)	8 (100)

Tableau X : Réponse au traitement d'induction et taux de rechute selon la cytogénétique (NA : non applicable).

## IV) DONNEES DE SURVIE SELON LE GROUPE CYTOGENETIQUE

### A) ENSEMBLE DE LA POPULATION

Les données de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) à 3 ans sont détaillées dans le Tableau XI. La durée médiane de suivi pour l'évaluation de la survie est de 112 mois et la médiane de survie pour l'ensemble de la population est de 8,1 mois. La DFS globale à 3 ans est de 5% (IC 95%) et l'OS à 3 ans de 6% (IC 95%). La courbe de survie globale correspondant à l'ensemble de la population est représentée sur la Figure 3a. L'influence de la période de traitement sur l'OS est illustrée sur la Figure 3b.

Concernant le groupe des caryotypes normaux, la médiane de survie est de 11,2 mois, la DFS à 3 ans de 12% et l'OS à 3 ans également de 12%. L'analyse de l'impact des anomalies cytogénétiques sur la DFS et l'OS a permis d'identifier un groupe dont les résultats sont significativement meilleurs : t(8;21) avec une médiane de survie de 14,6 mois, une DFS à 3 ans de 22% (p=0,04) et une OS à 3 ans de 44% (p=0,01) et inv(16) avec une médiane de survie de 16,5 mois, une DFS à 3 ans de 27% (p=0,02) et une OS à 3 ans de 36% (p=0,005). Ce groupe est identique à celui associé à un taux significativement supérieur de RC.

L'analyse séparée de la DFS à 3 ans des différents groupes cytogénétiques a permis d'identifier des anomalies dont les résultats sont significativement inférieurs à ceux des caryotypes normaux. Il s'agit de -5, del(5q), -7, del(7q), -17, del(17p), -12, del(12p), -20, del(20q), +21, anomalies rares, caryotype complexe $\geq 3$  anomalies et caryotype complexe $\geq 5$  anomalies. La DFS à 3 ans de toutes ces anomalies est de 0% à l'exception des del(12p) qui est à 8% et des caryotypes complexes $\geq 3$  anomalies qui est à 2%. La valeur du p correspondant à ces groupes est inférieure à 0,03.

L'analyse de l'OS à 3 ans par anomalie cytogénétique a également permis d'identifier des groupes ayant une survie significativement inférieure : -5, del(5q), -7, -17, del(17p), -12, del(12p), -20, del(20q), +11, -13, anomalies rares, caryotype complexe $\geq 3$  anomalies et caryotype complexe $\geq 5$  anomalies. L'OS correspondant à ces groupes est de 0% à l'exception de del(12p), +11 et caryotype complexe $\geq 3$  anomalies (p $\leq$ 0,04 pour tous les groupes). Les anomalies associées à la fois à une OS et une DFS inférieures sont -5, del(5q), -7, -17, -12, del(12p), -20, del(20q), anomalies rares, caryotype complexe $\geq 3$  anomalies et caryotype complexe $\geq 5$  anomalies (p $\leq$ 0,04).

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients traités (%)	DFS à 3 ans (IC à 95%)	p	Médiane de survie (mois)	OS à 3 ans (IC à 95%)	p
Total	270 (72)	0,05 (0,03-0,08)	NA	8,1	0,06 (0,02-0,1)	NA
Caryotype normal	111 (67)	0,12 (0,09-0,16)	NA	11,2	0,12 (0,08-0,15)	NA
-5/del(5q)	49 (83)	0	<0,001	6,8	0	<0,001
-5	19 (83)	0	<0,001	5,6	0	<0,001
del(5q)	30 (83)	0	<0,001	7,3	0	<0,001
-7/del(7q)	44 (81)	0	0,005	10,6	0,02 (0,01-0,03)	0,005
-7	12 (71)	0	<0,001	4,7	0	<0,001
del(7q)	32 (86)	0	0,01	11,4	0,03 (0,01-0,05)	0,008
+8	42 (88)	0,1 (0,08-0,15)	0,15	16,2	0,14 (0,1-0,2)	0,2
-17/del(17p)	15 (65)	0	<0,001	6,7	0	<0,001
-17	9 (69)	0	<0,001	4,7	0	<0,001
del(17p)	6 (60)	0	<0,001	3,6	0	<0,001
-12/del(12p)	16 (70)	0,06 (0,03-0,08)	0,007	7,8	0,06 (0,03-0,08)	0,008
-12	4 (67)	0	<0,001	5,1	0	<0,001
del(12p)	12 (71)	0,08 (0,04-0,1)	0,02	11,4	0,08 (0,04-0,1)	0,04
-20/del(20q)	13 (72)	0	0,005	6,2	0	0,006
-20	3 (75)	0	0,03	5,6	0	0,02
del(20q)	10 (71)	0	0,008	6,4	0	0,008
+11	10 (71)	0,1 (0,05-0,12)	0,08	12,2	0,1 (0,08-0,14)	0,02
+21	7 (58)	0	0,02	8,3	0,14 (0,1-0,2)	0,15
-13/del(13q)	12 (85)	0,08 (0,02-0,1)	0,06	9,8	0,08 (0,05-0,15)	0,06
-13	3 (100)	0	0,06	8,2	0	0,04
del(13q)	9 (82)	0,11 (0,08-0,15)	0,07	10,4	0,11 (0,08-0,15)	0,07
t(8;21)	9 (100)	0,22 (0,15-0,28)	0,04	14,6	0,44 (0,32-0,5)	0,01
inv(16)	11 (100)	0,27 (0,23-0,3)	0,02	16,5	0,36 (0,3-0,4)	0,005
t(11q23)	9 (82)	0,11 (0,06-0,2)	0,34	13,7	0,22 (0,2-0,35)	0,42
+22	7 (78)	0,14 (0,1-0,2)	0,15	11,7	0,14 (0,08-0,18)	0,13
Anomalies rares	19 (90)	0	<0,001	8,3	0	<0,001
Complexe, ≥3 anomalies	60 (72)	0,02 (0,01-0,04)	<0,001	4,8	0,03 (0,02-0,04)	<0,001
Complexe, ≥5 anomalies	40 (82)	0	<0,001	4,7	0	<0,001

Tableau XI : Survie sans maladie (DFS) et survie globale à 3 ans selon les différents groupes cytogénétiques (NA : non applicable).

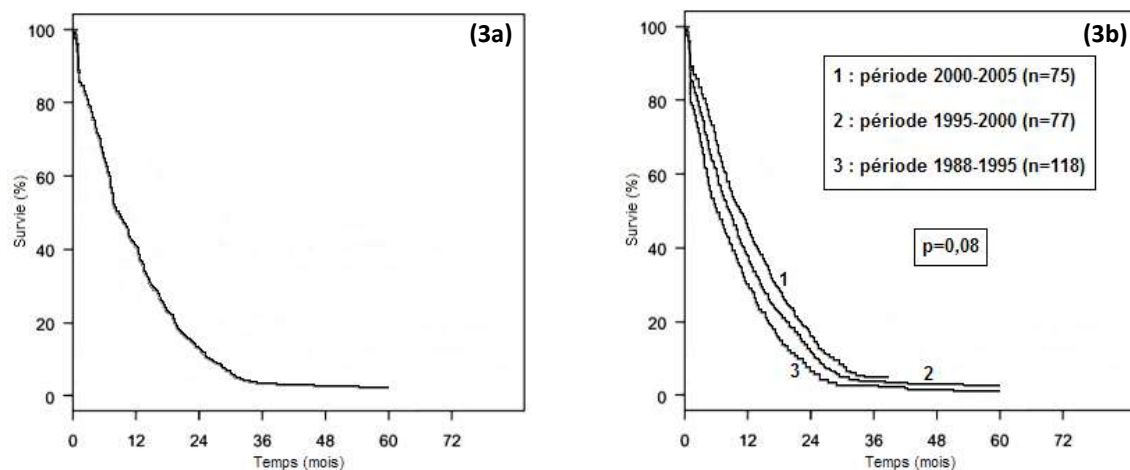


Figure 3 : **(3a)** Courbe de survie globale, ensemble de la population (n=270) **(3b)** Influence de la période de traitement sur la survie globale.

## B) IMPACT DES ANOMALIES DES CHROMOSOMES 5 ET 7

Nous avons cherché à déterminer si les paramètres de réponse et de survie (taux de RC, DFS et OS à 3 ans) étaient différents selon le caractère isolé, associé à une anomalie ou à un caryotype complexe au sein des groupes cytogénétiques comprenant une anomalie des chromosomes 5 et 7 (respectivement rencontrés chez 59 et 54 patients). Les résultats figurent dans le tableau XII.

L'analyse du groupe -5/del(5q) révèle une forte association à un caryotype complexe : 19 patients sur 23 (83%) pour les -5 et 30 patients sur 36 (83%) pour les del(5q). Chez les patients ayant une -5/del(5q) non associée à un caryotype complexe, seuls 2 patients sur 23 (9%) ont une -5 isolée et 3 patients sur 36 (8%) ont une del(5q) isolée. Le caractère péjoratif de l'ensemble des anomalies -5/del(5q) en terme de taux de RC ( $p < 0,001$ ) apparaît donc très lié à la présence d'un caryotype complexe car le taux de RC des -5 et des del(5q) isolées ou associées à seule autre une anomalie n'est pas significativement inférieur à celui des caryotypes normaux ( $p > 0,05$ ). Cette forte influence du caryotype complexe n'est cependant pas vérifiée en terme de DFS où les -5 et del(5q) isolées ou associées à une seule autre anomalie sont significativement péjoratives avec une DFS à 3 ans à 0% ( $p \leq 0,05$ ). Cette dernière constatation est également valable pour l'OS où les -5 et del(5q) sont associées à une survie globale de 0% à 3 ans ( $p \leq 0,05$ ).

L'analyse du groupe -7/del(7q) retrouve également une fréquente association à un caryotype complexe, celle-ci étant plus marquée pour les -7 (13 patients sur 17, soit 76%) que pour les del(7q) (17 patients sur 37, soit 46%). De la même façon que pour les anomalies du chromosome 5, le caractère péjoratif du groupe -7/del(7q) en terme d'obtention

d'une RC ( $p < 0,001$ ) disparaît lorsque l'on considère les -7 et les del(7q) isolées ou associées à une seule anomalie ( $p > 0,05$ ). L'analyse de la DFS des anomalies isolées du chromosome 7 révèle leur caractère péjoratif indépendant de l'association à un caryotype complexe avec une DFS de 0% à 3 ans ( $p = 0,05$ ). Ce caractère péjoratif est également confirmé lorsque l'on considère l'OS de ces anomalies isolées, à l'exception des del(7q) pour lesquelles la différence avec les caryotypes normaux n'est pas significative ( $p = 0,15$ ) alors qu'elle l'est en association avec une anomalie ( $p = 0,005$ ) ou un caryotype complexe ( $p = 0,001$ ).

L'influence des anomalies -5/del(5q) et -7/del(7q) sur la survie globale est illustrée sur la Figure 4 et le poids de l'association à un caryotype complexe sur les Figures 5a et 5b.

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients traités, n (%)	RC, n (%)	p	DFS à 3 ans	P	OS à 3 ans	p
<b>Caryotype normal</b>	111 (67)	56 (50)	NA	0,12	NA	0,12	NA
<b>-5/del(5q)</b>	49 (83)	8 (16)	<0,001	0	<0,001	0	<0,001
-5 isolée	2 (100)	1 (50)	0,15	0	0,05	0	0,05
-5 avec 1 autre anomalie	1 (50)	0 (0)	0,08	0	0,05	0	0,05
-5 avec caryotype complexe	16 (84)	2 (12)	<0,001	0	0,02	0	0,02
del(5q) isolée	3 (100)	2 (66)	0,1	0	0,02	0	0,02
del(5q) avec 1 autre anomalie	1 (33)	0 (0)	0,06	0	0,05	0	0,05
del(5q) avec caryotype complexe	26 (87)	3 (12)	<0,001	0	0,01	0	0,01
<b>-7/del(7q)</b>	44 (81)	9 (20)	0,001	0	0,005	0,02	0,005
-7 isolée	1 (50)	1 (100)	0,14	0	0,05	0	0,05
-7 avec 1 autre anomalie	1 (50)	0 (0)	0,1	0	0,08	0	0,05
-7 avec caryotype complexe	10 (77)	2 (20)	0,001	0	0,02	0	0,01
del(7q) isolée	3 (60)	1 (33)	0,08	0	0,05	0,33	0,15
del(7q) avec 1 autre anomalie	13 (87)	4 (31)	0,06	0	0,01	0	0,005
del(7q) avec caryotype complexe	16 (94)	1 (6)	<0,001	0	0,04	0	0,001

Tableau XII : Impact des anomalies surajoutées aux -5/del(5q) et -7/del(7q) en terme de taux de RC, DFS et OS à 3 ans.

Figure 4 : Valeur pronostique des anomalies des Chromosomes 5 et 7 en terme de survie globale (caryotype normal n=111 ; -5/del(5q) n=49 ; -7/del(7q) n=44).

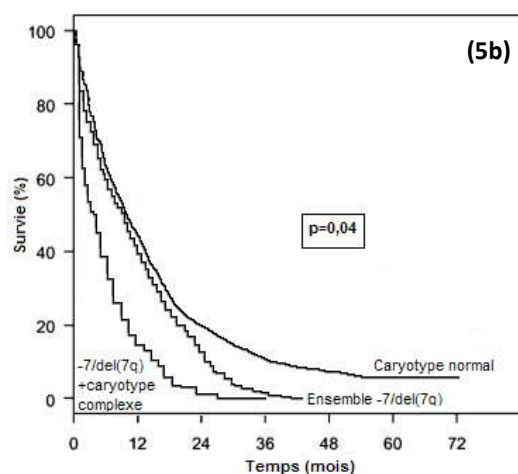
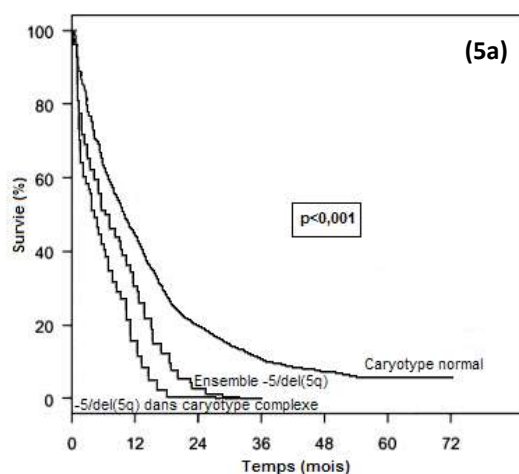
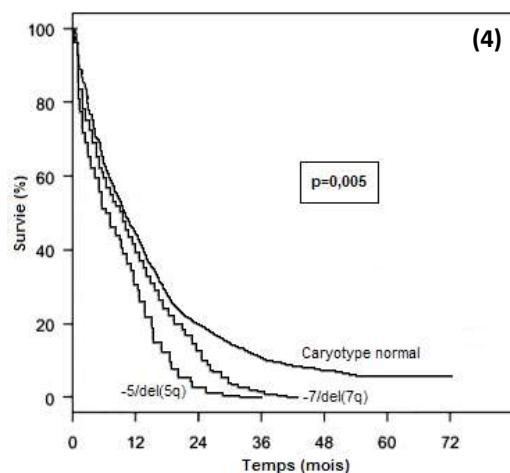


Figure 5 : **(5a)** Courbe de survie globale des -5/del(5q) (n=49) et des -5/del(5q) dans un caryotype complexe (n=42) **(5b)** Courbe de survie globale des -7/del(7q) (n=44) et des -7/del(7q) dans un caryotype complexe (n=26).

### C) IMPACT DE LA TRISOMIE 8 ET DES REARRANGEMENTS MLL

La trisomie 8 apparaît dans la littérature comme dans notre série comme la trisomie la plus fréquente dans les LAM au diagnostic (voir Tableau IV). Il s'agit cependant d'un groupe hétérogène car la +8 peut être isolée, associée à une autre anomalie non péjorative ou s'intégrer dans un caryotype complexe. Plusieurs études ont montré que le pronostic des +8 dépend de son caractère isolé ou associé à une autre anomalie de pronostic favorable ou défavorable (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Schoch, Haase et al. 1997). Nous avons donc analysé le taux de RC, la DFS et l'OS à 3 ans de l'ensemble des +8 de notre série selon leur caractère isolé ou associé à une ou plusieurs autres anomalies (voir Tableau XIII).

Sur l'ensemble des trisomies 8 (48 patients), 16 (33%) sont isolées, 19 (40%) sont associées à une autre anomalie et 13 (27%) sont associées à un caryotype complexe. Les

+8 isolées et associées à une seule autre anomalie ont un taux d'obtention de RC, une DFS et une OS non significativement inférieurs à ceux des caryotypes normaux ( $p \geq 0,07$  pour tous les groupes). Les +8 s'intégrant dans un caryotype complexe ont une DFS et une OS inférieures mais un taux d'obtention de RC non différent de ceux des caryotypes normaux ( $p=0,06$  pour le taux de RC,  $p=0,03$  pour la DFS et  $p=0,02$  pour l'OS). Ces données confirment donc que le pronostic des +8 dépend de leur association ou non à un caryotype complexe et que le pronostic des trisomies 8 isolées est identique à celui des caryotypes normaux.

La valeur pronostique des réarrangements MLL dans la LAM reste controversée. Certaines études associent les t(11q23) à une OS non différente de celles des caryotypes normaux (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006 ; Farag, Archer et al. 2006) alors que d'autres les classent dans le groupe des anomalies péjoratives (van der Holt, Breems et al. 2006). Nous avons donc analysé les taux de RC et les paramètres de survie de l'ensemble des t(11q23) de notre série selon leur caractère isolé ou associé à d'autre anomalies. Un total de 11 réarrangements MLL a été identifié dont 4 (36%) isolées, 3 (28%) associées à une seule autre anomalie et 4 (36%) associées à un caryotype complexe (voir Tableau XIII). Les t(11q23) isolées et associées à une seule anomalie ont un taux de RC, une DFS et une OS à 3 ans non différente de celle des caryotypes normaux ( $p \geq 0,08$  pour chaque comparaison). Seules les t(11q23) associées à un caryotype complexe ont une OS inférieure à celle des caryotypes normaux ( $p=0,02$ ), sans différence significative en terme de taux de RC ( $p=0,1$ ) et de DFS ( $p=0,25$ ). Cette absence de différence est cependant difficile d'interprétation en raison du faible effectif (4 patients).

Nous avons également évalué les paramètres de réponse et de survie associés aux différents réarrangements MLL selon le partenaire identifié (voir Tableau XIV). Sur 11 t(11q23) répertoriées, on retrouve six t(9;11), deux t(6;11), une t(10;11), une t(11;19) et une translocation dont le partenaire n'est pas connu. Le taux de RC global est de 56%, avec une DFS de 11% et une OS de 22% à 3 ans. Les t(9;11) sont associées à une DFS de 20% et à une OS de 40% à 3 ans alors qu'aucun patient porteur des autres réarrangement n'est en vie à 3 ans. Cette différence n'est cependant pas significative en raison d'un nombre trop faible de patients.

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients traités, n (%)	RC, n (%)	p	DFS à 3 ans	P	OS à 3 ans	p
<b>Réarrangement MLL</b>	9 (82)	5 (56)	0,18	0,11	0,34	0,22	0,42
t(11q23) isolée	4 (100)	3 (75)	0,12	0,25	0,4	0,25	0,25
t(11q23) avec 1 autre anomalie	2 (66)	1 (50)	0,18	0	0,08	0,5	0,18
t(11q23) avec caryotype complexe	3 (75)	1 (33)	0,1	0	0,25	0	0,04
<b>Trisomie 8</b>	42 (88)	15 (35)	0,12	0,1	0,15	0,14	0,2
Trisomie 8 isolée	15 (94)	8 (53)	0,18	0,13	0,3	0,2	0,18
Trisomie 8 avec 1 autre anomalie	16 (84)	4 (25)	0,07	0,12	0,35	0,19	0,15
Trisomie 8 avec caryotype complexe	11 (85)	3 (27)	0,06	0	0,03	0	0,02

Tableau XIII : Impact des réarrangements MLL et des trisomies 8 sur le taux de RC, la DFS et l'OS à 3 ans.

Translocation intéressant MLL	Nombre total de patients	Nombre de patients traités	Leucocytose (G/L), valeur médiane	Rémission complète (%)	DFS à 3 ans (IC à 95%)	OS à 3 ans (IC à 95%)
Total	11	9	23,7	56	0,11 (0,06-0,2)	0,22 (0,2-0,35)
t(9;11)(p22;q23)	6	5	32,4	60	0,2 (0,15-0,3)	0,4 (0,3-0,5)
t(6;11)(q27;q23)	2	1	18,7	100	0	0
t(10;11)(p12;q23)	1	1	8,2	0	0	0
t(11;19)(q23;p13.1)	1	1	12,4	0	0	0
Non identifiée	1	1	43,7	100	0	0

Tableau XIV : Paramètres de réponse et de survie associés aux différentes translocations impliquant MLL.

Les courbes de survie globale des trisomies 8 selon le nombre d'anomalies associées ainsi que de l'ensemble des réarrangements MLL sont illustrées sur les Figures 6a et 6b.



