

**Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais**

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2011

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

ABOU CHAHLA WADIH

Né le 27 mai 1974 à ATHIS-MONS

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2011

TITRE

**Leucémies aiguës non lymphoblastiques néonatales
Expérience française de 1990 à 2010.**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean Hugues DALLE

Monsieur le Professeur Roland QUENTIN

Madame le Docteur Pascale BLOUIN

Madame le Docteur Brigitte NELKEN

Madame le Docteur Géraldine FAVRAIS

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESSEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche

Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens

Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue

Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie

Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERAL

Monsieur Patrick HOARAU

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972

Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994

Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Patrick CHOUTET

Professeur Guy GINIES

Professeur Jacques LANSAC

Professeur Olivier LE FLOCH

Professeur Chantal MAURAGE

Professeur Léandre POURCELOT

Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P. BARDOS - J. BARSOTTI A.
BENATRE - Ch. BERGER – J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P.
FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN – P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - J. LAUGIER G.
LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J.
MOLINE Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD -
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE -
J. THOUVENOT B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	AUTRET Alain	Neurologie
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BESNARD Jean-Claude	Biophysique et Médecine nucléaire
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie

LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne
MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
NIVET Hubert	Néphrologie
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
ROBERT Michel	Chirurgie Infantile
ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	HUAS Dominique	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
MM.	POTIER Alain	Médecine Générale
	TEIXEIRA Mauro	Immunologie

PROFESSEUR détaché auprès de l'Ambassade de France à Washington pour exercer les fonctions de Conseiller pour les affaires sociales

M.	DRUCKER Jacques	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention
----	-----------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
Mmes	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
	BRECHOT Marie-Claude	Biochimie et Biologie moléculaire
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DUONG Thanh Hai	Parasitologie et Mycologie
Mmes	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction

	GYAN Emmanuel	Hématologie , transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mme	MICHEL-ADDE Christine	Pédiatrie
M.M	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
Mme	VALAT Chantal	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M.M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE

M	DIABANGOUAYA Célestin	Anglais
---	-----------------------	---------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
M.	MALLET Donatien	Praticien Hospitalier.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Remerciements,

Je tiens en premier lieu à remercier tous les membres du jury qui me font l'honneur d'être présents pour ma thèse de médecine.

Monsieur Colombat, j'ai eu la chance de travailler avec vous durant deux semestres consécutifs qui ont été très riches tant sur le plan professionnel que sur le plan humain. Je garde de vous vos enseignements sur les soins de supports en hématologie et sur la communication au sein de l'équipe soignante, ainsi que le souvenir de vos petits pains au chocolat, toujours bienvenus, le dimanche matin.

Jean-Hugues Dalle, tu es un modèle pour tous les internes et les externes de pédiatrie qui ont eu la chance de travailler avec toi à Lille ou ailleurs. Ta gentillesse et ton professionnalisme sont reconnus de tous. Tu fais partie des personnes qui m'ont conforté dans le choix de reprendre des études de médecine et ta venue dans ce jury me touche sincèrement.

Roland Quentin, merci de participer en tant qu'invité un peu extérieur à la pédiatrie et à l'hématologie mais le sujet de cette thèse concerne les nouveaux nés et, l'obstétrique, ta première aspiration avant la bactériologie, y est effleuré. Merci pour ton accueil et tes encouragements. La passion qui rayonne autour de toi pour la médecine et la recherche est une source d'inspiration.

Pascale Blouin, tu as toujours été là, toujours présente et enthousiaste. Merci de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce sujet. Merci pour ton encadrement et tes conseils qui ont toujours porté leurs fruits (j'espère). Je ne garde que des bons souvenirs de mon stage dans l'unité. J'ai beaucoup appris en travaillant avec toi : faire des choix, trouver les bons arguments, anticiper, s'organiser. C'est une chance de t'avoir eue comme directrice de thèse !