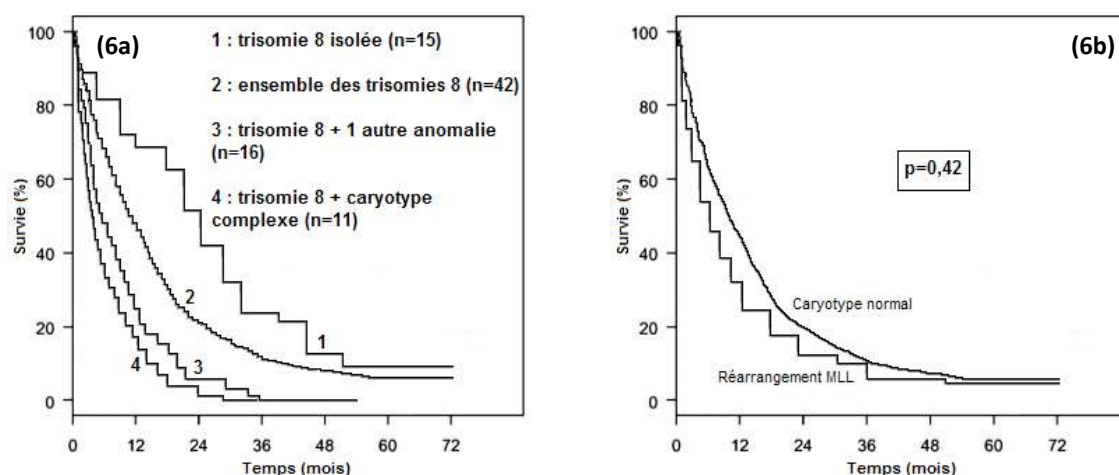


Figure 6 : **(6a)** Survie globale des trisomies 8 selon leur caractère isolé ou associé à d'autres anomalies **(6b)** Survie globale des réarrangements MLL (n=9) par rapport aux caryotypes normaux (n=111).

## D) VALEUR PRONOSTIQUE DES CARYOTYPES COMPLEXES

Différentes classifications cytogénétiques ont défini un caryotype complexe par la présence d'au moins 5 anomalies clonales (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Grimwade, Walker et al. 2001) et d'autres par au moins 3 anomalies en l'absence de t(8;21), inv(16)/t(16;16) et t(15;17) (Slovak, Kopecky et al. 2000 ; Schoch, Haferlach et al. 2001 ; Byrd, Mrozek et al. 2002). La définition de cette catégorie reste empirique avec très peu d'études évaluant le pronostic en fonction du nombre d'anomalies retrouvées. Nous avons donc analysé les paramètres de réponse et de survie des caryotypes complexes en séparant ceux ayant 3 ou 4 anomalies (n=34) et ceux ayant au moins 5 anomalies (n=49).

Les caractéristiques cliniques et pronostiques de chaque groupe sont représentées dans le Tableau XV. L'âge médian des caryotypes comprenant 3 ou 4 anomalies est de 66 ans et celui des caryotypes comprenant au moins 5 anomalies est de 69 ans, sans différence significative (p=0,08). Les médiane de leucocytose au diagnostic est également équivalente dans les 2 groupes (p=0,14). Le taux d'obtention de RC est significativement supérieur dans le groupe 3 à 4 anomalies (35%) par rapport au groupe 5 anomalies ou plus (20%, p=0,03). De la même façon, la DFS et l'OS à 3 ans sont significativement supérieures chez les patients ayant 3 ou 4 anomalies avec une DFS à 5% et une OS à 10% à 3 ans contre 0% chez les patients ayant au moins 5 anomalies (p=0,04 pour la DFS et p=0,01 pour l'OS). Ces résultats témoignent donc de la pertinence de la séparation de ces 2 groupes puisque le nombre d'anomalie est discriminant en terme de survie sans maladie et de survie globale. Les courbes de survie respectives des caryotypes complexe et très complexes se trouvent sur la Figure 7.

Anomalie cytogénétique	Nombre de patients	Nombre de patients traités (%)	RC, n (%)	p	DFS à 3 ans	p	OS à 3 ans	p
Caryotype complexe (3 ou 4 anomalies)	34	20 (59)	7 (35)	0,03	0,05	0,03	0,1	0,05
Caryotype très complexe (≥5 anomalies)	49	40 (82)	8 (20)	0,01	0	<0,001	0	<0,001
p (comparaison ≥3 anomalies vs. ≥5 anomalies)	NA	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	NA	<b>0,04</b>	NA	<b>0,01</b>	NA

Tableau XV : Comparaison des paramètres de réponse et de survie entre caryotype complexe≥3 anomalies et caryotype complexe≥5 anomalies.

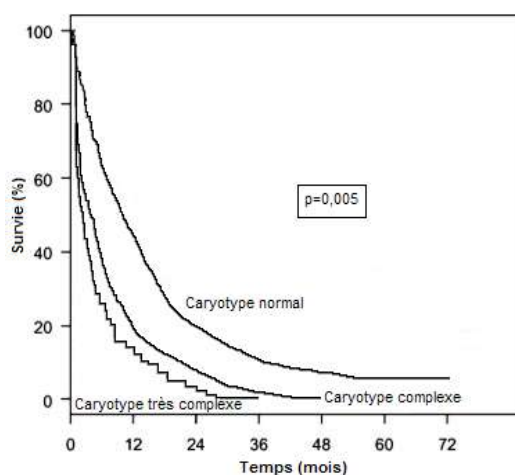


Figure 7 : Survie globale des caryotypes complexes (n=20) et des caryotypes très complexes (n=40) par rapport aux caryotypes normaux (n=111).

## E) STRATIFICATION DU RISQUE PAR LA CYTOGENETIQUE

Nous avons utilisé un modèle à hasard proportionnel afin d'identifier différents sous-groupes cytogénétiques pronostiques selon la DFS à 3 ans, l'OS à 3 ans et la probabilité d'obtention d'une RC pour l'ensemble des patients atteints de LAM et âgés de 60 ans et plus au diagnostic. L'objectif de l'identification des ces sous-groupes est de générer un système

de stratification du risque par la cytogénétique pouvant permettre d'adapter le traitement à chaque catégorie de patients.

En accord avec les résultats des études précédentes ayant évalué la valeur pronostique de la cytogénétique dans la LAM du sujet âgé (Farag, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006 ; van der Holt, Breems et al. 2006), nous avons considéré les caryotypes normaux comme appartenant au groupe de risque intermédiaire. Les patients ayant un taux d'obtention de RC, une DFS et une OS à 3 ans significativement supérieurs ou inférieurs aux caryotypes normaux ( $p \leq 0,05$ ) ont été classés respectivement dans les groupes de risque favorable et défavorable. Les patients avec un taux de RC, une DFS et une OS à 3 ans similaire aux caryotypes normaux ( $p > 0,05$ ) ont été classés dans le groupe de risque intermédiaire. Le Tableau XVI résume l'ensemble des anomalies selon leur appartenance au groupe de risque favorable, intermédiaire ou défavorable en terme de probabilité d'obtention de RC, de DFS à 3 ans et d'OS à 3 ans.

En appliquant ce système de stratification du risque par la cytogénétique pour la probabilité de survie à 3 ans aux 270 patients traités inclus dans notre étude, 20 (7%) appartiennent au groupe favorable, 171 (63%) appartiennent au groupe intermédiaire et 79 (30%) appartiennent au groupe défavorable. Leur taux d'obtention de RC respectifs est de 90%, 45% et 26% et leur taux de rechute à 3 ans de 70%, 82% et 96%. L'ensemble de ces données figure dans le Tableau XVII. La survie globale à 3 ans du groupe favorable est de 25%, celle du groupe intermédiaire de 8% et celle du groupe défavorable de 3%. Si on évalue dans chaque groupe de risque le nombre total de patients en RC à 5 ans que l'on peut donc considérer comme guéris, il est de 4 (20%) dans le groupe favorable, de 5 (3%) dans le groupe intermédiaire et de 0 dans le groupe défavorable. Le total de patients considérés comme guéris pour l'ensemble des 3 groupes est ainsi de 9 sur les 270 patients ayant reçu un traitement d'induction, soit 3%. Ces chiffres confirment donc le mauvais pronostic global déjà connu de la LAM du sujet âgé malgré un traitement d'induction par chimiothérapie intensive.

Les courbes de survie et de survie sans maladie des 3 groupes de risque sont représentées sur les Figures 8a et 8b et l'incidence cumulative des rechutes par groupe sur la Figure 9. Les courbes de survie selon les principales anomalies constitutives des 3 groupes pronostiques sont visualisées sur la Figure 10.

Groupe cytogénétique	Succès de l'induction (RC)	Survie sans maladie à 3 ans	Survie globale à 3 ans
<b>Favorable</b>	t(8;21) inv(16) ou t(16;16)	t(8;21) inv(16) ou t(16;16)	t(8;21) inv(16) ou t(16;16)
<b>Intermédiaire</b>	Caryotype normal -5 del(5q) -7 del(7q) +8 del(17p) del(20q) +11 +21 -13 t(11q23) +22 Anomalies rares	Caryotype normal +8 +11 -13 del(13q) del(13q) t(11q23) +22	Caryotype normal +8 +21 del(13q) t(11q23) +22 del(7q)
<b>Défavorable</b>	-17 -12 del(12p) -20 del(13q) Caryotype complexe ≥3 anomalies Caryotype très complexe ≥5 anomalies	-5 del(5q) -7 del(7q) -17 del(17p) -12 del(12p) -20 del(20q) +21 Anomalies rares Caryotype complexe ≥3 anomalies Caryotype très complexe ≥5 anomalies	-5 del(5q) -7 -17 del(17p) -12 del(12p) -20 del(20q) +11 -13 Anomalies rares Caryotype complexe ≥3 anomalies Caryotype très complexe ≥5 anomalies

Tableau XVI : Groupes de risque cytogénétique selon le taux de RC, la survie sans maladie et la survie globale.

Groupe de risque cytogénétique	Nombre de patients traités	Taux de RC (%)	Décès toxique (%)	Maladie réfractaire (%)	Rechute à 3 ans (%)	Médiane de survie (mois)	OS à 3 ans (%)	OS à 5 ans (%)	Patients en RC à 5 ans, n (%)
Faible	20	90	10	0	70	15,7	25	20	4 (20)
Intermédiaire	171	45	18	37	82	9,3	8	3	5 (3)
Élevé	79	26	24	50	96	5,6	3	0	0

Tableau XVII : Paramètres de réponse au traitement et de survie par groupe de risque cytogénétique (RC : rémission complète, OS : survie globale).

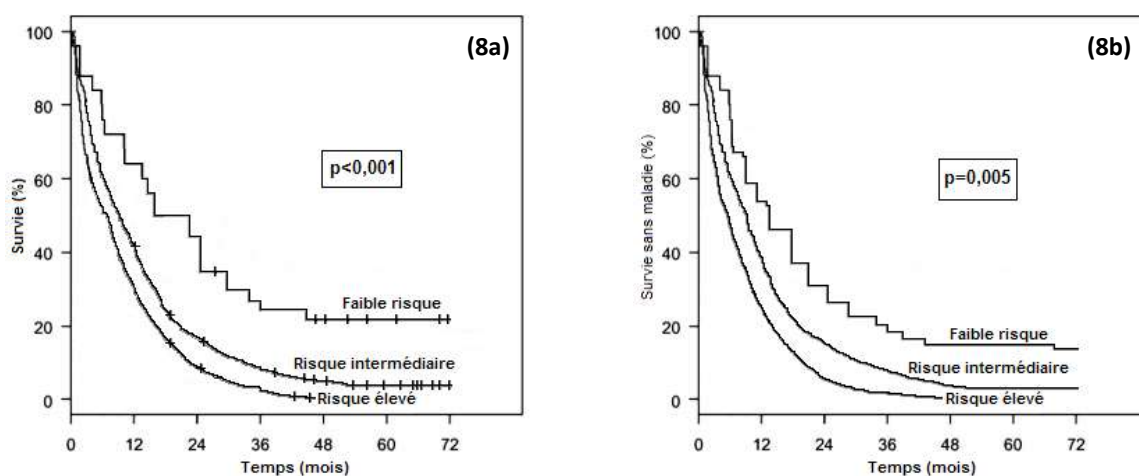


Figure 8 : **(8a)** Survie globale selon le groupe de risque cytogénétique (faible n=20, intermédiaire n=171, élevé n=79) **(8b)** Survie sans maladie selon le groupe de risque cytogénétique (faible n=20, intermédiaire n=152, élevé n=98).

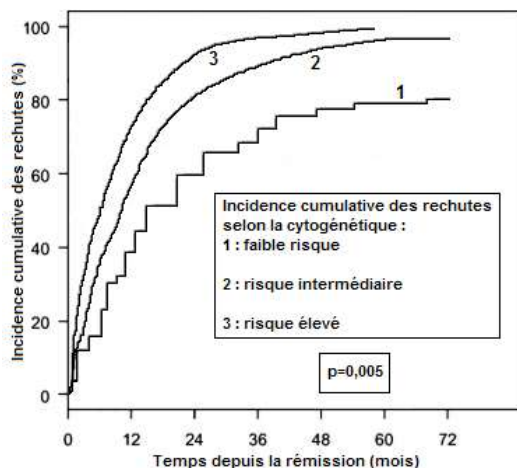


Figure 9 : Incidence cumulative des rechutes par groupe cytogénétique (faible n=20, intermédiaire n=152, élevé n=98).

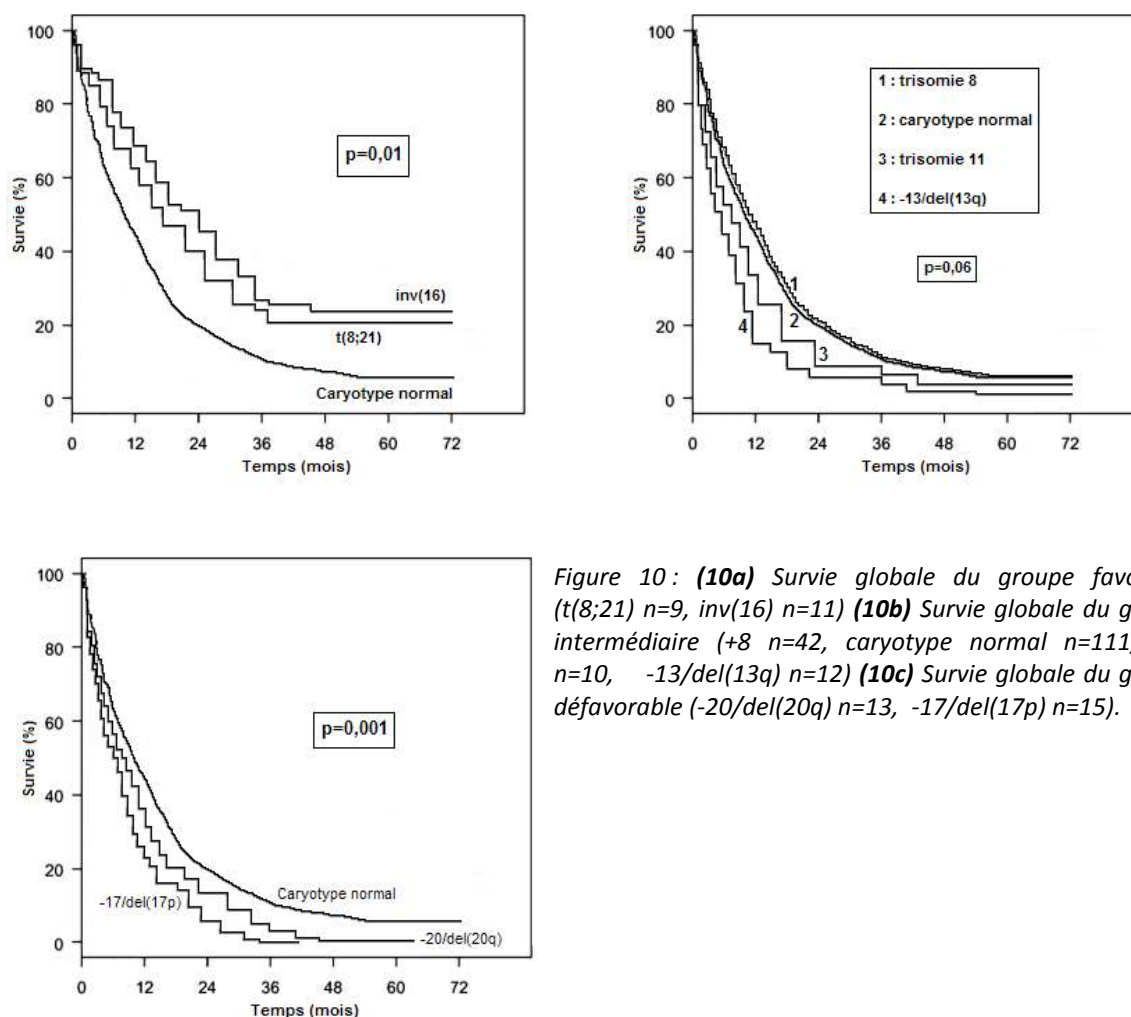


Figure 10: **(10a)** Survie globale du groupe favorable ( $t(8;21)$   $n=9$ ,  $inv(16)$   $n=11$ ) **(10b)** Survie globale du groupe intermédiaire (+8  $n=42$ , caryotype normal  $n=111$ , +11  $n=10$ , -13/del(13q)  $n=12$ ) **(10c)** Survie globale du groupe défavorable (-20/del(20q)  $n=13$ , -17/del(17p)  $n=15$ ).

## V) ANALYSE MULTIVARIEE

Afin de définir précisément un système d'évaluation du risque ayant pour but d'orienter dès le diagnostic les patients soit vers une chimiothérapie d'induction conventionnelle soit vers un essai clinique ou une prise en charge symptomatique, nous avons analysé les facteurs influençant de façon significative le taux de RC, la survie sans maladie et la survie globale à 3 ans. L'ensemble des résultats de cette analyse multivariée figure dans le Tableau XVIII.

Les facteurs influençant le taux de RC ont été évalués au moyen d'un modèle de régression logistique linéaire et ceux ayant un impact sur la DFS et l'OS au moyen d'un modèle de régression de Cox (voir Patients, Matériels et Méthodes). L'âge au diagnostic est la seule variable pour laquelle un seuil clair a été identifié sur l'analyse par test du log-rank

(66 ans,  $p < 0,01$ , voir Figure 11). Les facteurs prédictifs d'obtention de la RC sont le chiffre de globules blancs au diagnostic ( $p = 0,01$ ), le sexe ( $p = 0,03$ ), l'âge ( $p = 0,02$  si  $> 65$  ans et  $p < 0,001$  si  $> 70$  ans) et la cytogénétique ( $p = 0,005$ ). En considérant l'ensemble des variables intégrées dans le modèle, les patients du groupe cytogénétique défavorable ont une probabilité 3,7 fois moindre d'obtenir une RC (IC 95%, 2,9-4,8) que les patients du groupe intermédiaire et 10,3 fois moindre (IC 95%, 9,2-12) que les patients du groupe favorable. Les patients du groupe intermédiaire ont une probabilité 2,8 fois moindre (IC 95%, 2,3-3,9) d'obtenir une RC que les patients du groupe favorable.

	<b>Variables prédictives (analyse multivariée)</b>	<b>Odd ratio/Hazard ratio</b>	<b>p</b>
<b>Rémission complète</b>	GB>30G/L au diagnostic	0,82	0,01
	Sexe masculin	0,65	0,03
	Age>65 ans	0,81	0,02
	Age>70 ans	0,65	<0,001
	Cytogénétique défavorable	0,75	0,005
<b>Survie sans maladie à 3 ans</b>	GB>30G/L au diagnostic	1,25	0,03
	Dysplasie multi-lignée	1,55	0,008
	Age>65 ans	1,3	0,01
	Age>70 ans	2,2	0,005
	Cytogénétique défavorable	2,8	<0,001
	LAM secondaire	1,1	0,12
	LAM secondaire à une hémopathie pré-existante	1,8	0,004
<b>Survie globale à 3 ans</b>	GB>30G/L au diagnostic	1,18	0,01
	Dysplasie multi-lignée	1,75	0,01
	Age>65 ans	1,5	0,01
	Age>70 ans	1,7	0,005
	Cytogénétique défavorable	3,45	<0,001
	LAM secondaire	1,15	0,08
	LAM secondaire à une hémopathie pré-existante	2,1	0,002

Tableau XVIII : Paramètres cliniques et biologiques ayant une valeur pronostique en terme de taux de RC, survie sans maladie et survie globale (analyse multivariée).

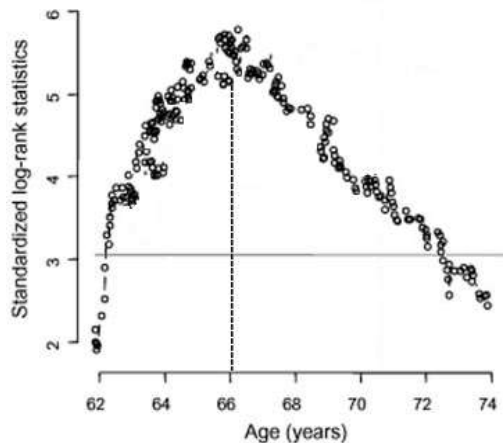


Figure 11 : Identification d'un âge seuil séparant 2 groupes ayant des profils de survie différents (test du log-rang, âge=66 ans,  $p<0,01$ ).

Les facteurs prédictifs de survie sans maladie sont la leucocytose au diagnostic ( $p=0,03$ ), la présence d'une dysplasie multilignée ( $p=0,008$ ), l'âge ( $p=0,01$  si  $>65$  ans et  $p=0,005$  si  $>70$  ans), la cytogénétique ( $p<0,001$ ) et le caractère secondaire à une hémopathie préexistante ( $p=0,004$ ). En considérant tous les paramètres du modèle, les patients du groupe défavorable ont une probabilité 2,8 fois supérieure (IC 95%, 2,5-3,3) de rechuter ou de décéder que les patients du groupe intermédiaire et 5,1 fois supérieure (IC 95%, 3,7-6,2) que les patients du groupe favorable. Les patients du groupe intermédiaire ont une probabilité 1,9 fois supérieure (IC 95% 1,5-2,4) de décéder ou de rechuter que les patients du groupe favorable.

Les facteurs prédictifs de survie globale sont la leucocytose au diagnostic ( $p=0,01$ ), la présence d'une dysplasie multilignée ( $p=0,01$ ), l'âge ( $p=0,01$  si  $>65$  ans et  $p=0,005$  si âge  $>70$  ans), la cytogénétique ( $p<0,001$ ) et le caractère secondaire à une hémopathie préexistante ( $p=0,002$ ). Aucune différence de survie n'a été retrouvée entre les LAM de novo et secondaire ( $p=0,18$ ) mais les formes secondaires à une hémopathie sont associées à une survie plus péjorative que les formes secondaires à une tumeur solide traitée par chimio et/ou radiothérapie ( $p=0,01$  ; voir Figure 12). Les courbes de survie selon l'âge, le nombre de dysplasies et la leucocytose sont visualisées sur les Figures 13a, 13b et 14a. En considérant l'ensemble des paramètres du modèle, les patients du groupe défavorable ont une probabilité 3,5 fois supérieure (IC 95%, 3,2-4,1) de décéder que les patients du groupe intermédiaire et 4,8 fois supérieure (IC 95%, 3,8-5,6) que les patients du groupe favorable. Les patients du groupe intermédiaire ont une probabilité 2,1 fois supérieure (IC 95%, 1,7-2,5) de décéder que les patients du groupe favorable. En regroupant les variables « âge » et « groupe cytogénétique », on obtient 4 catégories pronostiques en terme de survie globale : «  $<65$  ans, non défavorable » avec une OS à 3 ans de 21%, «  $>65$  ans, non défavorable » avec une OS de 8% à 3 ans, «  $<65$  ans, défavorable » avec une OS de 3% à 3 ans et «  $>65$



ans, défavorable » avec une OS de 0% à 3 ans. Les courbes de survie correspondantes se trouvent sur la Figure 14b.

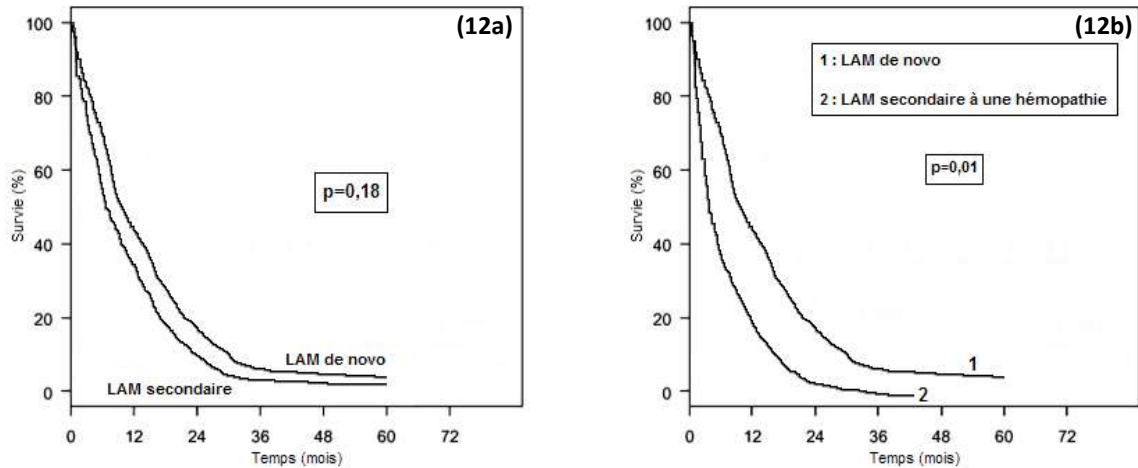


Figure 12 : **(12a)** Survie globale selon le caractère de novo (n=203) ou secondaire (n=67) de la LAM (p=0,18) **(12b)** Survie globale de l'ensemble des LAM de novo (n=203) et des LAM secondaires à une hémopathie maligne (n=53) (p=0,01).

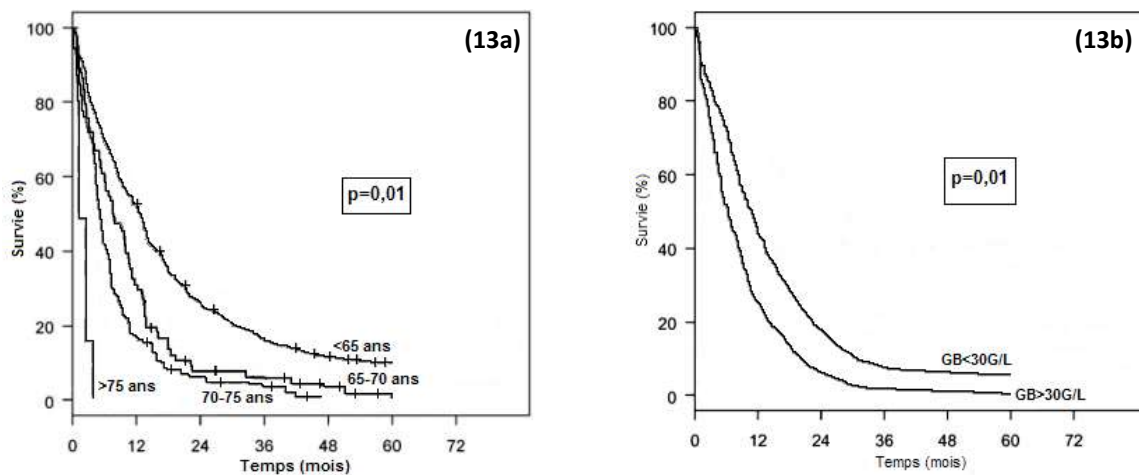


Figure 13 : **(13a)** Survie globale selon l'âge (<65 ans n=109, 65-70 ans n=93, 70-75 ans n=66, >75 ans, n=2) **(13b)** Survie globale selon la leucocytose (GB<30G/L n=200, GB>30G/L n=70).

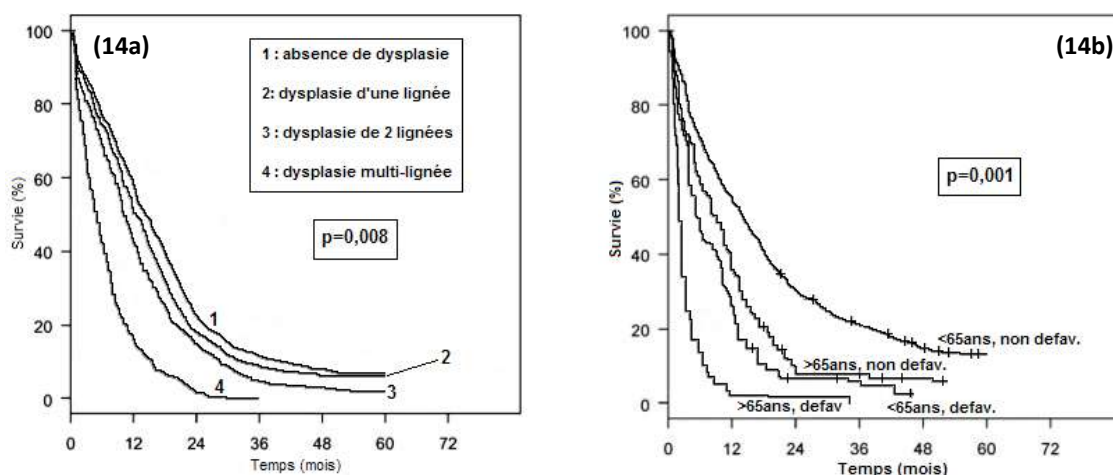


Figure 14 : **(14a)** Survie globale selon le nombre de lignes dysplasiques (aucune ligne  $n=95$ , une ligne  $n=58$ , deux lignes  $n=78$ , multi-lignée  $n=39$ ) **(14b)** Survie globale selon la stratification par l'âge et la cytogénétique (<65 ans, non défavorable  $n=83$  ; >65 ans, non défavorable  $n=108$  ; <65 ans, défavorable  $n=26$  ; >65 ans, défavorable  $n=52$ ).

## VI) SOUS-GROUPES TIRANT BÉNÉFICIE D'UNE CHIMIOTHÉRAPIE D'INDUCTION

Après avoir identifié les facteurs pronostiques prédictifs de rémission complète, de survie sans maladie et de survie globale et stratifié le risque selon la cytogénétique et l'âge chez les 270 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction, nous avons comparé par groupe pronostique homogène la survie globale des patients ayant reçu une induction et de ceux ayant reçu un simple traitement symptomatique au moyen d'un test du log-rank.

### A) PATIENTS NON TRAITÉS

Parmi les 376 patients inclus dans l'étude, 270 ont reçu une chimiothérapie d'induction (72%) et 106 ont bénéficié d'un traitement symptomatique (28%) comprenant un support transfusionnel exclusif ou des faibles doses d'aracytine par voie sous-cutanée (voir Patients, Matériels et Méthodes).

Les caractéristiques cliniques des patients n'ayant pas reçu d'induction sont résumées dans le Tableau XIX. L'âge médian de cette population est de 68 ans et n'est pas significativement différent de celui des patients traités (67 ans,  $p=0,15$ ). Parmi l'ensemble, 79 patients (75%) ont reçu un support transfusionnel simple et 27 (25%) ont reçu un traitement par aracytine à faible dose par voie sous-cutanée. La médiane de survie pour l'ensemble des 106 patients est de 4,2 mois et la survie à 1 an de 16%.

Situation clinique des patients n'ayant pas reçu d'induction	Nb (%)	Age médian (extrêmes)	Ttt de support exclusif, n (%)	Ttt par Ara-C seule, n (%)	Médiane de survie (mois)	Survie globale à 1 an
Total	106 (100)	68 (62-82)	79 (75)	27 (25)	4,2	0,16
Insuffisance cardiaque	31 (29)	70 (63-75)	23 (75)	8 (25)	5,2	0,19
Infarctus du myocarde récent (<1 mois)	16 (15)	67 (64-77)	9 (57)	7 (43)	4,6	0,12
Insuffisance rénale aiguë ou chronique (Cl créat < 30 mL/min)	35 (33)	69 (62-78)	30 (86)	5 (14)	6,1	0,23
Insuffisance hépato-cellulaire	10 (9)	69 (64-73)	6 (60)	4 (40)	4,8	0,1
Insuffisance respiratoire chronique	13 (12)	66 (62-72)	11 (85)	2 (15)	3,7	0,08
Infection bactérienne évolutive	31 (29)	68 (62-76)	29 (94)	2 (6)	0,6	0,06
Infection fongique évolutive	34 (32)	69 (62-80)	32 (94)	2 (6)	0,8	0,06
Etat général précaire (PS OMS > 2)	51 (48)	71 (64-82)	34 (67)	17 (33)	4,1	0,18
Age > 75 ans	12 (11)	77 (76-82)	10 (83)	2 (17)	4,8	0,17
LA secondaire	10 (9)	71 (65-75)	6 (60)	4 (40)	3,9	0,2
Refus du patient	18 (17)	70 (65-74)	11 (61)	7 (39)	5,7	0,22
Divers	13 (12)	71 (64-78)	9 (69)	4 (31)	4,4	0,15

Tableau XIX : Caractéristiques cliniques des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie d'induction (Nb : nombre, Ttt : traitement, Ara-C : aracytine, Cl créat : clairance de la créatinine).

Les situations cliniques ayant le plus souvent conduit à récuser les patients pour le traitement d'induction ont été la présence d'une insuffisance cardiaque (29%), d'une insuffisance rénale aiguë ou chronique (33%), d'une infection évolutive bactérienne (29%) ou fongique (32%) et d'un état général altéré (48%). Le diagnostic d'une leucémie aiguë secondaire n'a conduit à contre-indiquer l'induction que dans 9% des cas, ce qui explique le nombre important de patients de ce sous-groupe particulier ayant été traités (67 au total dont 53 ayant une LAM secondaire à une hémopathie maligne).

La médiane de survie la plus courte est logiquement observée chez les patients atteints d'infection bactérienne ou fongique évolutive (0,6 et 0,8 mois respectivement) alors que les médianes les plus longues sont constatées avec les patients insuffisants rénaux (6,1 mois), insuffisants cardiaques (5,2 mois), âgés de plus de 75 ans (4,8 mois) ou ayant refusé la chimiothérapie intensive (5,7 mois). Le taux de survie à 1 an est compris entre 23% pour les patients atteints d'insuffisance rénale et 6% pour les patients porteurs d'une infection bactérienne ou fongique au diagnostic (voir Tableau XIX).

## B) COMPARAISON AU SEIN DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION

La comparaison de la survie globale de l'ensemble des 270 patients traités et des 106 patients n'ayant pas reçu d'induction est visualisée sur la Figure 15. Il apparaît une supériorité significative de la survie globale dans la population traitée avec une OS à 3 ans de 4% contre 0% dans la population n'ayant pas été traitée de façon intensive ( $p=0,05$ ). La médiane de survie est également significativement différente avec une valeur de 7,2 mois dans la population non traitée contre 10,7 mois chez les patients ayant reçu une induction ( $p=0,05$ ).

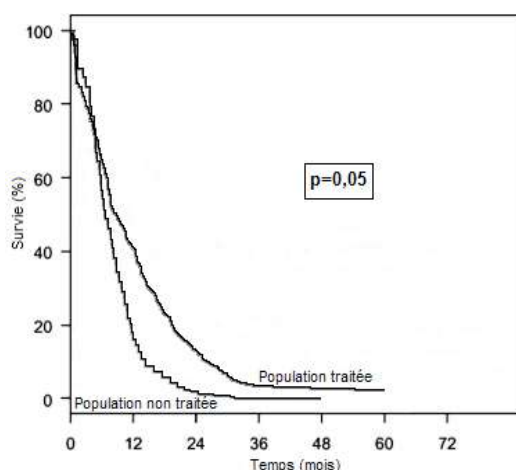


Figure 15 : Comparaison de la survie globale de l'ensemble de la population ayant reçu une induction ( $n=270$ ) ou un traitement symptomatique ( $n=106$ ).

La diminution initiale rapide des deux courbes est en rapport avec la mortalité toxique liée à l'induction d'une part et à la mortalité essentiellement infectieuse bactérienne ou fongique des patients non traités d'autre part. Nous avons cherché à déterminer l'influence de la période de traitement sur la significativité de cette différence de survie entre les 2 populations. Nous avons donc considéré 3 périodes distinctes (1988-1995, 1995-2000 et 2000-2005) et comparé la survie des 2 populations par période. La comparaison pour la période 1988-1995 retrouve une absence de différence significative entre les 2 populations avec une OS à 3 ans de 1,8% et une médiane de survie de 6,2 mois pour les 118 patients traités pour une OS à 3 ans de 0% et une médiane de survie de 6,4 mois chez les 47 patients non traités ( $p=0,06$ , voir Figure 16a). La comparaison pour les périodes 1995-2000 et 2000-2005 retrouve une différence significative de survie pour la population traitée avec une OS à 3 ans de 4% pour la période 1995-2000 et de 7% pour la période 2000-2005 ( $p=0,05$  et  $p=0,04$  respectivement, voir Figure 16b).

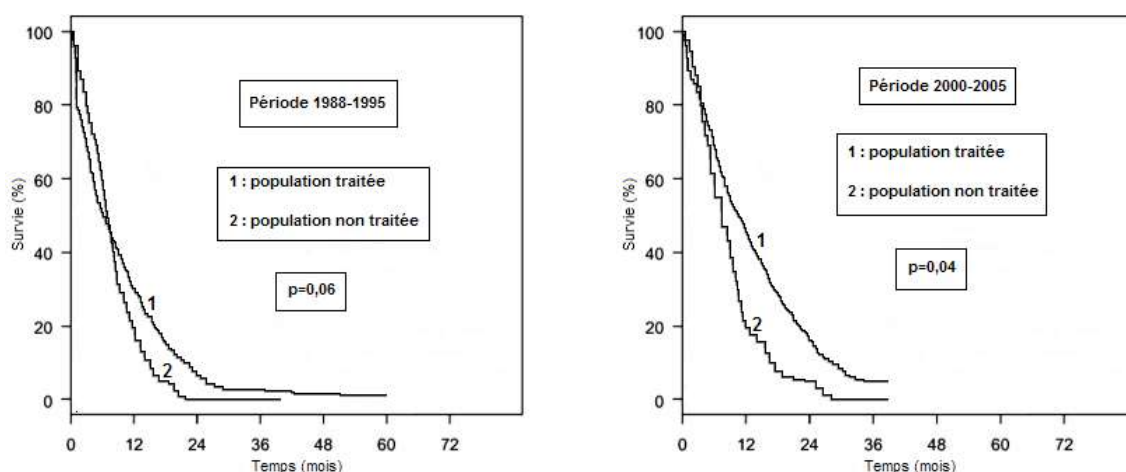


Figure 16 : **(16a)** Comparaison des courbes de survie globale des populations ayant ou non reçu un traitement d'induction durant la période 1988-1995 (traités=118, non traités=47) **(16b)** Comparaison des courbes de survie globale des populations ayant ou non reçu un traitement d'induction durant la période 2000-2005 (traités=76, non traités=29).

### C) COMPARAISON PAR GROUPES D'ÂGE

Nous avons comparé la survie globale des populations ayant ou non reçu un traitement d'induction par groupes d'âge homogènes en considérant 3 catégories distinctes : 60-65 ans, 65-70 ans et 70-75 ans.

Parmi les 146 patients âgés de 60 à 65 ans, 109 ont reçu une chimiothérapie d'induction et 37 ont bénéficié d'un simple traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans est de 17% pour les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive et de 0% pour les patients n'en ayant pas reçu ( $p=0,02$ , voir Figure 17). La médiane de survie de ces 2 groupes est respectivement de 12,2 mois et de 8,1 mois ( $p=0,03$ ). Cette différence reste significative sur les 3 périodes de traitement considérées : 1988-1995 (65 patients dont 48 traités et 17 non traités, OS à 3 ans de 12% contre 0%,  $p=0,04$ ), 1995-2000 (41 patients dont 30 traités et 11 non traités, OS à 3 ans de 17% contre 0%,  $p=0,03$ ) et 2000-2005 (40 patients dont 31 traités et 9 non traités, OS à 3 ans de 19,5% contre 0%,  $p=0,03$ ).

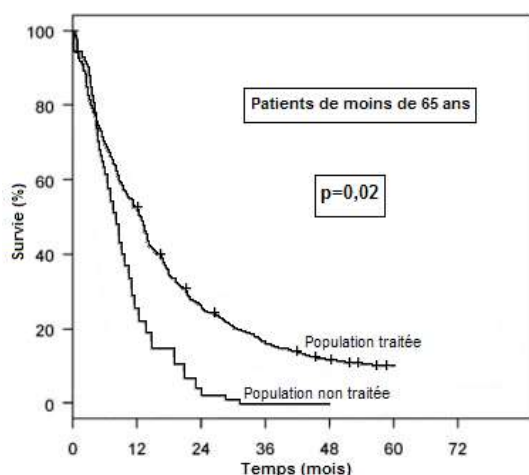


Figure 17 : Comparaison des courbes de survie globale des patients ayant ou non reçu un traitement d'induction et âgés de 60 à 65 ans (traités=109, non traités=37).

Parmi les 124 patients âgés de 65 à 70 ans, 93 ont bénéficié d'un traitement d'induction et 31 ont reçu un simple traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans des patients traités est de 5% contre 0% chez les patients non traités avec une différence non significative ( $p=0,11$ , voir Figure 18). La médiane de survie des 2 groupes est respectivement de 5,8 et 6,9 mois, sans différence significative ( $p=0,15$ ). L'analyse de l'évolution des courbes de survie de cette tranche d'âge au cours des différentes périodes de traitement ne retrouve pas d'effet période à cet absence de bénéfice : 1988-1995 (55 patients dont 41 traités et 14 non traités, OS à 3 ans de 2% contre 0%,  $p=0,12$ ), 1995-2000 (35 patients dont 26 traités et 9 non traités, OS à 3 ans de 4% contre 0%,  $p=0,12$ ), 2000-2005 (34 patients dont 26 traités et 8 non traités, OS à 3 ans de 6% contre 0%,  $p=0,10$ ).

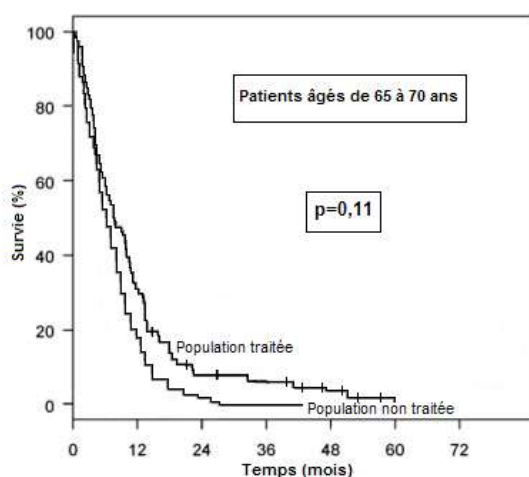


Figure 18 : Courbes de survie globale des patients ayant ou non reçu un traitement d'induction et âgés de 65 à 70 ans (traités=93, non traités=31).

Parmi les 92 patients âgés de 70 à 75 ans, 66 ont bénéficié d'un traitement d'induction et 26 ont reçu un simple traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans des patients

traités est de 2,5% contre 0% pour les patients non traités ( $p=0,18$ , voir Figure 19). La médiane de survie des 2 groupes est respectivement de 5,8 mois pour les patients ayant reçu une induction et de 7,1 mois chez ceux ayant reçu un traitement symptomatique ( $p=0,25$ ). L'analyse de cette comparaison dans les différentes périodes de traitement ne permet pas de retrouver un bénéfice à traiter cette tranche d'âge : 1988-1995 (40 patients dont 29 traités et 11 non traités, OS à 3 ans de 0% dans les 2 groupes,  $p=0,15$ ), 1995-2000 (26 patients dont 18 traités et 8 non traités, OS à 3 ans de 0% dans les 2 groupes,  $p=0,16$ ), 2000-2005 (26 patients dont 19 traités et 7 non traités, OS à 3 ans de 0% dans les 2 groupes,  $p=0,18$ ).