Brigitte Nelken, c'est très dur d'exprimer des remerciements à ton sujet en quelques lignes tant ils sont nombreux et personnels. Tu fais partie, comme Jean-Hugues Dalle et Françoise Mazingue, des personnes qui m'ont donné envie de faire ce métier passionnant. Tes façons de travailler, de soigner, d'avoir du recul et de l'écoute, ont été pour moi les petites étincelles qui ont allumé la poudre! J'espère sincèrement être à la hauteur pour le clinicat qui m'attend.

Géraldine Favrais, merci d'avoir accepté de faire partie du jury. Je souhaitais la présence d'un pédiatre spécialiste des nouveaux nés dans le jury car vous êtes souvent les premiers à prendre en charge les tout jeunes enfants présentés dans l'étude. Ton travail et ta maturité m'ont beaucoup impressionné. Je garde un excellent souvenir de mon stage en médecine néonatale.

En second lieu mes remerciements s'adressent à ma famille qui m'a apporté un soutien aveugle et sans faille depuis le jour où je lui ai annoncé, à l'âge de vingt-six ans, que je ne construirai pas une maison pour fonder un foyer mais divaguerai plutôt encore quelques années en retournant sur les bancs de la fac de médecine. Mes pensées se tournent tout d'abord vers mes parents, Françoise et Farid, mes filles Leïla et Joséphine, mes grands-parents (vivant et morts) Jeanne et Jean-Claude, Laurice et Wadih, puis vers mes deux frères David et Dimitri, mes belles sœurs Myriam et Audrey, mes beaux-parents actuels et passés, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, les parents de ma femme Thérèse et Christian, et toute ma belle-famille. A vous tous, merci.

Merci aussi aux compagnons de route qui m'ont aidé, de près ou de loin, à cheminer car vient à présent la place, ô combien importante, des amis. Les amis d'enfance : Jérôme, Romain, Julie. Les amies proches : Chantal, Laurence. Les amis de médecine : Paul, François, Bastien. Les amis de Tours : Christine qui a fait partie du premier comité de relecture, Cécilia et Nelson.

Merci également à toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail : Yoann Huguenin qui a, sans hésiter, accepté de travailler en binôme pour le recueil de données et avec qui cette thèse a vu le jour. Aurélie Guyot du RNHE, les chefs de services d'hématologie pédiatrique et de réanimation néonatale qui m'ont ouvert leurs portes, les ARC, les secrétaires médicales, les hôtesse, les archivistes qui ont mis à disposition les dossiers des enfants. Merci aux personnes qui m'ont offert le gîte et le couvert pendant mon périple : Aline à Paris, Matthieu et Catherine à Amiens, Dominique et Rémi à Lyon, Véronique à Rouen.

Et puis, remerciements en cascade : nous sommes la somme des émotions que l'on a pu, un jour, ressentir. Merci aux équipes soignantes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler. Merci aux patients et à leurs familles qui m'ont tant apporté. Merci aux étudiants, aux médecins de garde, aux cours de qualité, aux petites joies de l'hématologie, et à toutes celles qui m'ont communiqué leur passion : Anne Jourdain, Marion Yvert, Odile Lejars, Eva de Berranger, Françoise Mazingue et Anne Lambilliotte. Merci à Stéphane Vanderosieren et aux clowns de l'espoir.

Enfin, s'il ne fallait dire qu'un seul merci, il irait incontestablement vers une seule personne qui partage ma vie depuis dix-sept ans. Elle a su dire oui quand j'ai fait le choix de reprendre les études et cela n'a pas été facile tous les jours. Tu as plus de mérite que moi d'en être arrivée là. De la gestion de la famille à deux déménagements, du stress de chaque exam à un concours d'internat, d'une répartition nationale à Paris à un master 2, et enfin de ces travaux de fin d'internat avec pour vacances un tour de France des CHU jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours répondu présente et je t'en serai à jamais reconnaissant. Merci Virginie.



Inscription phénicienne :

« Cette statue qu'a donnée Baalchillem, fils du roi Banaa, roi des Sidoniens, à son seigneur Echmoun de la source Ydlal. Qu'il le bénisse. »

Marbres, Sanctuaire d'Echmoun, Boustan ech Cheikh (région de Sidon, Liban), V^{ème} av. J.-C.