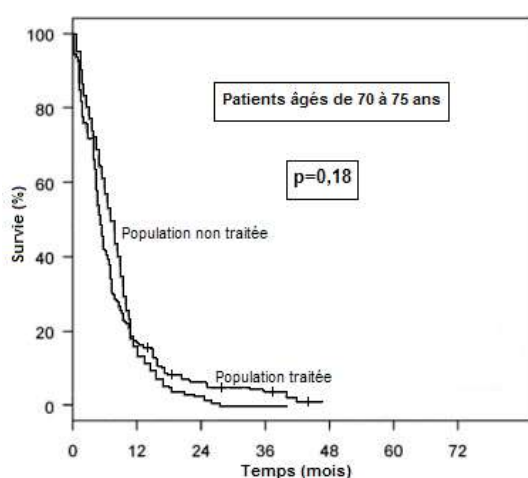


Figure 19 : Courbes de survie globale des patients ayant ou non reçu un traitement d'induction et âgés de 70 à 75 ans (traités=66, non traités=26).

## D) COMPARAISON PAR GROUPES DE RISQUE CYTOGENETIQUE

Après avoir identifié les groupes d'âge chez lesquels la chimiothérapie d'induction permettait d'obtenir une amélioration significative de la survie globale par rapport au traitement symptomatique, nous avons comparé la survie globale des patients ayant ou non reçu un traitement intensif par groupes de risque cytogénétique favorable, intermédiaire et défavorable tels que nous les avons définis précédemment.

### 1) Groupe de risque favorable

La comparaison n'a pas pu être effectuée pour le groupe favorable en raison du trop faible effectif (20 patients) et du traitement intensif réalisé chez la totalité des patients. Cependant, le taux de survie à 3 ans obtenu dans cette catégorie (24%) ainsi que la présence de 20% de patients en RC à 5 ans probablement guéris de leur maladie incitent à poursuivre à proposer une chimiothérapie d'induction chez ce groupe de patients, d'autant

plus que la majorité (60%) se trouve dans la tranche d'âge des 60-65 ans dont nous venons de voir qu'elle tirait bénéfice du traitement intensif.

## 2) Groupe de risque intermédiaire

Nous avons comparé la survie globale au sein des 240 patients appartenant au groupe cytogénétique de risque intermédiaire selon qu'ils aient reçu un traitement d'induction ou non. Parmi les 240 patients, 171 ont reçu une chimiothérapie intensive et 69 un traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans dans le 1<sup>er</sup> groupe est de 8% contre 0% dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,05$ , voir Figure 20). La médiane de survie dans le groupe des patients traités est de 9,3 mois contre 6,8 mois dans le groupe des patients non traités ( $p=0,05$ ). L'évaluation de cette comparaison au cours des différentes périodes de traitement confirme l'intérêt du traitement intensif : 1988-1995 (107 patients dont 76 traités et 31 non traités, OS à 3 ans de 6,5% contre 0%,  $p=0,05$ ), 1995-2000 (68 patients dont 47 traités et 21 non traités, OS à 3 ans de 10% contre 0%,  $p=0,05$ ), 2000-2005 (65 patients dont 48 traités et 17 non traités, OS à 3 ans de 11,5% contre 0%,  $p=0,04$ ).

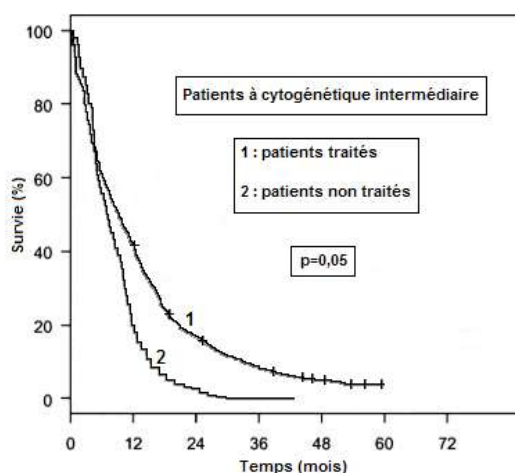


Figure 20 : Courbes de survie globale des patients ayant reçu ou non un traitement d'induction et appartenant au groupe cytogénétique de risque intermédiaire (traités=171, non traités=69).

Au sein de ce groupe des patients de risque cytogénétique intermédiaire, nous avons étudié l'influence de l'âge sur le bénéfice du traitement intensif. Parmi les 100 patients de 60 à 65 ans figurant dans ce groupe, 71 ont reçu un traitement d'induction et 29 ont simplement reçu un traitement symptomatique. Le taux de survie à 3 ans chez les patients traités est de 14% contre 0% chez les patients non traités ( $p=0,01$ , voir Figure 21a) et la médiane de survie est de 12,2 mois dans le 1<sup>er</sup> groupe contre 7 mois dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,005$ ). Parmi les 81 patients âgés de 65 à 70 ans, 59 ont reçu un traitement d'induction et 22 un traitement symptomatique uniquement. Le taux de survie globale à 3 ans chez les patients traités est



de 6% contre 0% chez les patients non traités ( $p=0,04$ , voir Figure 21b) et la médiane de survie est de 8,1 mois dans le 1<sup>er</sup> groupe contre 5,3 mois dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,02$ ). Enfin, parmi les 58 patients âgés de 70 à 75 ans, 41 ont reçu un traitement d'induction et 17 un traitement symptomatique. Le taux de survie globale à 3 ans chez les patients traités est de 4,5% contre 0% chez les patients non traités ( $p=0,14$ , voir Figure 22) et la médiane de survie dans le 1<sup>er</sup> groupe est de 4,5 mois contre 5 mois dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,14$ ).

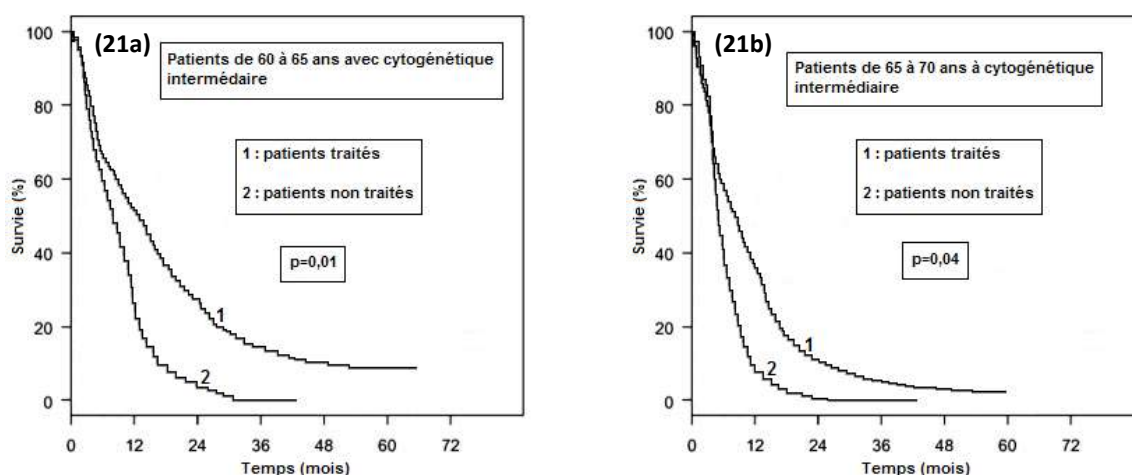


Figure 21 : **(21a)** Courbes de survie des patients traités et non traités, de risque cytogénétique intermédiaire et âgés de 60 à 65 ans (traités=71, non traités=29) **(21b)** Courbes de survie des patients traités et non traités, de risque cytogénétique intermédiaire et âgés de 65 à 70 ans (traités=59, non traités=22).

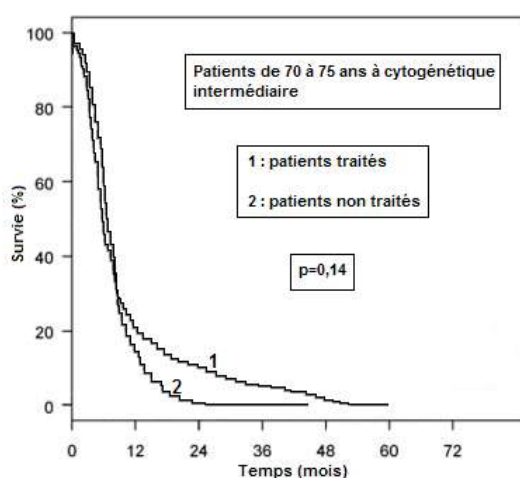


Figure 22 : Courbes de survie des patients traités et non traités, de risque cytogénétique intermédiaire et âgés de 70 à 75 ans (traités=41, non traités=17).

### 3) Groupe de risque défavorable

Nous avons comparé la survie globale des 116 patients appartenant au groupe cytogénétique de risque défavorable selon le traitement reçu (traitement intensif ou symptomatique pur). Parmi les 116 patients, 79 ont reçu un traitement d'induction et 37 un traitement symptomatique. Le taux de survie globale à 3 ans chez les patients traités est de 3% contre 0% chez les patients non traités ( $p=0,08$ , voir Figure 23). La médiane de survie du 1<sup>er</sup> groupe est de 5,6 mois contre 4,8 dans le 2<sup>ème</sup> groupe ( $p=0,12$ ). L'analyse des différences de survie entre les 2 groupes au cours des différentes périodes de traitement ne permet pas d'identifier d'effet lié à la période dans l'absence d'intérêt du traitement d'induction : 1988-1995 (52 patients dont 35 traités et 17 non traités, OS à 3 ans de 2% contre 0%,  $p=0,07$ ), 1995-2000 (32 patients dont 22 traités et 10 non traités, OS à 3 ans de 4% contre 0%,  $p=0,08$ ), 2000-2005 (32 patients dont 22 traités et 10 non traités, OS à 3 ans de 5% contre 0%,  $p=0,07$ ).

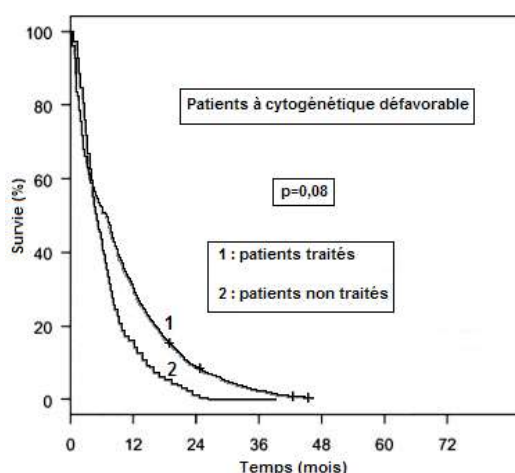


Figure 23 : Courbes de survie des patients ayant reçu ou non un traitement intensif et appartenant au groupe cytogénétique de risque défavorable (traités=79, non traités=37).

Au sein du groupe de risque défavorable, nous avons d'abord étudié l'influence de la présence ou non d'un caryotype complexe. Nous avons donc comparé la survie globale des patients ayant ou non reçu un traitement intensif et appartenant au groupe défavorable en ayant exclu les caryotypes complexes. Sur les 33 patients ainsi sélectionnés, 19 ont reçu un traitement d'induction et 14 un traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans dans le 1<sup>er</sup> groupe est de 4% contre 0% dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,07$ , voir Figure 24). La médiane de survie des patients traités est de 6,5 mois contre 4,2 mois chez les patients non traités mais sans différence significative ( $p=0,07$ ).

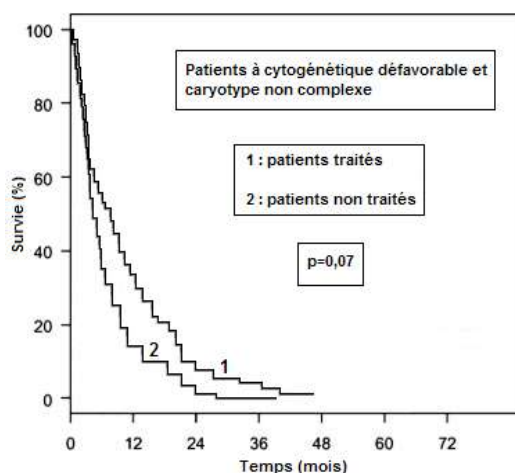


Figure 24 : Courbes de survie des patients ayant ou non reçu un traitement intensif et appartenant au groupe défavorable à caryotype non complexe (traités=19, non traités=14).

Au sein du groupe cytogénétique de risque défavorable, nous avons ensuite analysé l'influence de l'âge sur le bénéfice du traitement intensif. Parmi les 34 patients appartenant à ce groupe et ayant entre 60 et 65 ans, 26 ont bénéficié d'un traitement d'induction et 8 d'un traitement symptomatique. Le taux de survie globale à 3 ans chez les patients traités est de 4% contre 0% chez les non traités ( $p=0,07$ , voir Figure 25a) et la médiane de survie est de 5,2 mois dans le 1<sup>er</sup> groupe et de 5 mois dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,15$ ). Parmi les 36 patients ayant entre 65 et 70 ans, 27 ont bénéficié d'un traitement d'induction et 9 d'un traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans est de 0% chez les patients traités et non traités ( $p=0,10$ ) et la médiane de survie est 3,5 mois dans le 1<sup>er</sup> groupe et de 4 mois dans le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,25$ ). Parmi les 33 patients ayant entre 70 et 75 ans, 24 ont reçu un traitement d'induction et 9 un traitement symptomatique. La survie globale à 3 ans est de 0% chez tous les patients, qu'ils soient traités ou non et la médiane de survie est identique dans les 2 groupes (2,3 mois,  $p=0,3$ ).

Le seul sous-groupe appartenant à la catégorie de risque cytogénétique défavorable dans lequel nous avons pu mettre en évidence un intérêt du traitement intensif est constitué de patients âgés entre 60 et 65 ans avec une leucocytose inférieure à 30G/L au diagnostic. Parmi les 28 patients identifiés, 20 ont reçu un traitement d'induction et 8 un traitement symptomatique. La survie à 3 ans des patients traités est de 5% contre 0% chez les patients non traités ( $p=0,03$ , voir Figure 25b) et la médiane de survie du 1<sup>er</sup> groupe est de 7,6 mois contre 6,4 pour le 2<sup>ème</sup> ( $p=0,06$ ).

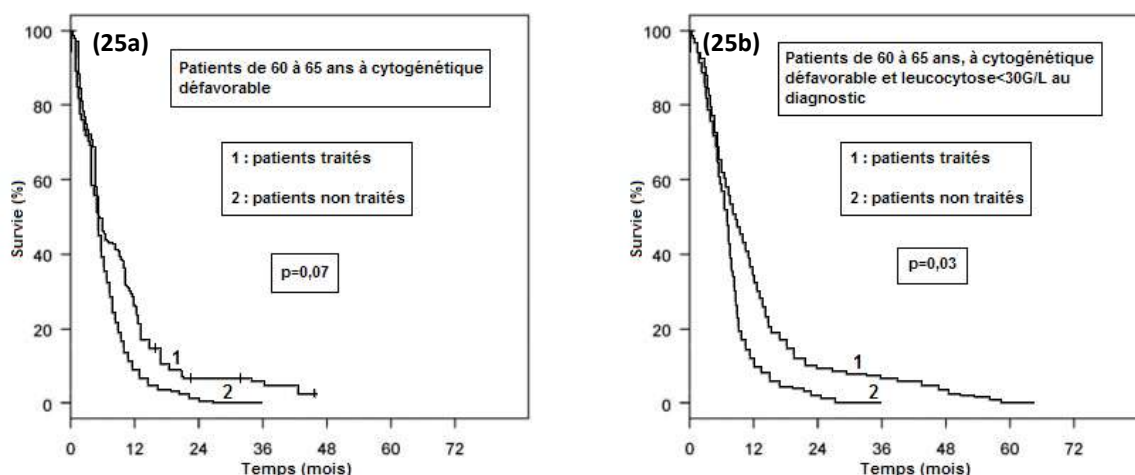


Figure 25 : **(25a)** Courbes de survie des patients traités ou non, de risque cytogénétique défavorable et de 60 à 65 ans (traités=26, non traités=8) **(25b)** Courbes de survie des patients traités ou non, de risque cytogénétique défavorable, de 60 à 65 ans et avec GB<30G/L (traités=20, non traités=8).

La chimiothérapie d'induction apporte donc dans notre série une amélioration de la survie globale par rapport au traitement symptomatique dans 4 sous-groupes bien identifiés : cytogénétique favorable, de 60 à 65 ans avec cytogénétique intermédiaire, de 65 à 70 ans avec cytogénétique intermédiaire et de 60 à 65 ans avec cytogénétique défavorable et leucocytose inférieure à 30G/L au diagnostic.

Les paramètres de réponse au traitement et de survie de ces 4 sous-groupes sont résumés dans le Tableau XX.

Groupe de risque (âge et cytogénétique)	Nb de patients	Nb de patients traités (%)	Taux de RC (%)	Médiane de survie (mois)	OS à 3 ans (%)	OS à 5 ans (%)	Nb de patients en RC à 5 ans, n (%)
Favorable	20	20 (100)	90	15,7	24	20	4 (20)
60-65 ans, intermédiaire	100	71 (71)	54	12,2	14	4	3 (4)
65-70 ans, intermédiaire	81	59 (73)	49	8,1	6	3	2 (3)
60-65 ans, défavorable, GB<30G/L	28	20 (71)	40	7,6	5	0	0

Tableau XX : Paramètres de réponse et de survie des 4 sous-groupes tirant bénéfice d'une chimiothérapie intensive (Nb : nombre, RC : rémission complète, OS : survie globale).

# **DISCUSSION**

---

Les anomalies cytogénétiques ont un impact pronostique majeur dans la LAM de l'adulte du fait de leur influence sur les paramètres de réponse et de survie. Cependant, la valeur pronostique de ces anomalies a principalement été étudiée chez les patients de moins de 60 ans au diagnostic (Dastugue, Payen et al. 1995 ; Mrozek, Heinonen et al. 2001 ; Bloomfield, Lawrence et al. 1998 ; Slovak, Kopecky et al. 2000 ; Byrd, Mrozek et al. 2002) et a fait l'objet d'une revue récente où l'ensemble des aberrations et leur valeur pronostique ont été répertoriés (Mrozek et al. 2004). Dans quelques séries de LAM de sujets âgés de plus de 60 ans au diagnostic, les groupes de risque cytogénétiques utilisés ont été ceux ayant été validés chez des patients plus jeunes, ignorant ainsi les spécificités liées à l'âge de ce sous-type particulier de LAM (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Wahlin, Markevarn et al. 2001 ; Appelbaum, Gundacker et al. 2006).

Ce n'est que récemment que 3 études se sont intéressées à la valeur pronostique spécifique des anomalies cytogénétiques dans une population exclusive de patients âgés (Frag, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006 ; van der Holt, Breems et al. 2006). Il s'agissait cependant exclusivement de patients inclus dans des essais cliniques menés par différents groupes coopératifs : Cancer and Leukemia Group B (CALGB ; Frag, Archer et al. 2006), German-Austrian AML Study Group (AMLSG ; Fröhling, Schlenk et al. 2006) et Dutch-Belgian Haemato-Oncology Cooperative Group (HOVON ; van der Holt, Breems et al. 2006). Or, il apparaît de façon claire que les patients porteurs de LAM inclus dans des essais cliniques sont très sélectionnés et donc peu représentatifs de la population générale des LAM, notamment celle survenant chez les patients les plus âgés. Un des arguments étayant cette hypothèse est la différence importante entre l'âge médian au diagnostic de l'ensemble des LAM (environ 65 ans ; Brinker 1985 ; Cartwright, Staines et al. 1992) et l'âge médian des patients inclus dans les essais cliniques qui est de 15 à 20 ans inférieur. De même, les patients de plus de 60 ans ne représentent environ qu'un tiers de la population des LAM incluses dans un essai clinique (Vogler, Velez-Garcia et al. 1992 ; Mayer, Davis et al. 1994 ; Heil, Hoelzer et al. 1997). Ces éléments indiquent ainsi qu'un nombre très important de sujets âgés n'est pas inclus dans un essai clinique, en raison notamment de comorbidités plus fréquentes et de la réticence des cliniciens à proposer à leur patient une chimiothérapie d'induction potentiellement toxique.

Cette absence de représentativité de la population incluse dans les essais cliniques nous a donc incité à évaluer de façon rétrospective la valeur pronostique de la cytogénétique dans une large série monocentrique de LAM de sujets âgés de 60 ans et plus au diagnostic ayant reçu une chimiothérapie d'induction, qu'ils aient été inclus ou non dans un essai clinique et avec un diagnostic de LAM de novo ou secondaire (1<sup>er</sup> objectif). Il est ainsi

attendu que les paramètres de réponse et de survie soient beaucoup plus proches de la réalité que ceux obtenus par les grands essais prospectifs. De plus, même si la chimiothérapie d'induction reste le traitement de référence dans la LAM car permettant d'obtenir les plus longues durées de survie chez une majorité de patients, une seule étude prospective randomisée comparant une chimiothérapie d'induction classique à un traitement purement symptomatique a été publiée (Löwenberg, Zittoun et al. 1989). Elle a mis en évidence une médiane de survie plus longue (21 semaines contre 11 semaines) et une survie globale à 2 ans supérieure (17% contre 0%) dans le bras chimiothérapie intensive. Il s'agissait cependant de petits effectifs (31 patients dans le bras intensif et 29 patients dans le bras traitement palliatif) et les patients n'étaient stratifiés ni en terme d'âge ni en terme de groupe de risque cytogénétique. Nous avons donc comparé par groupe pronostique homogène selon les critères d'âge et de cytogénétique préalablement identifiés la survie globale à 3 ans des patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction et de ceux ayant bénéficié d'un simple traitement symptomatique (2<sup>ème</sup> objectif). Le but a ainsi été d'identifier au sein d'une population la plus représentative possible de la réalité les patients tirant bénéfice d'une chimiothérapie d'induction standard et ceux qu'il conviendrait davantage d'inclure dans des essais évaluant de nouvelles approches thérapeutiques.

Après avoir discuté rapidement les résultats relatifs aux corrélations entre données clinico-biologiques et anomalies cytogénétiques chez les patients de notre série, nous allons analyser la valeur pronostique de chaque anomalie cytogénétique et la comparer aux données de la littérature avant de discuter les différents groupes tirant ou non bénéfice du traitement d'induction et formuler une proposition de schéma décisionnel basé sur des critères cliniques et biologiques simples.

## **I) CORRELATIONS ENTRE PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES ET CYTOGENETIQUE**

### **A) AGE**

Certaines anomalies cytogénétiques dans la LAM ont été identifiées comme assez fortement corrélées à l'âge du patient. Ainsi, parmi les patients adultes analysés au cours du 4<sup>ème</sup> workshop international sur les anomalies chromosomiques dans les leucémies (Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1982), les t(8;21) et les réarrangements MLL étaient plus fréquents chez les patients âgés de moins de 60 ans alors que les -5/del(5q) et les -7/del(7q) étaient au contraire plus fréquemment identifiées au-delà de cet âge. Une autre étude (Dastugue, Payen et al. 1995) réalisée sur une série de LAM de novo de l'adulte a confirmé la fréquence supérieure de la t(8;21) mais pas des

réarrangements MLL chez les patients de moins de 56 ans et l'incidence supérieure des -5/del(5q), des -7/del(7q) et des caryotypes complexes  $\geq 3$  anomalies chez les patients d'âge supérieur.

L'analyse des corrélations entre âge et cytogénétique chez les patients inclus dans notre étude a permis d'identifier 3 associations significatives : t(8;21) et âge < 70 ans, caryotype complexe  $\geq 3$  anomalies et âge > 65 ans et caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies et âge > 65 ans. Nous n'avons par contre pas retrouvé d'augmentation significative de fréquence des -5/del(5q) ni des -7/del(7q) dans les tranches d'âge supérieures. Ainsi, parmi les 9 patients ayant une t(8;21), soit 2% du total, tous ont moins de 70 ans au diagnostic alors que parmi les 83 patients (22%) avec un caryotype complexe  $\geq 3$  anomalies et les 49 patients (13%) avec un caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies, respectivement 70% et 76% ont plus de 65 ans. Ces résultats sont donc en accord avec les données de la littérature qui attestent à la fois d'une plus grande fréquence des anomalies de mauvais pronostic et de la rareté des anomalies de bon pronostic, dont les LAM avec réarrangement CBF (Core Binding Factor) au-delà de 60 ans, ce qui participe aux spécificités biologiques des LAM du sujet âgé (Gahn, Haase et al. 1996 ; Schiffer, Lee et al. 1989 ; Swansbury, Lawler et al. 1994).

## **B) SEXE**

De la même façon que dans les grandes séries publiées (Mrozek, Heinonen et al. 1997b ; Mauritzson, Johansson et al. 1999), nous n'avons pas identifié de différence significative entre les deux sexes en terme de fréquence des principales anomalies cytogénétiques. La seule tendance que nous ayons constatée a été une prépondérance de cas masculin dans les -13/del(13q) avec 11 hommes pour 3 femmes mais sans que cela ne soit statistiquement significatif en raison des faibles effectifs. Cette prédominance masculine a déjà été rapportée mais avec la trisomie 13 isolée (Mehta, Bain et al. 1998) et sans qu'elle ait été confirmée par d'autres grandes séries.

## **C) PRESENTATION CLINIQUE**

Nous avons également pu identifier une association significative entre la présentation clinique au diagnostic et la présence de certaines anomalies cytogénétiques.

Parmi celles-ci, les localisations extra-médullaires (notamment cutanées et sous la forme de sarcomes granulocytiques) sont apparues plus fréquentes avec la t(8;21), la trisomie 8 et la monosomie 7. L'association la plus fréquemment décrite est celle de la t(8;21) avec les sarcomes granulocytiques (Heim and Mitelman 1995) mais les localisations cutanées avec la trisomie 8 isolée ont également déjà été signalées (Bloomfield and de la



Chapelle 1987), de même que la fréquence supérieure de l'hépatosplénomégalie avec la monosomie 7 (Mrozek and Bloomfield 1998). Le caractère isolée de la trisomie 8 lorsqu'elle est associée à des localisations cutanées ne semble cependant pas constant dans la mesure où l'association +8/localisations cutanées que nous avons retrouvée concerne l'ensemble des trisomies 8 dans lequel seuls 1/3 des cas comportent une +8 isolée.

L'analyse statistique a également identifié une fréquence significativement plus élevée des LA secondaires chez les patients ayant un réarrangement MLL et un caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies. Cette association a déjà été constatées dans plusieurs grandes séries de LAM de l'adulte (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Grimwade, Walker et al. 2001 ; Hoyle, de Bastos et al. 1989), les t(11q23) étant principalement observées dans les LA secondaires à une chimiothérapie par anti-topoisomérases II (VP16 surtout) et les caryotypes complexes dans les LA induites par les alkylants. Nous n'avons cependant pas pu confirmer ces données sur notre étude du fait d'effectifs trop faibles, notamment pour les réarrangements MLL (11 patients seulement).

#### **D) PARAMETRES BIOLOGIQUES**

Au niveau des anomalies de l'hémogramme du diagnostic, nous avons retrouvé une plus grande fréquence de l'hyperleucocytose en association avec l'inv(16) et la trisomie 8. Au contraire, les del(5q) sont associées à une plus fréquente leucopénie à moins de 1G/L. La corrélation entre chiffre de leucocytes et l'inv(16) ou la del(5q) a déjà été décrite (Bloomfield and de la Chapelle 1987) mais il n'existe pas de données disponibles en faveur de la corrélation entre leucocytose et présence d'une trisomie 8, qu'il conviendrait de vérifier sur une série plus larges compte tenu de l'effectif des +8 dans notre étude (48 patients au total dont 16 avec une +8 isolée).

Plusieurs anomalies cytogénétiques récurrentes sont bien identifiées comme étant fortement associées à un sous-type particulier de la classification FAB (Harris, Jaffe et al. 1997). Parmi celles-ci, on retrouve principalement la t(15;17), associée au gène de fusion PML-RAR $\alpha$  et au sous-type LAM3 (promyélocytaire) et l'inv(16), réalisant une fusion CBF $\beta$ -MYH11, associée au sous-type LAM4Eo même si on peut dans de rares cas la retrouver dans des LAM2, LAM4 ou LAM5 (Heim and Mitelman 1995 ; Mrozek, Heinonen et al. 1997b). Il existe également une forte corrélation entre la t(8;21) et le sous-type FAB LAM2, approximativement 90% des t(8;21) étant associées à une LAM2 (Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia 1982). L'analyse statistique que nous avons réalisée sur notre série a retrouvé une association significative entre la présence d'une t(8;21) et le sous-type LAM2 ainsi qu'entre l'inv(16) et le sous-type LAM4. Nous avons

également mis en évidence une corrélation entre la présence d'un réarrangement MLL et le sous-type FAB LAM5, ce qui a également déjà été décrit (Harris, Jaffe et al. 1999), même si les t(11q23) peuvent être associées à de nombreux autres sous-types. Ces associations entre sous-type FAB et anomalies cytogénétiques récurrentes (t(15;17), inv(16), t(8;21) et réarrangement MLL) ont conduit à leur reconnaissance en tant qu'entité distincte dans l'actuelle classification OMS. De plus, l'identification d'une de ces anomalies sur la moelle est reconnue comme un critère formel de LAM, même en cas de blastose inférieure à 20%.

Enfin, nous avons également identifié une association significative entre des paramètres cytologiques qualitatifs et certaines anomalies cytogénétiques. C'est le cas pour l'association entre t(8;21) et la présence de corps d'Auer qui a déjà été décrite dans la littérature (Heim and Mitelman 1995 ; Mrozek and Bloomfield 1998), même si les corps d'Auer ont également été décrits comme associés à d'autres anomalies récurrentes comme la t(6;9), la t(7;11), la del(9q) et la t(15;17). Nous avons également retrouvé une corrélation entre la présence de signes cytologiques de dysplasie et la del(17p), un caryotype complexe  $\geq 3$  anomalies et un caryotype complexe  $\geq 5$  anomalies. L'association entre signes de dysgranulopoïèse (anomalies pseudo-Pelger-Huët et petits polynucléaires neutrophiles vacuolés) et anomalies 17p est désormais bien documentée et implique une mutation du gène P53 (Lai, Preudhomme et al. 1995). L'association entre caryotype complexe et signes de dysplasie est moins régulièrement décrite mais elle peut être expliquée par une plus forte incidence des mutations du gène P53 chez les sujets âgés et dans les caryotypes complexes en général, même en l'absence d'anomalie identifiable sur le chromosome 17 (Hassan and Rees 1990 ; Gahn, Haase et al. 1996 ; Leith, Kopecky et al. 1997).

## **II) VALEUR PRONOSTIQUE DES DIFFERENTES ANOMALIES CYTOGENETIQUES**

Le premier objectif de notre étude a été de valider la valeur pronostique des principales anomalies cytogénétiques dans la LAM du sujet âgé en vérifiant leur valeur prédictive en terme de taux de réponse au traitement, de survie sans maladie et de survie globale. Pour cela, nous avons analysé de façon rétrospective une série monocentrique de 376 patients porteurs de LAM de novo ou secondaire, âgés de 60 ans et plus au diagnostic, non prétraités et ayant tous des données cytogénétiques interprétables. L'analyse cytogénétique a été réalisée conjointement par caryotype et FISH en utilisant une sonde spécifique des chromosomes 5, 7 et du locus MLL (localisé en 11q23), technique ayant déjà démontré une augmentation de sensibilité par rapport à l'analyse en cytogénétique conventionnelle (Fröhling, Kayser et al. 2005). Notre étude confirme d'ailleurs l'intérêt de la réalisation systématique d'une analyse par FISH, 12% des -5/del(5q) et 11% des -7/del(7q) n'étant

mises en évidence que par cet examen, principalement en situation d'échec de caryotype (respectivement 71% et 50% des cas) mais aussi parce qu'elles peuvent ne pas être détectées au caryotype (respectivement 29% et 50% des cas).

Parmi les 376 patients ainsi sélectionnés entre 1988 et 2005, 270 ont reçu une chimiothérapie d'induction selon différents protocoles (voir Patients, Matériels et Méthodes) mais comprenant tous une association entre aracytine (100 ou 200mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours) et une anthracycline (zorubicine 100 ou 200mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours ou idarubicine 8mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours). Aucune différence significative en terme de taux d'obtention de RC et de DFS n'a été démontré entre les deux dosages d'aracytine utilisés et l'idarubicine a largement démontré son efficacité dans la LAM (Carella, Santini et al. 1985 ; Harousseau, Hurteloup et al. 1987 ; Vogler, Velez-Garcia et al. 1992), si bien que l'on peut considérer le traitement d'induction comme homogène pour l'ensemble des 270 patients ayant reçu une induction. De même, les diverses modalités thérapeutiques évaluées au cours des différents protocoles successifs (chimiothérapie de consolidation intensive, modulation métabolique de l'ara-C par la fludarabine, utilisation de facteurs de croissance granuleux et monocytaires) n'ont pas démontré de gain en terme de réponse ni de survie susceptible de favoriser un groupe particulier de patients. La seule molécule ayant montré un avantage en terme de survie globale dans l'étude BGMT 95 est la carmustine (CCNU) avec une OS à 2 ans de 35% contre 22% dans le bras contrôle (p=0,01). Cette donnée pourrait donc apporter un biais dans l'analyse des résultats mais les patients traités depuis 2002 dans l'essai GOELAMS LAM-SA 2002 et ayant reçu cette drogue représentent une part assez faible de l'ensemble des patients traités (32 patients sur les 270, soit 12%).

## **A) TAUX DE REPONSE ET DE SURVIE DE L'ENSEMBLE DE LA POPULATION**

Comme en témoignent de nombreuses études (van der Holt, Lowenberg et al. 2005 ; Stone, Berg et al. 1995 ; Lowenberg, Suciú et al. 1997 ; Godwin, Kopecky et al. 1998), la LAM du sujet âgé est caractérisée par un faible taux de réponse à la chimiothérapie d'induction (de 50 à 60% de RC) et une survie médiocre (médiane de survie entre 10 et 12 mois).

### **1) Taux de réponse**

L'analyse de notre série confirme le faible taux de réponse obtenu avec la chimiothérapie d'induction standard avec 42% de RC pour l'ensemble de la population (270 patients) et 50% pour les patients avec un caryotype normal (111 patients, 67%). Ces résultats sont même inférieurs à ceux obtenus dans les séries précédemment citées, probablement du fait que nous ayons considéré tous les patients traités et non simplement

ceux inclus dans des essais cliniques. Notre analyse inclut donc les LAM secondaires et des patients présentant des comorbidités ou un état général précaire, population de plus mauvais pronostic habituellement exclue des essais cliniques. De la même façon, le taux de maladie réfractaire est de 38% dans l'ensemble de la population et de 35% avec un caryotype normal pour une mortalité toxique respectivement de 20% et 15%, ce qui est également supérieur aux chiffres habituellement retrouvés, même dans des séries comprenant exclusivement des patients âgés (Farag, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006). La forte mortalité toxique que nous avons constatée est principalement liée à des causes infectieuses bactériennes (12 patients, soit 22%), fongiques (23 patients, soit 43%) et à une toxicité directe de la chimiothérapie (14 patients, soit 26%). Les progrès réalisés depuis 20 ans en matière de traitement anti-infectieux peuvent expliquer la moindre mortalité toxique constatée dans les essais plus récents (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Appelbaum, Gundacker et al. 2006).

## 2) Données de survie

Les résultats obtenus en terme de survie sont également inférieurs à ceux disponibles dans la littérature : la survie sans maladie à 3 ans, la médiane de survie et la survie globale à 3 ans sont respectivement de 5%, 8,1 mois et 6% pour l'ensemble de la population et de 12%, 11,2 mois et 12% pour les patients ayant un caryotype normal. L'impact de la période de traitement est visible sur les courbes de survie globale pour les périodes 1988-1995, 1995-2000 et 2000-2005 (voir Figure 3b). Même s'il existe une tendance à l'amélioration de la survie au cours du temps, la différence constatée n'est pas significative ( $p=0,08$ ) et la réduction de la mortalité toxique par les progrès en matière d'anti-infectieux et de réanimation ne permet pas d'améliorer le pronostic à long terme de ces patients moins sélectionnés que dans les essais cliniques.

## 3) Groupes de risque cytogénétique

Après avoir analysé les taux de réponse au traitement et la survie des différentes anomalies cytogénétiques, nous avons identifié au moyen d'un modèle à hasard proportionnel 3 groupes de risque cytogénétiques distincts permettant une stratification du risque par la cytogénétique au diagnostic. Un groupe favorable, intermédiaire et défavorable a donc été défini selon le taux d'obtention de RC, la survie sans maladie à 3 ans et la survie globale à 3 ans, en considérant le groupe des caryotypes normaux comme de risque intermédiaire (voir Tableau XVI).

Lorsque l'on considère la survie globale, le groupe favorable comprend la t(8;21) et l'inv(16), les t(15;17) ayant été exclues de notre étude, le groupe intermédiaire comprend les

caryotypes normaux, +8, +21, del(13q), t(11q23), +22 et del(7q) et le groupe défavorable toutes les autres anomalies, dont les -5/del(5q), -7, -17/del(17p), -20/del(20q) et les caryotypes complexes. Les 3 groupes ainsi identifiés sont très discriminants en terme de survie globale avec une OS à 3 ans de 25% dans le groupe favorable (20 patients, soit 7%), 8% dans le groupe intermédiaire (171 patients, soit 63%) et 3% dans le groupe défavorable (79 patients, soit 30%). Ces résultats confirment les résultats très médiocres obtenus avec la chimiothérapie standard dans la LAM du sujet âgé, notamment dans le groupe défavorable dans lequel aucun des 79 patients n'est en vie à 5 ans et dans le groupe intermédiaire dans lequel 5 patients, soit 3% sont en vie à 5 ans et donc considérés comme guéris.

Au total, pour tous les groupes cytogénétiques confondus, seuls 9 patients (4 dans le groupe favorable, soit 20% et 5 dans le groupe intermédiaire, soit 3%) sur les 270 traités (3%) peuvent être considérés comme guéris de leur hémopathie à 5 ans, soit, là encore, un chiffre nettement inférieur aux données publiées par les grands groupes coopératifs (Büchner, Hiddemann et al. 1999 ; Rees, Gray et al. 1996 ; Heil, Hoelzer et al. 1997).

## **B) GROUPE CYTOGENETIQUE FAVORABLE**

Chez les sujets jeunes, les LAM associées à un réarrangement CBF $\beta$  (Core Binding Factor) – la t(8;21) et l'inv(16)/del(16)/t(16;16) – sont associées à un bon pronostic avec un taux élevé de RC et une survie globale à 5 ans entre 55 et 60% (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Slovak, Kopecky et al. 2000 ; Byrd, Mrozek et al. 2002). Le pronostic spécifique de ces anomalies n'a été évalué chez le sujet âgé que dans 3 études (Farang, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006 ; van der Holt, Breems et al. 2006) et toutes retrouvent un pronostic favorable dans l'inv(16) avec un taux de RC supérieur à 85% et une survie globale à 3 ans entre 25 et 30%. Cependant, la valeur pronostique de la t(8;21) apparaît moins nette puisqu'elle figure dans le groupe favorable dans 2 études (Farang, Archer et al. 2006 ; van der Holt, Breems et al. 2006) et dans le groupe intermédiaire pour la 3<sup>ème</sup> (Fröhling, Schlenk et al. 2006).

Notre étude identifie ces 2 anomalies comme appartenant au groupe favorable, avec un taux de RC élevé de 89% pour les t(8;21) et de 91% pour les inv(16) et une survie globale à 3 ans de 44% et 36% respectivement, ce qui constitue une différence très significative par rapport au groupe des caryotypes normaux ( $p \leq 0,01$ ) et ce malgré un nombre limité de patients (20 au total). Ce résultat est cependant en désaccord avec 2 études récentes : une menée par le CALGB (Marcucci, Mrozek et al. 2005) qui identifie l'âge comme un facteur pronostique indépendant péjoratif chez les patients ayant une t(8;21) alors que ce n'est pas le cas chez les patients de moins de 60 ans et une autre du AMLCG (Schoch, Kern et al.

2004) ne retrouve pas la t(8;21) comme facteur favorable de survie chez les patients de 59 ans recevant une chimiothérapie d'induction standard. Ce type de LAM étant très sensible à la chimiothérapie intensive, notamment aux fortes doses d'aracytine (Bloomfield, Lawrence et al. 1998 ; Byrd, Dodge et al. 1999 ; Byrd, Ruppert et al. 2004), il est possible que le moins bon pronostic constaté dans ces études soit en rapport avec des schémas thérapeutiques moins intensifs au-delà de 60 ans. Ainsi, même si certaines études ont montré un excès de toxicité de la chimiothérapie intensive chez les patients âgés (Mayer, Davis et al. 1994), l'amélioration des traitements de support pourrait permettre de diminuer la toxicité de l'aracytine à forte dose chez ces patients et ainsi de proposer une approche thérapeutique similaire à celle des sujets jeunes pour les patients âgés de plus de 60 ans et atteints d'une LAM avec t(8;21). Une autre approche par thérapie ciblée pourrait également être proposée dans ce sous-type particulier de LAM dans lequel une activité histone déacétylase aberrante a déjà été décrite (Byrd, Marcucci et al. 2005 ; Gozzini, Rovida et al. 2003).

La valeur pronostique favorable que nous avons retrouvée avec l'inv(16) apparaît ainsi en accord avec les données disponibles dans la littérature mais la valeur de la t(8;21) reste à valider sur une plus grande série de patients (9 patients dans notre étude et moins de 30 dans la plupart des études publiées), ce qui peut être limité par la relative rareté des t(8;21) au-delà de 60 ans (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Schoch, Kern et al. 2004 ; Farag, Archer et al. 2006).

### **C) GROUPE CYTOGENETIQUE INTERMEDIAIRE**

Nous avons analysé la valeur pronostique de la trisomie 8 chez les 42 patients de notre série ayant reçu un traitement d'induction. Sur les 42 patients, 15 (36%) ont une +8 isolée, 16 (38%) ont une +8 associée à une seule autre anomalie et 11 (26%) ont un caryotype complexe. Nous avons mis en évidence, comme ce qui a été publié par certaines équipes (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Schoch, Haase et al. 1997 ; Byrd, Mrozek et al. 2002), un pronostic dépendant des anomalies associées : intermédiaire pour les +8 isolées ou associées à une seule anomalie non défavorable, défavorable pour les +8 associées à un caryotype complexe. En tant que trisomie la plus fréquente dans les LAM, la valeur pronostique de la trisomie 8 a été explorée dans de nombreuses études avec des résultats discordants. La plupart l'associent à un pronostic intermédiaire (Fenaux, Preudhomme et al. 1989 ; Stasi, Del Poeta et al. 1993 ; Dastugue, Payen et al. 1995 ; Pedersen 1997 ; Wolman, Gundacker et al. 2002) mais certaines lui trouvent une valeur pronostique péjorative même lorsqu'elle est isolée (Keating, Smith et al. 1988 ; Schiffer, Lee et al. 1989 ; Elliot, Letendre et al. 2002). Cette différence peut être expliquée par l'intensité du traitement utilisé dans ces études, le pronostic des +8 ayant été décrit comme dépendant des doses de chimiothérapie

administrées. Ainsi, le pronostic est plus mauvais avec de faibles doses d'aracytine (Byrd, Lawrence et al. 1998) qu'avec un traitement intensif associé à une autogreffe de moelle (Farag, Archer et al. 2006).