Ces statuettes furent découvertes dans un temple dédié au dieu guérisseur Echmoun. Ces offrandes étaient présentées au dieu, par les parents, en souvenir de la guérison de leur enfant.



RESUME

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) néonatales sont des affections très rares. Elles se caractérisent par de fréquentes infiltrations extra médullaires et un pronostic très sombre. Nous avons analysé les présentations et le devenir des patients atteints de LAM néonatales entre 1990 et 2010 pour tenter de dégager des attitudes thérapeutiques. La liste des patients a été extraite du registre national des hémopathies de l'enfant.

Sur les quarante nouveaux nés de moins de un mois, inclus, l'âge médian au moment du diagnostic était de deux jours et demi. Une hépato-splénomégalie était présente dans 66,6% des cas et des localisations cutanées dans 48% des cas. Une hyperleucocytose supérieure à 50 000/mm³ et un envahissement du système nerveux central étaient notés dans plus de la moitié des cas (52% et 56%). Les LAM 5 étaient les plus fréquentes (42,5%). Un réarrangement de MLL, toujours associé à une LAM 5, était retrouvé dans 39,4% des cas. Sur les quarante patients, vingt-sept décès et treize rémissions complètes ont été constatés. Les troubles neurologiques sont les effets secondaires tardifs les plus retrouvés (46%).

Trois attitudes thérapeutiques ont été distinguées : groupe A (40%) : absence de traitement à visé curative, groupe B (17,5%) : traitement différé, groupe C (42,5%) : traitement curatif dès le diagnostic. La survie globale en fonction des groupes est différente (A : 6,3% B : 85,7% C : 35,3% $p < 0,005$).

A partir de ce constat, il apparaît raisonnable de différer, lorsque cela est possible, le début du traitement par chimiothérapie. La réalisation d'études nationales ou internationales pourra permettre d'améliorer la prise en charge des LAM néonatales.

SUMMURY

Non lymphoblastic acute leukemia, French experiment from 1990 to 2010

Neonatal Acute Myeloblastic Leukemia (AML) is a very rare condition. It is characterized by frequent extramedullar infiltrations and by a very poor prognosis. We have analyzed the cases and the evolution of patients struck by Neonatal AML between 1990 and 2010 in order to strive to isolate therapeutic attitudes. The patient list was extracted from the National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma (NRCL).

Of the forty newborn who were one month old or less, the median age at the moment of the diagnosis was two days and a half. A hépatosplénomégaly was present in 66.6% of cases and some skin localisations in 48% of cases. A hyperleucocytosis superior to $50\,000/\text{mm}^3$ and a central nervous system invasion were noted in more than half of the cases (52% and 56%). Monoblastic leukemia (M 5 FAB) was the most frequent (42.5%). A MLL gene rearrangement, always associated to an AML 5, was found in 39.4% of cases. Of the forty patients, twenty-seven deaths and thirteen complete remissions were observed. Neurological troubles are the most common delayed side effects (46%).

Three therapeutic attitudes were distinguished: Group A (40%): absence of treatment, Group B (17.5%): delayed treatment, Group C (42.5%): treatment upon diagnosis. The overall survival rate differs for every group (A: 6.3%; B: 85.7%; C: 35.3%; $p < 0,005$).

Based on this observation, it appears to be reasonable to delay, when possible, the start of chemotherapy. Further national or international studies will allow improving neonatal AML healing.

TABLE DES ABREVIATIONS

CIVD :	Coagulation intravasculaire disséminée
CRAM :	Caisse régionale d'assurance maladie
FAB :	<i>French-American-British</i>
FISH :	<i>Fluorescence In Situ Hybridation</i>
INSERM :	Institut national de la santé et de la recherche médicale
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MLL :	<i>Mixed lineage leukemia</i>
PMSI :	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RNHE :	Registre national des hémopathies de l'enfant
RCIU :	Retard de croissance intra utérin
RC :	Rémission complète
SA :	Semaine d'aménorrhées
SG :	Survie globale
SNC :	Système nerveux centrale
SSE :	Survie sans événement
tri 21 :	Trisomie 21