La valeur pronostique des réarrangements MLL est également discordante selon les études, certaines la classant dans les anomalies de risque intermédiaire, avec une survie globale identique à celle des caryotypes normaux (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006) et d'autres dans les anomalies de risque défavorable (van der Holt, Breems et al. 2006). Les t(11q23) isolées dans notre série sont de risque intermédiaire lorsqu'elles sont isolées ou associées à une anomalie non défavorable et de risque défavorable en terme de survie globale lorsqu'elles sont associées à un caryotype complexe. Nous avons constaté des différences de survie selon le partenaire moléculaire de MLL. En effet, la t(9;11)(p22;q23), réalisant une fusion MLL-AF9, est associée à une survie globale à 3 ans de 40% alors que les autres translocations – t(6;11), t(10;11) et t(11;19) – ont une OS et une DFS à 3 ans nulles. Les effectifs de patients sont cependant trop faibles pour identifier toute différence significative et la précision du pronostic de chacune de ces anomalies est rendue difficile par la rareté des réarrangements MLL chez le sujet âgé (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Schoch, Schnittger et al. 2003).

La seule anomalie du chromosome 7 non associée à un pronostic défavorable en terme de survie globale dans notre étude est la délétion 7q. En effet, parmi les 3 patients identifiés ayant une del(7q) isolée, la survie globale à 3 ans est de 33% ( $p=0,15$ ) alors qu'elle est de 0% lorsqu'elle est associée à au moins une autre anomalie ( $p\leq 0,005$ ). La valeur pronostique moins péjorative de la del(7q) en terme de survie a déjà été décrite en l'absence d'association avec une anomalie du chromosome 5 (Swansbury, Lawler et al. 1994 ; Dastugue, Payen et al. 1995). La valeur de la del(7q) isolée mériterait cependant d'être précisée sur un nombre suffisant de patients, ce qui est rendu difficile par sa fréquente association à d'autres anomalies (32 patients sur 37 dans notre étude, soit 86%).

#### **D) GROUPE CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE**

Les anomalies du chromosome 5, -5 et del(5q), et la monosomie 7 sont reconnues par toutes les études prospectives comprenant de grandes séries de patients comme des anomalies de mauvais pronostic, qu'elles soient isolées ou associées à un caryotype complexe (Byrd, Mrozek et al. 2002 ; Grimwade, Walker et al. 1998 ; Farag, Archer et al. 2006). Nos résultats confirment cette valeur pronostique péjorative aussi bien en terme de taux d'obtention de RC, de survie sans maladie que de survie globale. Ainsi, la survie globale à 3 ans est de 0% dans les -5/del(5q) et les -7 avec des médianes de survie de 5,6

mois pour les -5, de 7,3 mois pour les del(5q) et de 4,7 mois pour les -7. Ces résultats très mauvais sont observés aussi bien pour les formes isolées que celles associées avec d'autres anomalies qui sont toutes associées à une survie globale à 3 ans nulle.

Dans ce groupe cytogénétique défavorable, nous nous sommes également intéressés à la signification pronostique de la complexité du caryotype. En effet, même si les caryotypes complexes sont unanimement reconnus comme étant associés à un mauvais pronostic, leur définition varie selon les études. Les groupes anglais du MRC (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Grimwade, Walker et al. 2001) et américain du CALGB (Farag, Archer et al. 2006) définissent un caryotype complexe par la présence d'au moins 5 anomalies dans le même clone alors que les groupes du SWOG (Slovak, Kopecky et al. 2000) et du AMLSG (Schoch, Haferlach et al. 2001) définissent la complexité à partir de 3 anomalies clonales. Nous avons ainsi comparé, au sein des 83 patients de notre série présentant un caryotype complexe, les paramètres de réponse et de survie des patients ayant 3 ou 4 anomalies et de ceux en ayant au moins 5. Nous avons retrouvé une différence significative entre les 2 groupes en terme de taux de RC (35% contre 20%,  $p=0,03$ ), de survie sans maladie (5% à 3 ans contre 0%,  $p=0,04$ ) et de survie globale (10% à 3 ans contre 0%,  $p=0,01$ ). Notre analyse met donc en évidence la pertinence de la séparation entre caryotype complexe et très complexe, la présence d'au moins 5 anomalies étant associée à un pronostic encore plus mauvais avec aucun de survivant à 3 ans.

Enfin, nous avons cherché à définir la valeur pronostique de l'ensemble des « anomalies rares » définies par leur présence chez moins de 3 patients. Ce groupe était jusqu'alors classé, sauf pour les anomalies 3q impliquant le gène EVI1, dans le groupe de risque intermédiaire (Grimwade, Walker et al. 2001) mais une série récente de LAM du sujet âgé (Farag, Archer et al. 2006) l'a identifié comme étant associé à un mauvais pronostic. L'analyse en terme de réponse et de survie réalisée sur les 21 patients de notre série porteurs d'anomalies rares confirme ce mauvais pronostic avec 8 patients mis en RC sur les 19 traités (soit 42%) mais surtout une médiane de survie à 8,3 mois et une survie globale à 3 ans de 0% contre 3% pour les caryotypes complexes. Parmi les anomalies rares mises en évidence, certaines sont déjà décrites comme de mauvais pronostic, comme la  $t(9;22)(q34;q11)$  et ses variants complexes (Slovak, Kopecky et al. 2000 ; Cuneo, Ferrant et al. 1996 ; Paietta, Racevskis et al. 1996), les anomalies du 3q (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Charrin, Belhabri et al. 2002) et la trisomie 4 (Gupta, Minden et al. 2003 ; Farag, Archer et al. 2002). Cependant, la valeur pronostique de la plupart des anomalies rares mises en évidence dans notre série n'a pas été, à notre connaissance, établie mais elles semblent associées à un pronostic péjoratif. La précision de la valeur de ces anomalies



nécessiterait un nombre plus important de patients qui ne pourrait s'obtenir qu'en regroupant les résultats issus de grandes études collaboratives.

### **III) VALEUR PRONOSTIQUE DES DONNEES NON CYTOGENETIQUES**

La valeur pronostique des paramètres en dehors de la cytogénétique n'a pas été évaluée de façon précise dans la LAM du sujet âgé. En effet, même si certains facteurs comme l'élévation des LDH (Nannya, Kanda et al. 2002 ; Behringer, Pitako et al. 2003), le caractère secondaire de la LAM (Nagura, Minami et al. 1999 ; Löwenberg, Suciú et al. 1998), un chiffre élevé de leucocytes (Löwenberg, Suciú et al. 1998), une blastose médullaire >80% (Nannya, Kanda et al. 2002) et un âge >70 ans (Rowe, Neuberg et al. 2004 ; Hernandez-Boluda, Sierra et al. 1998) ont été rapportés comme associés à un taux plus faible de RC et à une survie inférieure, leur valeur pronostique n'a pas été évaluée de façon indépendante de la cytogénétique. Dans les deux seules études menées chez le sujet âgé et contenant des données cytogénétiques précises, l'âge, l'hyperleucocytose, le caractère secondaire et la cytogénétique ont été identifiés comme facteurs pronostiques indépendants en terme de survie globale et de probabilité d'obtention d'une RC (Farag, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006).

Nous avons également identifié en analyse multivariée des facteurs pronostiques indépendants prédictifs de RC, de survie sans maladie et de survie globale. Conformément aux données publiées (Nannya, Kanda et al. 2002 ; Löwenberg, Suciú et al. 1998 ; Rowe, Neuberg et al. 2004), l'âge >65 ans, le sexe masculin, l'hyperleucocytose >30G/L et la cytogénétique défavorable sont des facteurs de mauvais pronostic en terme de réponse au traitement et de survie. Le caractère secondaire n'est pas apparu en soi dans notre étude comme un facteur de mauvais pronostic mais les LAM secondaires à une hémopathie préexistante (myélodysplasie ou syndrome myéloprolifératif) sont associées de façon très significative à une survie globale inférieure.

De façon intéressante, nous avons identifié la présence d'une dysplasie multilignée comme un facteur indépendant péjoratif en terme de survie sans maladie et de survie globale. Les courbes de survie (voir Figure 14a) sont également d'autant plus mauvaises que le nombre de dysplasies est élevé avec une survie à 3 ans de 12% sans dysplasie, de 10% avec une lignée dysplasique, de 3% avec 2 lignées dysplasiques et de 0% avec 3 lignées dysplasiques. La LAM avec dysplasie multilignée est une entité reconnue à part entière dans la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoiétiques et lymphoïdes (Brunner, Vardiman et al. 2001) et elle y est définie par la présence d'au moins 2 lignées

dysplasiques sur au moins 50% des cellules chacune. Cette forme de LAM est associée à une plus faible probabilité de RC (Head 1996 ; Leith, Kopecky et al. 1999 ; Leith, Kopecky et al. 1997) mais la dysplasie multilignée n'a été que rarement évaluée comme facteur de survie (Goasguen, Matsuo et al. 1992 ; Gahn, Haase et al. 1996). Il s'agit d'un facteur intéressant à considérer car il est identifié très rapidement sur le myélogramme dès qu'est posé le diagnostic de LAM et pourrait permettre une éventuelle adaptation thérapeutique dans de futurs essais cliniques si sa valeur pronostique était validée sur de larges séries prospectives. Le principal facteur limitant à l'appréciation du degré et du nombre de lignées dysplasiques est l'absence de critères cytologiques objectifs, ce qui rend leur évaluation très dépendante du cytologiste et donc très peu reproductible.

#### **IV) SOUS-GROUPES TIRANT BENEFICE D'UNE CHIMIOThERAPIE D'INDUCTION**

Nos résultats confirment le mauvais pronostic global de la LAM du sujet âgé de plus de 60 ans et traité selon un schéma associant chimiothérapie d'induction puis traitement de maintenance utilisés à des doses conventionnelles dans un but curatif. Les taux d'obtention de RC, la survie sans maladie et la survie globale à 3 ans que nous avons constatés sont même inférieurs à ceux habituellement publiés dans la littérature (Hiddemann, Kern et al. 1999 ; Goldstone, Burnett et al. 2001 ; Schiffer 2002). En raison de ce mauvais pronostic avec une survie à 5 ans souvent inférieure à 5% dans la plupart des séries, la chimiothérapie conventionnelle n'apparaît pas comme un traitement adéquat de ce type d'hémopathie et certains auteurs remettent en question son utilisation chez le sujet âgé au profit d'un traitement non intensif par faibles doses d'aracytine, d'essais cliniques évaluant de nouvelles approches thérapeutiques ou d'un simple traitement palliatif (Knipp, Hildebrand et al. 2007 ; Melchert 2006 ; Deschler, de Witte et al. 2006) afin de favoriser la qualité de vie et réduire les besoins d'hospitalisation. Cependant, certains groupes coopératifs (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Farag, Archer et al. 2006 ; Fröhling, Schlenk et al. 2006) ont montré qu'une certaine proportion de patients âgés atteints de LAM ont une survie prolongée et peuvent être considérés comme guéris par la chimiothérapie intensive. Il est donc fondamental de pouvoir identifier dès le diagnostic les patients pouvant tirer un bénéfice de la chimiothérapie d'induction et ceux qui, au contraire, obtiendront une survie médiocre avec un traitement conventionnel et que l'on pourra orienter vers un essai clinique ou un simple traitement symptomatique.

Nous avons ainsi identifié dans notre série de 270 patients ayant tous reçu une chimiothérapie d'induction cinq facteurs pronostiques indépendants prédictifs d'une survie médiocre : hyperleucocytose >30G/L au diagnostic, présence d'une dysplasie multilignée,

âge>65 ans, caractère secondaire à une hémopathie préexistante et cytogénétique défavorable. Nous avons pu isoler au sein de toutes les anomalies cytogénétiques 3 groupes pronostiques distincts (favorable, intermédiaire et défavorable) influençant la survie globale, le groupe défavorable étant associée à une survie globale très médiocre (3% de survie à 3 ans, 0% à 5 ans).

Afin d'identifier les catégories de patients pouvant tirer bénéfice d'une induction, nous avons comparé par groupes d'âge et de cytogénétique homogènes la survie globale des 270 patients ayant reçu un traitement intensif et des 106 patients ayant bénéficié d'un simple traitement symptomatique. Les groupes dans lesquels nous avons identifié une différence significative représentent donc les patients dont la survie est améliorée par la chimiothérapie d'induction et le traitement d'entretien.

## **A) CATEGORIES TIRANT BENEFICE D'UNE INDUCTION**

Nous avons pu identifier 4 sous-groupes distincts pour lesquels la survie globale à 3 ans est significativement supérieure chez les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive : cytogénétique favorable, cytogénétique intermédiaire et âge entre 60 et 65 ans, cytogénétique intermédiaire et âge entre 65 et 70 ans et cytogénétique défavorable avec âge entre 60 et 65 ans et leucocytose<30G/L au diagnostic. Au total, ces 4 groupes représentent 229 patients (61% de l'ensemble des patients) dont 170 ont reçu un traitement intensif (63% des patients traités).

### **1) Groupe favorable**

C'est le groupe favorable, comprenant les t(8;21) et inv(16) qui, quel que soit l'âge des patients, est associé au meilleur pronostic avec une survie à 3 ans de 24% et une survie à 5 ans de 20%, ce qui représente 4 patients guéris sur les 20 traités. Malgré une survie supérieure à celle obtenue dans tous les autres groupes, ces résultats restent cependant nettement inférieurs à ceux obtenus chez les sujets plus jeunes (Grimwade, Walker et al. 1998 ; Byrd, Mrozek et al. 2002 ; Slovak, Kopecky et al. 2000). Cette différence importante est vraisemblablement liée à la moindre intensité de la chimiothérapie chez les sujets de plus de 60 ans, et notamment l'absence d'utilisation de fortes doses d'aracytine en consolidation dont on sait qu'elles jouent un rôle important dans la guérison des patients ayant une LAM avec un réarrangement CBF $\beta$  (Byrd, Dodge et al. 1999 ; Byrd, Ruppert et al. 2004 ; Schlenk, Benner et al. 2004) .

Ainsi, même si nos résultats incitent clairement à continuer de proposer un traitement d'induction à ce groupe de patients, la survie pourrait probablement être améliorée en

proposant au moins jusqu'à 65 ans un schéma thérapeutique identique à celui de l'adulte plus jeune. Les progrès réalisés dans le domaine des traitements de support contribueraient vraisemblablement à diminuer la toxicité de l'aracytine à forte dose chez ces patients (Mayer, Davis et al. 1994) dont la grande majorité a moins de 70 ans (Grimwade, Walker et al. 2001 ; Schoch, Kern et al. 2004 ; Farag, Archer et al. 2006).

## 2) Groupe de 60 à 65 ans à cytogénétique intermédiaire

Le groupe des patients de 60 à 65 ans avec une cytogénétique intermédiaire représente le principal groupe en terme d'effectif et le 2ème groupe en terme de survie à long terme avec une survie globale de 14% à 3 ans et de 4% à 5 ans, ce qui représente 3 patients probablement guéris sur les 71 traités par chimiothérapie intensive. Même si l'analyse des résultats met en évidence une amélioration significative de la survie par rapport au traitement symptomatique, les chiffres restent très décevants avec 97% de décès à 5 ans dans une population ayant au moment du diagnostic une espérance de vie théorique supérieure à 10 ans. Il est à noter qu'au sein de cette catégorie de 100 patients, 69 ont un caryotype normal (soit 69%), groupe dans lequel certaines anomalies moléculaires, comme la duplication en tandem de FLT3, la mutation de CEBPA ou de NPM1 ont été identifiées comme ayant une valeur pronostique forte sur la survie à long terme (Fröhling, Scholl et al. 2005 ; Dohner, Schlenk et al. 2005 ; Schnittger, Schoch et al. 2005 ; Suzuki, Kiyoi et al. 2005, Verhaak, Goudswaard et al. 2005). La valeur de ces anomalies a cependant été principalement établie chez des sujets jeunes et il conviendrait de réaliser une étude des paramètres génétiques dans une population de sujets âgés de plus de 60 ans et traités par chimiothérapie intensive afin de définir leur impact pronostique véritable dans cette catégorie de patients.

L'amélioration des résultats de ce sous-groupe pourrait ainsi, comme pour le groupe favorable, passer par une stratégie se rapprochant de celle utilisée chez les sujets plus jeunes : détermination du statut NPM1 et FLT3 en cas de caryotype normal, chimiothérapie seule standard en cas de mutation NPM1 sans anomalie de FLT3 et recherche d'un donneur géno-identique ou non apparenté dans les autres cas afin d'envisager une allogreffe à conditionnement atténué. En effet, la faisabilité de cette approche thérapeutique chez les patients âgés jusqu'à 65 ans a été récemment démontrée avec une survie à 1 an entre 44 et 60% (Feinstein, Sandmaier, et al. 2003 ; Bertz, Potthoff et al. 2003 ; Alyea, Kim et al. 2005) et ce traitement a prouvé son efficacité dans les hémopathies myéloïdes malgré l'absence de conditionnement anti-tumoral et à condition que le patient soit en RC vraie au moment de la greffe (Blaise, Vey et al. 2007 ; Blaise, Michel Boiron et al. 2005 ; Mohty, de Lavallade et al. 2005). Cependant, l'impact réel de ce traitement et sa place précise dans l'arsenal

thérapeutique de la LAM de sujet âgé reste encore à définir, notamment dans le groupe de cytogénétique défavorable.

### 3) Groupe de 65 à 70 ans à cytogénétique intermédiaire

Ce groupe représente le 2<sup>ème</sup> en terme d'effectif avec 81 patients dont 59 traités (soit 73%) et le 3<sup>ème</sup> en terme de survie. En effet, même s'il existe un bénéfice significatif à proposer à ces patients un traitement d'induction, la survie globale n'est que de 6% à 3 ans et de 3% à 5 ans, ce qui représente 2 patients guéris, soit 3% des patients traités.

Là encore, il convient de proposer des adaptations à la chimiothérapie standard qui donne des résultats non satisfaisants. Parmi celles-ci, on peut citer là encore l'allogreffe à conditionnement atténué même si peu de centres ont une expérience significative de ce type d'approche au-delà de 65 ans. Certaines séries attestent cependant d'une faisabilité correcte à ces âges avec la démonstration d'un effet allogénique compatible avec des survies prolongées (McSweeney, Niederwieser et al. 2000 ; Wong, Giral et al. 2003).

Parmi les autres modalités thérapeutiques qu'il est possible de proposer à ces patients figurent l'anticorps anti-CD33 humanisé couplé à un cytotoxique, la calichéamycine (gemtuzumab ozogamycine, MYLOTARG®) qui a montré son intérêt dans la LAM en rechute ou réfractaire (Bross, Beitz et al. 2001 ; Sievers, Larson et al. 2001). Cette molécule a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis pour la LAM en rechute mais n'a pas encore d'AMM en Europe. La faisabilité de l'association entre MYLOTARG® et une chimiothérapie intensive de type mitoxantrone-aracytine a été montré là encore en situation de rechute ou de maladie réfractaire chez le sujet âgé (Chevallier, Roland et al. 2005) et plusieurs essais de phase III sont en cours pour définir son efficacité en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et en entretien de la RC. L'adjonction de MYLOTARG® à une chimiothérapie d'induction suivie d'un éventuel traitement d'entretien pourrait être évaluée dans le cadre d'un essai clinique dans cette population de patients.

On peut également citer l'intérêt éventuel pour ce sous-groupe de patients d'un agent déméthylant, la 5-azacytidine (VIDAZA®) qui a démontré son efficacité dans les syndromes myélodysplasiques (Silverman, Demakos et al. 2002) et qui est actuellement évalué en traitement d'entretien de la RC dans les LAM de mauvais pronostic du sujet âgé par le GFM.

### 4) Groupe de 60 à 65 ans à cytogénétique défavorable et GB<30G/L

Ce dernier groupe représente le 3<sup>ème</sup> en terme d'effectif (28 patients dont 20 ayant reçu une induction, soit 71%) mais le plus péjoratif en terme de survie avec une survie

globale de 5% à 3 ans et de 0% à 5 ans. Ainsi, même s'il existe une différence significative de survie entre les patients ayant reçu une induction et ceux n'ayant bénéficié que d'un traitement symptomatique, aucun patient n'a pu être guéri par la chimiothérapie intensive.

L'amélioration des résultats obtenus par ce sous-groupe pourrait nécessiter le recours à des modalités thérapeutiques proches de celles proposées pour le sous-groupe précédent en ayant recours, pour tous les patients ayant un donneur géno-identique ou non apparenté identifié, à une allogreffe à conditionnement non myéloablatif en 1<sup>ère</sup> rémission complète. Ce n'est que chez les patients n'ayant pas de donneur que pourrait être proposée l'utilisation d'anticorps monoclonal, d'agents déméthylants ou l'inclusion dans des essais cliniques évaluant la faisabilité d'une allogreffe à partir d'un donneur alternatif (notamment sang placentaire).

## **B) CATEGORIES NE TIRANT PAS BENEFICE D'UNE INDUCTION**

Les patients chez qui nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative de survie à long terme entre le traitement intensif et le traitement symptomatique ont été les patients de plus de 70 ans avec une cytogénétique intermédiaire et tous les patients avec une cytogénétique défavorable, à l'exception des patients de moins de 65 ans ayant une leucocytose inférieure à 30G/L au diagnostic.

Au total, ces groupes représentent 147 patients (soit 39% de l'ensemble) dont 100 (68%) ont reçu un traitement d'induction. Le pronostic de ces patients est extrêmement péjoratif avec une survie de 2% à 3 ans et de 0% à 3 ans, une médiane de survie de 5,5 mois et une survie sans maladie de 1% à 3 ans. Ainsi, aucun des 100 patients traités appartenant à ces groupes n'est en vie à 5 ans, y compris ceux âgés de moins de 65 ans.