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 1
MATERIEL ET METHODES	p 4
RESULTATS	p 6
1. <u>Patients</u>	p 6
2. <u>Grossesses et accouchements</u>	p 6
3. <u>Circonstances cliniques de découverte</u>	p 7
4. <u>Circonstances biologiques de découverte</u>	p 8
5. <u>Caractéristiques des LAM néonatales</u>	p 8
6. <u>Prises en charge des LAM néonatales</u>	p 9
7. <u>Intensification thérapeutique</u>	p 10
8. <u>Effets secondaires</u>	p 11
9. <u>Effets secondaires tardifs</u>	p 11
10. <u>Devenir des patients atteints d'une LAM néonatale</u>	p 12
DISCUSSION	p 22
1. <u>Incidence</u>	p 22
2. <u>Présentations cliniques et circonstances de découvertes</u>	p 22
3. <u>Types de LAM</u>	p 23
4. <u>Cytogénétique</u>	p 23
5. <u>Les trisomies 21 constitutionnelles</u>	p 23
6. <u>Prises en charge</u>	p 24
7. <u>Pronostic</u>	p 24
8. <u>Effets secondaires et séquelles</u>	p 24
CONCLUSION	p 26
ANNEXES	p 27
REFERENCES	p 29

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU 1	p 14
TABLEAU 2	p 15
TABLEAU 3	p 16
TABLEAU 4	p 16
TABLEAU 5	p 17
TABLEAU 6	p 18
TABLEAU 7	p 19
FIGURE 1	p 20
FIGURE 2	p 21

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës (LA) peuvent apparaître dès la période néonatale. Il a même été décrit des leucémies *in utero* entraînant une naissance prématurée ou une mort fœtale [1].

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont les LA les plus répandues chez l'enfant. Leur taux d'incidence annuel est de 33,9/M/an avec un pic de fréquence vers l'âge de quatre ans. Les leucémies aiguës non lymphoblastiques (LANL) ou leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) ont un taux d'incidence annuel plus faible : 7/M/an, cependant chez l'enfant de moins de un an, les LAM sont plus fréquentes que les LAL [2].

Les leucémies néonatales représentent moins de 1% de l'ensemble des leucémies de l'enfant avec une incidence de 4,7 par million d'enfants nés vivants par an [2-4]. Le caractère exceptionnel des leucémies néonatales ne se limite pas à leur rareté. Elles se distinguent des leucémies de l'enfant plus âgé par leurs présentations cliniques [5-7], la fréquence des localisations cutanées [6, 7, 9-12], les anomalies cytogénétiques et moléculaires retrouvées [7, 13, 14].

Une autre caractéristique des leucémies néonatales est l'existence de réactions leucémoïdes ou leucémies transitoires qui touchent 10% des nouveaux nés ayant une trisomie 21 constitutionnelle [15]. Ces leucémies transitoires apparaissent exceptionnellement chez des patients non porteurs d'une trisomie 21 [16].

Les leucémies aiguës congénitales ou néonatales sont classiquement définies par les quatre critères diagnostiques suivants :

- une découverte pendant les quatre premières semaines de vie,
- une prolifération de cellules immatures myéloïdes, lymphoïdes ou érythroïdes,
- une infiltration des blastes dans les tissus extra médullaires,
- l'absence d'autre affection pouvant expliquer cette prolifération [17, 18].

Sande E. *et al.* font une distinction entre les leucémies congénitales qui surviennent dès la naissance ou dans les premiers jours de vie et les leucémies néonatales qui sont diagnostiquées avant la quatrième ou la sixième semaine de vie. Bresters D. *et al.* définissent quant à eux les leucémies congénitales avec un début au cours du premier mois de vie. Nous parlerons dans ce travail des LAM néonatales survenues dans les quatre premières semaines de vie [3, 7].