Il est donc important de pouvoir identifier rapidement ces patients afin de pouvoir les orienter vers des thérapeutiques plus appropriées que la chimiothérapie standard qui ne permet d'obtenir qu'un taux de rémission complète inférieur à 40% et qui est associée à une toxicité importante (23% de mortalité toxique dans notre série pour ce groupe de patients). Le critère d'âge est évidemment connu immédiatement pour tous les patients mais l'identification du groupe cytogénétique auquel appartient le patient peut nécessiter plusieurs jours et donc retarder l'évaluation pronostique de la LAM ainsi que la décision thérapeutique.

Les deux outils utilisés en routine pour identifier les anomalies cytogénétiques clonales au diagnostic sont le caryotype et l'hybridation in situ fluorescente. La 1<sup>ère</sup> technique nécessite d'obtenir des cellules en mitose et passe donc par une étape de culture cellulaire, le rendu des résultats pouvant se faire en 5 à 6 jours. La 2<sup>ème</sup> technique ne nécessite pas de

culture cellulaire et permet d'obtenir des résultats en 48 heures, même si les informations obtenues sont restreintes aux seules sondes utilisées. Nous avons ainsi déterminé la proportion des anomalies détectables en FISH, soit les -5/del(5q) et les -7/del(7q) dans l'ensemble du groupe défavorable afin de connaître la pertinence de cet examen pour une identification rapide des patients ne tirant pas bénéfice d'une chimiothérapie induction. Le détail du calcul se trouve dans le Tableau XXI.

Anomalie cytogénétique	Nombre total de patients
Cytogénétique défavorable sans les patients <65ans et GB<30G/L	88
<b>-5/del(5q)</b>	59
-5 isolée	2
-5 avec 1 autre anomalie (sans anomalie du 7)	1
-5 avec caryotype complexe (sans anomalie du 7)	8
del(5q) isolée	2
del(5q) avec 1 autre anomalie (sans anomalie du 7)	2
del(5q) avec caryotype complexe (sans anomalie du 7)	12
<b>-7/del(7q) sans les del(7q) isolées</b>	49
-7 isolée	2
-7 avec 1 autre anomalie (sans anomalie du 5)	2
-7 avec caryotype complexe (sans anomalie du 5)	3
del(7q) avec 1 autre anomalie (sans anomalie du 5)	11
del(7q) avec caryotype complexe (sans anomalie du 5)	2
<b>Anomalies du 5 et du 7 associées</b>	17
<b>Ensemble -5/del(5q) et/ou -7/del(7q)</b>	<b>64 (73%)</b>

Tableau XXI : Proportion des -5/del(5q) et des -7/del(7q) dans le groupe cytogénétique défavorable (en excluant les del(7q) isolées et les patients de moins de 65 ans avec GB<30G/L).

Parmi les 88 patients composant le groupe cytogénétique défavorable (après exclusion des patients de moins de 65 ans avec des GB<30G/L), 64 ont soit une -5/del(5q), soit une -7/del(7q), soit les 2 simultanément, ce qui représente 73% du total. La réalisation d'une FISH en utilisant 2 sondes, une ciblant le chromosome 5, l'autre le chromosome 7 permet donc d'identifier 73% des patients ayant une cytogénétique défavorable et n'appartenant pas au groupe tirant bénéfice d'une induction. Le reste des patients ne tirant pas bénéfice d'une induction, c'est-à-dire les patients de plus de 70 ans ayant une cytogénétique intermédiaire seront identifiés par l'absence de fusion ETO-AML1 et CBF $\beta$ -MYH11 en FISH et en excluant les patients de moins de 70 ans. Ainsi, en utilisant 4 sondes de FISH et en sélectionnant les patients selon leur âge, il sera possible de détecter rapidement 64+59=123 patients sur les

147 composant ce groupe, soit 84%. L'identification des 16% de patients restants ne pourra ensuite se faire qu'avec les résultats du caryotype.

L'intérêt d'identifier dès que possible ces patients sera de les orienter rapidement vers un traitement plus approprié que la chimiothérapie d'induction standard. Parmi ces modalités thérapeutiques susceptibles d'améliorer les chiffres de survie, figurent, comme pour les groupes précédents, l'allogreffe à conditionnement non myéloablatif en cas d'identification d'un donneur géno-identique ou non apparenté, l'ajout d'un anticorps monoclonal (MYLOTARG®) à la chimiothérapie d'induction ou d'entretien ainsi que les agents déméthylants, soit en monothérapie, soit en entretien d'une réponse obtenue avec une chimiothérapie conventionnelle.

Des résultats intéressants ont également été obtenus avec l'utilisation de l'acide valproïque (DEPAKINE®) via une activité inhibitrice d'histone déacétylase et l'induction d'une différenciation des blastes leucémiques. Cette activité différenciante peut être potentialisée par l'association à l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA) et ainsi obtenir une synergie ayant permis d'obtenir des réponses hématologiques ainsi que d'authentiques rémissions complètes dans des LAM de mauvais pronostic du sujet âgé (Bug, Ritter et al. 2005 ; Kuendgen, Knipp et al. 2005 ; Raffoux, Chaibi et al. 2005).

Ce groupe de patients constitue également une population de choix pour d'éventuelles inclusions dans des essais cliniques évaluant de nouvelles drogues agissant sur une ou plusieurs voies impliquées dans l'acquisition ou le maintien du phénotype tumoral de la cellule leucémique. Ces agents peuvent ainsi cibler des mutations géniques, des voies de transduction du signal ou des antigènes de surface. Parmi les molécules proposées dans le traitement des LAM, on retrouve les inhibiteurs de la P-glycoprotéine codée par le gène MDR1 (Greenberg, Lee et al. 2004), les inhibiteurs de farnesyltransférase dont le tipifarnib (ZARNESTRA®) (Karp, Lancet et al. 2001), les inhibiteurs d'histone déacétylase (Kosugi, Towatari et al. 1999) et du protéasome (Yu, Rahmani et al. 2004), les agents anti-angiogéniques (Fiedler, Mesters et al. 2003), les inhibiteurs de FLT3 (Stirewalt, Radich et al. 2003), les agents anti-inhibiteurs de l'apoptose (Marcucci, Byrd et al. 2003), les inhibiteurs de tyrosine kinase (Kindler, Breitenbuecher et al. 2004) et les analogues nucléosidiques dont la clofarabine (Kantarjian, Gandhi et al. 2003). Tous ces nouveaux agents sont actuellement en cours de développement et vont nécessiter dans l'avenir une évaluation dans le cadre d'essais prospectifs randomisés. Ainsi, ils pourraient constituer une alternative au moins aussi efficace et moins toxique à la chimiothérapie standard dans ce groupe de patients de haut risque (Estey 2004 ; Estey 2006 ; Knipp ; Hildebrand et al. 2007).



# CONCLUSION

---

---

Nous avons donc confirmé sur une large étude monocentrique rétrospective la forte valeur pronostique indépendante de la cytogénétique dans une population non sélectionnée de patients atteints de LAM et âgés de 60 ans et plus au diagnostic. Nous avons ainsi pu identifier 3 sous-groupes cytogénétiques distincts, respectivement favorable, intermédiaire et défavorable, chacun étant prédictif de la réponse au traitement et de la survie à long terme.

D'autres facteurs cliniques et biologiques dont l'âge, la leucocytose, la présence d'une dysplasie multilignée et le caractère secondaire à une hémopathie préexistante ont également une valeur pronostique indépendante au diagnostic qui, associée à la cytogénétique permet de stratifier les patients en sous-groupes très discriminants en terme de survie globale.

Cette stratification nous a permis d'identifier précisément les groupes de patients dont la survie est significativement améliorée par la chimiothérapie intensive, comprenant le groupe cytogénétique favorable et les patients les plus jeunes du groupe cytogénétique intermédiaire. Au contraire, les patients du groupe cytogénétique défavorable et les plus âgés du groupe cytogénétique intermédiaire sont caractérisés par un très mauvais pronostic et une absence de bénéfice de la chimiothérapie d'induction. Nous avons ainsi proposé un schéma décisionnel simple permettant une identification rapide de la majorité des patients chez qui il est licite de proposer une alternative à la chimiothérapie d'induction.

Cependant, même s'il existe deux populations distinctes en terme de bénéfice du traitement intensif, le pronostic reste sombre pour la grande majorité de la population, avec une survie à 3 ans allant de 24% pour le groupe cytogénétique favorable à 0% chez les patients de plus de 70 ans avec une cytogénétique défavorable.

Ces résultats rendent donc nécessaire la validation de nouveaux marqueurs biologiques d'évaluation, notamment moléculaires ainsi que l'élaboration de nouvelles approches thérapeutiques, soit en complément d'une chimiothérapie conventionnelle soit en tant que traitement alternatif à part entière.

## ANNEXE A

### CLASSIFICATION OMS DES LEUCEMIES AIGUES

#### 1) Leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- Leucémie aiguë myéloblastique avec t(8;21)(q22;q22) ; (AML1/ETO)
- Leucémie aiguë myéloblastique avec éosinophiles médullaires anormaux et inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22) ; (CBFβ/MYH11)
- Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM avec t(15;17)(q22;q12)) ; (PML/RARα) et variants
- Leucémie aiguë myéloblastique avec anomalies 11q23 (MLL)

#### 2) Leucémie aiguë myéloblastique avec dysplasie multilignée

- Complicant l'évolution d'un syndrome myélodysplasique ou myélodysplasique/myéloprolifératif
- Sans antécédent de syndrome myélodysplasique

#### 3) Leucémie aiguë myéloblastique et syndromes myélodysplasiques, induits par un traitement anti-néoplasique

- Liés aux agents alkylants
- Liés aux anti-topoisomérase II
- Autres types

#### 4) Leucémie aiguë myéloblastique non caractérisée

- Leucémie aiguë myéloblastique à différenciation minime
- Leucémie aiguë myéloblastique sans maturation
- Leucémie aiguë myéloblastique avec maturation
- Leucémie aiguë myélomonocytaire
- Leucémie aiguë monoblastique et monocytique
- Leucémie aiguë érythroïde
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique
- Leucémie aiguë à basophiles
- Panmyélite aiguë avec myélofibrose
- Sarcome granulocytique (myéloblastosarcome)

## ANNEXE B

Détail du protocole	GOELAMS 01 AM 81	GOELAMS 01 AM 86
<b>Période de traitement</b>	Fev 1988-Nov 1989	Mars 1988- Sept 1994
<b>Age de traitement</b>	>65 ans	60-65 ans
<b>Chimiothérapie d'induction</b>	AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Rubidazone 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J4	Bras A : AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Rubidazone 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J4  Bras B : AraC 1g/m <sup>2</sup> à J1 + AraC 300mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Rubidazone 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J4
<b>Myélogramme intermédiaire</b>	Oui (J15)	Oui (J20)
<b>Induction renforcée si besoin</b>	Oui  AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + Rubidazone 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J2	Oui  AraC 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J3 + Rubidazone 200mg/m <sup>2</sup> /j J1-J2
<b>Consolidation intensive</b>	Non	Oui si RC  Bras A : AraC 60mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J5 + Amsacrine 90mg/m <sup>2</sup> à J1, 4 cures toutes les 6 semaines  Bras B : Thioguanine 60mg/m <sup>2</sup> /j x 28j + AraC 30mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J2 + VP16 150mg/m <sup>2</sup> /j x 2j + Mitoguazone 400mg/m <sup>2</sup> /j x 2j, 3 cures de 28 jours
<b>Prophylaxie neuro-méningée</b>	Non	Oui si LAM5 ou GB>50G/L, 18Gy encéphale + 6 PL (metho + araC)
<b>Traitement d'entretien</b>	Oui si RC Réinductions toutes les 6 semaines Alternance araC- mercaptopurine/araC- mitoguazone/araC- cyclophosphamide/araC- rubidazone Pendant 18 mois	Oui si RC Réinductions toutes les 4 semaines  AraC 50mg/m <sup>2</sup> x 2/j 4 jours + mercaptopurine 90mg/m <sup>2</sup> /j 1 mois  Pendant 30 mois maximum

## ANNEXE C

Détail du protocole	GOELAMS LANL 65-75 ans	GOELAMS SA3
<b>Période de traitement</b>	Août 1989-Sept 1994	Juin 1994-Oct 1998
<b>Age de traitement</b>	65-75 ans	60-75 ans
<b>Chimiothérapie d'induction</b>	Bras A : AraC 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + corticoïdes 1mg/kg/j J1-J7  Bras B : AraC 1g/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J3 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + corticoïdes 1mg/kg/j J1-J7	Bras A : AraC 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + GM- CSF 5µg/kg/j de J1 à sortie d'aplasie  Bras B : AraC 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + placebo
<b>Myélogramme intermédiaire</b>	Oui (J7)	Non (sortie d'aplasie)
<b>Induction renforcée si besoin</b>	Non	Non
<b>Consolidation intensive</b>	Non	Selon randomisation et si âge < 65 ans Bras A : AraC 1g/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J4 + Amsacrine 100mg/m <sup>2</sup> J5-J7 Bras B : pas de consolidation (traitement d'entretien seul)
<b>Prophylaxie neuro-méningée</b>	Non	Non
<b>Traitement d'entretien</b>	Oui si RC Réinductions tous les 3 mois CCNU 40mg à J1 + Mitoguazone 350mg/m <sup>2</sup> à J1 + AraC 40mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J5  Traitement de maintenance continu mensuel : Thioguanine 2mg/kg/j x4j/sem + AraC 1,5mg/kg/j à J5 Pendant 1 an	Oui si RC Réinductions tous les 3 mois CCNU 40mg à J1 + Mitoguazone 350mg/m <sup>2</sup> à J1 + AraC 40mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J5  Traitement de maintenance continu mensuel : Thioguanine 2mg/kg/j x4j/sem + AraC 1,5mg/kg/j à J5 Pendant 9 mois

## ANNEXE D

Détail du protocole	GOELAMS SA4	GOELAMS LAM-SA 2002
<b>Période de traitement</b>	Oct 1998-Juin 2002	Juin 2002-Avr 2005
<b>Age de traitement</b>	60-75 ans	>60 ans
<b>Chimiothérapie d'induction</b>	Bras A : AraC 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + GM- CSF 5µg/kg/j de J1 à sortie d'aplasie  Bras B : idem Bras A + Fludarabine 20mg/m <sup>2</sup> /j de J2 à J7	Bras A : AraC 100mg/m <sup>2</sup> /j J1-J7 + Idarubicine 8mg/m <sup>2</sup> /j J1-J5 + CCNU 200mg/m <sup>2</sup> à J1 + G-CSF 5µg/kg/j de J8 à sortie d'aplasie  Bras B : idem Bras A + androgène (noréthandrolone 10 ou 20mg/j) à partir de J20
<b>Myélogramme intermédiaire</b>	Non (sortie d'aplasie)	Non (sortie d'aplasie)
<b>Induction renforcée si besoin</b>	Traitement de rattrapage si RP ou échec documenté après sortie d'aplasie Rattrapage : AraC 1g/m <sup>2</sup> x 2/j J1- J4 + Amsacrine 100mg/m <sup>2</sup> /j J5-J7	Non
<b>Consolidation intensive</b>	Oui si RC Bras A : AraC 1g/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J3 + Idarubicine 10mg/m <sup>2</sup> /j J4-J5 Bras B : idem Bras A + Fludarabine 20mg/m <sup>2</sup> /j J2-J3	Non
<b>Prophylaxie neuro-méningée</b>	Non	Non
<b>Traitement d'entretien</b>	Oui si RC Réinductions tous les 3 mois Bras A : CCNU 40mg à J1 + Mitoguazone 350mg/m <sup>2</sup> à J1 + AraC 40mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J5  Bras B : idem Bras A + Fludarabine 20mg/m <sup>2</sup> /j J2-J3  Traitement de maintenance continu mensuel : idem GOELAMS SA3  Pendant 9 mois	Oui si RC Réinductions tous les 3 mois  Bras A : AraC 50mg/m <sup>2</sup> x 2/j J1-J5 + Idarubicine 10mg/m <sup>2</sup> à J1  Bras B : idem Bras A + noréthandrolone 10 ou 20mg/j en continu Traitement de maintenance continu mensuel : mercaptapurine 100 ou 150mg/j J1-J15 + méthotrexate 20 ou 25mg/j x2/sem J15-J30 Bras A : maintenance seule, Bras B : maintenance + androgène Réinductions pendant 15 mois, traitement de maintenance pendant 2 ans

---

## BIBLIOGRAPHIE

- Alyea, E. P., H. T. Kim, et al. (2005). "Comparative outcome of non-myeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age." Blood **105**: 1810-1814.
- Appelbaum, F. R., H. Gundacker, et al. (2006). "Age and acute myeloid leukemia." Blood **107**(9): 3481-3485.
- Armitage, P. (1971). Statistical Methods in Medical Research.
- Baudard, M., J. P. Marie, et al. (1994). "Acute myelogenous leukemia in the elderly: Retrospective study of 235 consecutive patients." Br J Haematol **86**(1): 82-91.
- Behringer, B., J. A. Pitako, et al. (2003). "Prognosis of older patients with acute myeloid leukemia receiving either induction or noncurative treatment: a single-center retrospective study." Ann Hematol **82**(7): 381-389.
- Bennett, J. M., D. Catovsky, et al. (1985). "Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group." Ann Intern Med **103**(4): 620-625.
- Bertz, H., K. Potthoff, et al. (2003). "Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia." J Clin Oncol **21**(8): 1480-1484.
- Bishop, J. F., R. M. Lowenthal, et al. (1990). "Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia." Blood **75**(1): 27-32.
- Blaise, D., J. Michel Boiron, et al. (2005). "Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as first-line treatment." Cancer **104**(9): 1931-1938.
- Blaise, D., N. Vey, et al. (2007). "Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia." Haematologica **92**(4): 533-541.
- Bloomfield, C. D. and A. de la Chapelle. (1987). "Chromosome abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia: clinical and biologic significance." Semin Oncol **14**(4): 372-383.
- Bloomfield, C. D., D. Lawrence, et al. (1998). "Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype." Cancer Res **58**(18): 4173-4179.
- Bradstock, K., J. Matthews, et al. (2005). "A randomized trial of high- versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine." Blood **105**(2): 481-488.
- Brinker, H. (1985). "Estimate of overall treatment results on acute non-lymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission." Cancer Treat Rep **69**: 5-11.

- Brito-Babapulle, F., D. Catovsky, et al. (1987). "Clinical and laboratory features of de novo acute myeloid leukemia with trilineage myelodysplasia." Br J Haematol **66**(4): 445-470.
- Bross, P. F., J. Beitz, et al. (2001). "Approval summary: gentuzumab ozogamycin in relapsed acute myeloid leukemia." Clin Cancer Res **7**(6): 1490-1496.
- Brunning, R. D., J. Vardiman, et al. (2001). "Acute myeloid leukaemias." In Jaffe, E. S., N. L. Harris, et al. (2001). World Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.
- Büchner, T., W. Hiddemann, et al. (1991). "Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after chemotherapy with acute myeloid leukemia at higher age or after relapse." Blood **78**(5): 1190-1197.
- Büchner, T., W. Hiddemann, et al. (1994). "Double induction strategy in AML comparing high with standard dose Ara-C: Hematotoxicity and antileukemic efficacy." Blood **84**(suppl1): 232a.
- Büchner, T., W. Hiddemann, et al. (1999). "Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group." Blood **93**(12): 4116-4124.
- Bug, G., M. Ritter, et al. (2005). "Clinical trial of valproic acid and all-trans retinoic acid in patients with poor-risk acute myeloid leukemia." Cancer **104**(12): 2717-2725.
- Byrd, J. C., R. K. Dodge, et al. (1999). "Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered." J Clin Oncol **17**(12): 3767-3775.
- Byrd, J. C., K. Mrozek, et al. (2002). "Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)." Blood **100**(13): 4325-4336.
- Byrd, J. C., A. S. Ruppert, et al. (2004). "Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461." J Clin Oncol **22**(6): 1087-1094.
- Byrd, J. C., G. Marcucci, et al. (2005). "A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia." Blood **105**(3): 959-967.
- Caligiuri, M. A., M. P. Strout, et al. (1998). "Rearrangement of ALL1 (MLL) in acute myeloid leukemia with normal cytogenetics." Cancer Res **58**(1): 55-59.
- Caligiuri, M. A., C. D. Bloomfield, et al. (2001). "Molecular biology of leukemia." In Cancer. Principles and Practice of Oncology.
- Carella, A. M., G. Santini, et al. (1985). "4 demethoxydaunorubicin (Idarubicin) in refractory or relapsed acute leukemia. A pilot study." Cancer **55**(7): 1452-1454.
- Cartwright, R. A., A. Staines. (1992). "Acute leukemias: Epidemiology of hematological disease-Part I." Baillieres Clin Haematol **5**(1): 1-26.



- Cassileth, P., S. Lee, et al. (2005). "Intensified induction chemotherapy in advanced acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995)." Leuk Lymphoma **46**(1): 55-61.
- Champlin, R. E., J. L. Gajewski, et al. (1989). "Treatment of acute myelogenous leukemia in the elderly." Semin Oncol **16**(1): 51-56.
- Charrin, C., A. Belhabri et al. (2002). "Structural rearrangements of chromosome 3 in 57 patients with acute myeloid leukemia: clinical, hematological and cytogenetic features." Hematol J **3**(1): 21-31.
- Cheson, B. D., P. A. Cassileth, et al. (1990). "Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia." J Clin Oncol **8**(5): 813-819.
- Cheson, B. D., J. M. Bennett, et al. (2003). "Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia." J Clin Oncol **21**(24): 4642-4649.
- Chevallier, P., V. Roland, et al. "Administration of mylotarg 4 days after beginning of a chemotherapy including intermediate-dose aracytin and mitoxantrone (MIDAM regimen) produces a high rate of complete hematologic remission in patients with CD33+ primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia." Leuk Res **29**(9): 1003-1007.
- Cox, D. R. (1972). "Regression models and life tables." J R Stat Soc B **34**: 187-202.
- Cuneo, A., A. Ferrant, et al. (1996). "Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: cytoimmunologic and cytogenetic features." Haematologica **81**(5): 423-427.
- Dastugue, N., C. Payen, et al. (1995). "Prognostic significance of karyotype in *de novo* adult acute myeloid leukemia." Leukemia **9**(9): 1491-1498.
- Deschler, B., T. de Witte, et al. (2006). "Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches." Haematologica **91**(11): 1513-1522.
- Dillman, R. O., R. B. Davis, et al. (1991). "A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: A phase III trial of Cancer and Leukemia Group B." Blood **78**(10): 2520-2526.
- Dohner, K., R. F. Schlenk, et al. (2005). "Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations." Blood **106**(12): 3740-3746.
- Elliott, M. A., L. Letendre, et al. (2002). "The prognostic significance of trisomy 8 in patients with acute myeloid leukemia." Leuk Lymphoma **43**(3): 583-586.
- Estey, E., S. Pierce, et al. (1993). "Treatment of myelodysplastic syndromes with AML-type chemotherapy." Leuk Lymphoma **11**(suppl 2): 59-63.

- Estey, E., P. Thall, et al. (1997). "Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blast in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy." Blood **90**(8): 2969-2977.
- Estey, E., P. Thall, et al. (2001). "Comparison of idarubicin + ara-C, fludarabine + ara-C, and topotecan + ara-C-based regimens in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts." Blood **98**(13): 3575-3583.
- Estey, E. (2004). "Clinical trials in AML of the elderly: should we change our methodology?" Leukemia **18**(11): 1772-1774.
- Estey, E. (2006). "General approach to, and perspectives on clinical research in, older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia." Semin Hematol **43**(2): 89-95.
- Farag, S. S., K. J. Archer, et al. (2002). "Isolated trisomy of chromosomes 8, 11, 13 and 21 is an adverse prognostic factor in adults with *de novo* acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461." Int J Oncol **21**(5): 1041-1051.
- Farag, S. S., K. J. Archer, et al. (2006). "Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461." Blood **108**(1): 63-73.
- Fenaux, P., C. Preudhomme, et al. (1989). "Cytogenetics and their prognostic value in *de novo* acute myeloid leukemia: a report on 283 cases." Br J Haematol **73**(1): 61-67.
- Feinstein, L. C., B. M. Sandmaier, et al. (2003). "Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukemia in first complete remission." Br J Haematol **120**(2): 281-288.
- Fiedler, W., R. Mesters, et al. (2003). "A phase 2 clinical study of SU5416 in patients with refractory acute myeloid leukemia." Blood **102**(8): 2763-2767.
- Fischer, K., C. Scholl, et al. (1996). "Design and validation of DNA probe sets for a comprehensive interphase cytogenetic analysis of acute myeloid leukemia." Blood **88**(10): 3962-3971.
- Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1982. "Clinical significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphoblastic leukemia." Cancer Genet Cytogenet **11**: 332-350.
- Fröhling, S., S. Kayser, et al. (2005). "Diagnostic value of fluorescence in situ hybridization for the detection of genomic aberrations in older patients with acute myeloid leukemia." Haematologica **90**(2): 194-199.
- Fröhling, S., C. Scholl, et al. (2005). "Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications." J Clin Oncol **23**(26): 6285-6295.
- Fröhling, S., R. F. Schlenk, et al. (2006). "Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B." Blood **108**(10): 3280-3288.
- Gahn, B., D. Haase, et al. (1996). "De novo AML with dysplastic hematopoiesis: Cytogenetic and prognostic significance." Leukemia **10**(6): 946-951.

- Gandhi, V., E. Estey, et al. (1993). "Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy." J Clin Oncol **11**(1): 116-124.
- Goasguen, J. E., T. Matsuo, et al. (1992). "Evaluation of the dysmyelopoiesis in 336 patients with de novo acute myeloid leukemia: major importance of dysgranulopoiesis for remission and survival." Leukemia **6**(6): 520-525.
- Godwin, J. E., K. J. Kopecky, et al. (1998). "A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study (9031)." Blood **91**(10): 3607-3615.
- Goldstone, A. H., A. K. Burnett, et al. (2001). "Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial." Blood **98**(5): 1302-1311.
- Gozzini, A., E. Roviola, et al. (2003). "Butyrates, as a single drug, induce histone acetylation and granulocytic maturation: possible selectivity on core binding factor-acute myeloid leukemia blasts." Cancer Res **63**(24): 8955-8961.
- Gray, R. J. (1988). "A class of k-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk." Ann Stat **16**: 1141-1154.
- Greenberg, P., C. Cox, et al. (1997). "International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes." Blood **89**(6): 2079-2088.
- Greenberg, P. L., S. J. Lee, et al. (2004). "Mitoxantrone, etoposide, and cytarabine with or without valspodar in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: a phase III trial (E2995)." J Clin Oncol **22**(6): 1078-1086.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (1998). "The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial." Blood **92**(7): 2322-2333.
- Grimwade, D., H. Walker, et al. (2001). "The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial." Blood **98**(5): 1312-1320.
- Gupta, V., M. D. Minden, et al. (2003). "Prognostic significance of trisomy 4 as the sole cytogenetic abnormality in acute myeloid leukemia." Leuk Res **27**(11): 983-991.
- Harousseau, J. L., P. Hurteloup, et al. (1987). "Idarubicin in the treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia." Cancer Treat Rep **71**(10): 991-992.
- Hamblin, T. (1992). "The treatment of acute myeloid leukemia preceded by the myelodysplastic syndrome." Leuk Res **16**(1): 101-108.
- Hamblin, T. J. (1995). "Disappointments in treating acute leukemia in the elderly." N Engl J Med **332**(25): 1712-1713.

- Harris, N. L., E. S. Jaffe, et al. (1999). "The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997." Ann Oncol **10**(12): 1419-1432.
- Hassan, H. T., J. K. H. Rees, et al. (1990). "Relation between age and blast cell differentiation in acute myeloid leukemia patients." Oncology **47**(5): 439-442.
- Head, D. R. (1996). "Revised classification of acute myeloid leukemia." Leukemia **10**(11): 1826-1831.
- Heil, G., D. Hoelzer, et al. (1997). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia." Blood **90**(12): 4710-4718.
- Heim, S. and F. Mitelman. (1995). Cancer Cytogenetics.
- Hernandez-Boluda, J. C., J. Sierra, et al. (1998). "Treatment of elderly patients with AML: results of an individualized approach." Haematologica **83**(1): 34-39.
- Hiddemann, W., W. Kern, et al. (1999). "Management of acute myeloid leukemia in elderly patients." J Clin Oncol **17**(11): 3569-3576.
- Hiorns, L. R., G. J. Swansbury, et al. (1997). "Additional chromosome abnormalities confer worse prognosis in acute promyelocytic leukemia." Br J Haematol **96**(2): 314-321.
- Hosmer, D. W., S. Lemeshow. (1989). Applied Logistic Regression.
- Hoyle, C. F., M. de Bastos, et al. (1989). "AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC's 9<sup>th</sup> AML trial." Br J Haematol **72**(1): 45-53.
- Johnson, P. R. E. and J. A. Liu Yin. (1993). "Acute myeloid leukaemia in the elderly: biology and treatment." Br J Haematol **83**(1): 1-6.
- Kaplan, E. L., P. Meier. (1958). "Nonparametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc **53**: 457-481.
- Kantarjian, H., V. Gandhi, et al. (2003). "Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia." Blood **102**(7): 2379-2386.
- Karp, J. E., J. E. Lancet, et al. (2001). "Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: a phase 1 clinical-laboratory correlative trial." Blood **97**(11): 3361-3369.
- Keating, M. J., T. L. Smith, et al. (1988). "Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome." Leukemia **2**(7): 403-412.
- Kindler, T., F. Breitenbuecher, et al. (2004). "Efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia." Blood **103**(10): 3644-3654.
- Knipp, S., B. Hildebrand, et al. (2007). "Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes." Cancer **110**(2): 345-352.

- Korn, E. L. (1986) "Censoring distributions as a measure of follow-up in survival analysis." Stat Med **5**(3): 255-260.
- Kosugi, H., M. Towatari, et al. (1999). "Histone deacetylase inhibitors are the potent inducer/enhancer of differentiation in acute myeloid leukemia: a new approach to anti-leukemia therapy." Leukemia **13**(9): 1316-1324.
- Kuendgen, A., S. Knipp, et al. (2005). "Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia." Ann Hematol **84**(Suppl1): 61-66.
- Lai, J. L., C. Preudhomme, et al. (1995). "Myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia with 17p deletion. An entity characterized by specific dysgranulopoiesis and a high incidence of P53 mutations." Leukemia **9**(3): 370-381.
- Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1997). "Acute myeloid leukemia in the elderly: Assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy – A Southwest Oncology Group study." Blood **89**(9): 3323-3329.
- Leith, C. P., K. J. Kopecky, et al. (1999). "Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study." Blood **94**(3): 1086-1099.
- List, A. F. (1996). "Role of multidrug resistance and its pharmacologic modulation in acute myeloid leukemia." Leukemia **10**(6): 937-942.
- Look, A. T. (1998). "Genes altered by chromosomal translocations in leukemias and lymphomas." In The Genetic Basis of Human Cancer.
- Löwenberg, B., R. Zittoun, et al. (1989). "On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia : A randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group." J Clin Oncol **7**(9): 1268-1274.
- Löwenberg, B., S. Suci, et al. (1997). "Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group." Blood **90**(8): 2952-2961.
- Löwenberg, B., S. Suci, et al. (1998). "Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy – the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. Randomized phase III study AML-9." J Clin Oncol **16**(3): 872-881.
- Löwenberg, B., W. van Putten, et al. (2003). "Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia." N Engl J Med **349**(8): 727-729.

- MacCallum, P. K., A. Z. S. Rohatiner, et al. (1995). "Mitoxantrone and cytosine arabinoside as treatment of acute myeloblastic leukemia in older patients." Ann Hematol **71**(1): 35-39.
- Marcucci, G., J. C. Byrd, et al. (2003). "Phase 1 and pharmacodynamic studies of G3139, a Bcl-2 antisense oligonucleotide, in combination with chemotherapy in refractory or relapsed acute leukemia." Blood **101**(2): 425-432.
- Marcucci, G., K. Mrozek, et al. (2005). "Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a cancer and leukemia group B study." J Clin Oncol **23**(24): 5705-5717.
- Marosi, C., U. Köller, et al. (1992). "Prognostic impact of karyotype and immunologic phenotype in 125 adult patients with de novo AML." Cancer Genet Cytogenet **61**(1): 14-25.
- Maslak, P. G., M. A. Weiss, et al. (1996). "Granulocyte colony-stimulating factor following chemotherapy in elderly patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia." Leukemia **10**(1): 32-39.
- Mauritzson, N., B. Johansson, et al. (1999). "A single-center population-based consecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematological malignancies: karyotypic features in relation to morphology, age and gender." Eur J Haematol **62**(2): 95-102.
- Mayer, R. J., R. B. Davis, et al. (1994). "Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia." N Engl J Med **331**(14): 896-903.
- McSweeney, P. A., D. Niederwieser, et al. (2001). "Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects." Blood **97**(11): 3390-3400.
- Mehta, A. B., B. J. Bain, et al. (1998). "Trisomy 13 and myeloid malignancy – characteristic blast cell morphology: a United Kingdom Cancer Cytogenetics Group survey." Br J haematol **101**(4): 749-752.
- Melchert, M. (2006). "Managing acute myeloid leukemia in the elderly." Oncology **20**(13): 1674-1682.
- Mitelman, F. (1995). International System for Human Cytogenetic Nomenclature.
- Mohty, M., H. de Lavallade, et al. (2005). "The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor versus non donor comparison." Leukemia **19**(6): 916-920.
- Moore, J. O., R. K. Dodge, et al. (1997). "Granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) accelerates granulocyte recovery after intensive postremission chemotherapy for acute myeloid leukemia with aziridinyl benzoquinone and mitoxantrone: Cancer and Leukemia Group B Study 9022." Blood **89**(3): 780-788.
- Mrozek, K. and C. D. Bloomfield. (1997). "Chromosome aberrations." In Encyclopedia of Cancer Volume I.

- Mrozek, K., K. Heinonen, et al. (1997a). "Adult patients with de novo acute myeloid leukemia and t(9;11)(p22;q23) have a superior outcome to patients with other translocations involving band 11q23: a Cancer and Leukemia Group B study." Blood **90**(11): 4532-4538.
- Mrozek, K., K. Heinonen, et al. (1997b). "Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia." Semin Oncol **24**(1): 17-31.
- Mrozek, K. and C. D. Bloomfield. (1998). "Chromosome aberrations in de novo acute myeloid leukemia in adults: clinical implications." Rev Clin Exp Hematol **5**:44-67.
- Mrozek, K., K. Heinonen, et al. (2001). "Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukemia." Best Pract Res Clin Haematol **14**(1): 19-47.
- Mrozek, K., N. A. Heerema, et al. (2004). "Cytogenetics in acute leukemia." Blood Reviews **18**(2): 115-136.
- Nagura, E., S. Minami, et al. (1999). "Acute myeloid leukemia in the elderly: - 159 Nagoya case studies - ." Nagoya J Med Sci **62**(3-4): 135-144.
- Nannya, Y., Y. Kanda et al. (2002). "Prognostic factors in elderly patients with acute myelogenous leukemia: a single center study in Japan." Leuk Lymphoma **43**(1): 83-87.
- Ohno, R., M. Tomonaga, et al. (1990). "Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia." N Engl J Med **323**(13): 871-877.
- Pabst, T., B. U. Mueller, et al. (1999). "Dominant negative mutations of the tumor suppressor CCAAT/enhancer binding protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ): role in acute myeloid leukemia." Blood **94**(Supplement 1): 624a.
- Paietta, E., J. Racevskis, et al. (1998). "Biologic heterogeneity in Philadelphia chromosome-positive acute leukemia with myeloid morphology: the Eastern Cooperative Oncology Group experience." Leukemia **12**(12): 1881-1885.
- Pedersen, B. (1997). "MDS and AML with trisomy 8 as the sole chromosome aberration show different sex ratios and prognostic profiles: a study of 115 published cases." Am J Hematol **56**(4): 224-229.
- Peto, R., M. C. Pike, et al. (1977). "Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analyses and examples." Br J Cancer **35**(1): 1-39.
- Raffoux, E., P. Chaibi, et al. (2005). "Valproic acid and all-trans retinoic acid for the treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia." Haematologica **90**(7): 986-988.
- Rees, J. H. K., R. G. Gray, et al. (1996). "Dose intensification in acute myeloid leukemia: Greater effectiveness at lower cost – Principal report of the Medical Research Council's AML9 Study." Br J Haematol **94**(1): 89-98.
- Rowe, J. M., D. Neuberg, et al. (2004). "A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group." Blood **103**(2): 479-485.

- Ruutu, T., A. Almqvist, et al. (1994). "Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: A randomized comparison with 5-day TAD – Finnish Leukemia Group." *Leukemia* **8**(1): 11-15.
- Sandler, D. P. and J. A. Ross. (1997). "Epidemiology of acute leukemia in children and adults." *Semin Oncol* **24**(1): 3-16.
- Schiffer, C. A., E. J. Lee, et al. (1989). "Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia." *Blood* **73**(1): 263-270.
- Schiffer, C. A. (2002). "Postremission therapy in older adults with acute myeloid leukemia: an opportunity for new drug development." *Leukemia* **16**(4): 745-747.
- Schlenk, R. F., A. Benner, et al. (2004). "Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup." *J Clin Oncol* **22**(18): 3741-3750.
- Schnittger, S., C. Schoch, et al. (2005). "Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype." *Blood* **106**(12): 3733-3739.
- Schoch, C. D., D. Haase, et al. (1996). "Incidence and implication of additional chromosome aberrations in acute promyelocytic leukemia with translocation t(15;17)(q22;q21): a report on 50 patients." *Br J Haematol* **94**(3): 493-500.
- Schoch, C., D. Haase, et al. (1997). "The significance of trisomy 8 in de novo acute myeloid leukemia: the accompanying chromosome aberrations determine the prognosis." *Br J Haematol* **99**(3): 605-611.
- Schoch, C., T. Haferlach, et al. (2001). "Patients with de novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients." *Br J Haematol* **112**(1): 118-126.
- Schoch, C., S. Schnittger et al. (2003). "AML with 11q23/MLL abnormalities as defined by the WHO classification: incidence, partner chromosomes, FAB subtype, age distribution, and prognostic impact in an unselected series of 1897 cytogenetically analyzed AML cases." *Blood* **102**(7): 2395-2402.
- Schoch, C., W. Kern, et al. (2004). "The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups." *Haematologica* **89**(9): 1082-1090.
- Sievers, E., R. Larson, et al. (2001). "Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse." *J Clin Oncol* **19**(13): 3244-3254.
- Silverman, L. R., E. P. Demakos, et al. (2002). "Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B." *J Clin Oncol* **20**(10): 2429-2440.
- Slovak, M. L., K. J. Kopecky, et al. (2000). "Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study". *Blood* **96**(13): 4075-4083.



- Smith, T. J., J. Khatcheressian, et al. (2006). "2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guidelines." J Clin Oncol **24**(19): 3187-3205.
- Stasi, R., G. Del Poeta, et al. (1993). "Incidence of chromosome abnormalities and clinical significance of karyotype in de novo acute myeloid leukemia." Cancer Genet Cytogenet **67**(1): 28-34.
- Stirewalt, D. L., J. P. Radich, et al. (2003). "The role of FLT3 in haematopoietic malignancies." Nat Rev Cancer **3**(9): 650-665.
- Stone, R. M., D. T. Berg, et al. (1995). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med **332**(25): 1671-1677.
- Suzuki, T., H. Kiyoi, et al. (2005). "Clinical characteristics and prognostic implications of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia." Blood **106**(8): 2854-2861.
- Swansbury, G. J., S. D. Lawler, et al. (1994). "Long-term survival in acute myelogenous leukemia: A second follow-up of the Fourth International Workshop on Chromosomes in Leukemia." Cancer Genet Cytogenet **73**(1): 1-7.
- Tallman, M. S., J. W. Andersen, et al. (1997). "All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia." N Engl J Med **337**(15): 1021-1028.
- Therneau, T. M., P. M. Grambsch. (2000). Modelling Survival Data: Extending the Cox Model.
- Tosi, P., G. Visani, et al. (1998). "Inv(16) acute myeloid leukemia cells show an increased sensitivity to cytosine arabinoside *in vitro*." Eur J Haematol **60**(3): 161-165.
- U. S. Government Statistics. Surveillance, epidemiology, and end-results (SEER) of the National Cancer Institute 2004;([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)).
- Van der Holt, B., D. A. Breems, et al. (2006). "Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial." Br J Haematol **136**(1): 96-105.
- Verhaak, R. G., C. S. Goudswaard, et al. (2005). "Mutations in nucleophosmin NPM1 in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance." Blood **106**(12): 3747-3754.
- Vogler, W. R., E. Velez-Garcia, et al. (1992). "A phase II trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia : a Southeastern Cancer Study Group study." J Clin Oncol **10**(7): 1103-1111.
- Wahlin, A., B. Markevarn, et al. (2001) "Prognostic significance of risk group stratification in elderly patients with acute myeloid leukemia." Br J Haematol **115**(1): 25-33.
- Wheatley, K., A. K. Burnett, et al. (1999). "A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML10 trial." Br J Haematol **107**(1): 69-79.

- Witz, F., A. Sadoun, et al. (1998). "A placebo-controlled study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered during and after induction treatment for de novo acute myelogenous leukemia in elderly patients. Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM)." Blood **91**(8): 2722-2730.
- Wolman, S. R., H. Gundacker, et al. (2002). "Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study." Blood **100**(1): 29-35.
- Wong, R., S. A. Giralt, et al. (2003). "Reduced-intensity conditioning for unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation as treatment for myeloid malignancies in patients older than 55 years." Blood **102**(8): 3052-3059.
- Xie, Y., S. M. Davies, et al. (2003). "Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998)." Cancer **97**(9): 2229-35.
- Yu, C., M. Rahmani, et al. (2004). "The hierarchical relationship between MAPK signaling and ROS generation in human leukemia cells undergoing apoptosis in response to the proteasome inhibitor Bortezomib." Exp Cell Res **295**(2): 555-566.

NOM : BLIN

PRENOM : NICOLAS

**Titre de Thèse :** Valeur pronostique de l'étude cytogénétique dans une population de patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique et âgés de 60 ans et plus au diagnostic : identification de sous-groupes tirant bénéfice d'une chimiothérapie intensive.

---

## RESUME

L'analyse cytogénétique est l'un des principaux facteurs pronostiques dans la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et est étroitement corrélée à la survie à long terme des patients traités par chimiothérapie intensive. Cependant, sa valeur pronostique a principalement été évaluée sur des séries de sujets jeunes et très peu dans les tranches d'âge supérieures. Nous avons donc évalué l'impact pronostique des anomalies cytogénétiques constatées au diagnostic sur une large série rétrospective comprenant 376 patients atteints de LAM, âgés de 60 ans et plus et dont 270 ont reçu une chimiothérapie intensive. Nous avons ainsi identifié 3 groupes cytogénétiques ayant une valeur pronostique indépendante sur la réponse au traitement et la survie à long terme. Les autres facteurs pronostiques isolés ont été l'âge, la leucocytose, la présence d'une dysplasie multilignée et l'association à une hémopathie préexistante. Ces facteurs pronostiques ont ensuite permis d'isoler les patients en sous-groupes homogènes et ainsi identifier ceux qui tirent bénéfice d'une chimiothérapie intensive en terme de survie. La stratification pronostique par la cytogénétique permet donc de proposer un schéma thérapeutique adapté au risque dans la LAM du sujet âgé.

---

## MOTS-CLES

Leucémie aiguë myéloblastique, sujet âgé, cytogénétique, pronostic.