L'étiologie des leucémies aiguës du nouveau-né n'est pas connue. Elles se développent pendant la vie intra-utérine [3]. Des causes maternelles et environnementales ont été évoquées : exposition aux pesticides, radiations, alcool, tabac, drogues et substances contenant des inhibiteurs des topoisomérase II [19, 20]. Certaines maladies génétiques constitutionnelles peuvent favoriser l'apparition de LAM chez le jeune enfant comme la trisomie 21, le syndrome de Noonan et la neurofibromatose de type I [19].

La leucémogénèse est basée sur la théorie de Knudson [21]. Elle implique que les anomalies génétiques concernent des gènes codant pour des protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire (prolifération, différenciation, mort cellulaire). Ainsi le transcrit de fusion MLL, codé en 11q23, est très fréquemment impliqué dans les leucémies aiguës néonatales (50 à 70% des cas). Son caractère péjoratif a été démontré pour les LAL et reste discuté pour les LAM [3, 22].

L'embryogénèse du tissu hématologique et du tissu cutané débute dans le mésenchyme, et la fréquence des manifestations dermatologiques au cours des leucémies néonatales peut être expliquée par cette origine embryologique commune [3].

Des travaux ont été publiés sur la présentation et les prises en charges des leucémies aiguës congénitales et néonatales (LAL et LAM confondues) à partir de séries nationales et de revues de la littérature regroupant les cas rapportés [3, 6-8, 24, 25]. Il résulte de ces travaux que le pronostic et le rapport entre le bénéfice et les risques d'un traitement sont difficiles à

définir. La prise en charge des leucémies néonatales est complexe pour les hémato-pédiatres [7, 25]. En effet, les chimiothérapies sont plus toxiques dans les premières semaines de vie. L'immaturation rénale et hépatique du nouveau né, ainsi que l'augmentation du volume de distribution modifient la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des traitements [8]. De plus, des cas exceptionnels de remissions spontanées ont été décrits [8, 23, 26].

Le pronostic, globalement très mauvais malgré un traitement curateur, est difficile à apprécier ce qui complique la décision de débiter ou non un traitement intensif. Différentes prises en charge existent, de l'abstention thérapeutique aux traitements intensifs les plus lourds (cf. protocoles nationaux). La prise de décision médicale intervient dans une situation semi urgente, accompagnée d'un stress très important pour les parents.

Afin d'étayer nos connaissances sur les LAM néonatales, nous analysons dans ce mémoire, au travers une étude rétrospective, les données des enfants, atteints de leucémies aiguës non lymphoblastiques néonatales au cours des trente premiers jours de vie, nés en France de janvier 1990 à décembre 2010. Nous exposons les antécédents néonataux, les circonstances de découverte de la leucémie, les prises en charge et le devenir de ces enfants. Nous confrontons nos résultats avec ceux rapportés dans la littérature et tentons de dégager une attitude thérapeutique en fonction de la présentation clinique.

MATERIEL ET METHODE

Patients

Tous les enfants, âgés de moins de un mois, nés en France et pris en charge dans les CHRU, entre le 01/01/1990 et le 31/12/2010, ont été inclus. Chez ces enfants, une leucémie aiguë non lymphoblastique a été diagnostiquée dans les trente premiers jours de vie. Cette LAM se manifestait par une prolifération de cellules immatures myéloïdes, avec ou sans infiltration blastique des tissus extra médullaires, sans autre affection pouvant expliquer cette prolifération.

Les leucémies transitoires ou réactions leucémoïdes des patients ayant une trisomie 21 ont été exclues [15].

Source du recueil de donnée

Le registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) existe depuis le 1^{er} janvier 1990 [28]. Toutes les LAM diagnostiquées, avant l'âge de un mois en France entre janvier 1990 et décembre 2008, ont été rapportées dans le RNHE. Pour les patients nés en 2009 et 2010, nous avons interrogé directement les services d'hémo-pédiatrie.

Afin de rassembler tous les cas de leucémies pédiatriques, le RNHE recoupe plusieurs sources :

- En se déplaçant une fois par mois dans chaque service d'hématologie pédiatrique.
- En consultant :
 - le registre des protocoles nationaux de traitement des LAM de l'enfant ((ELAM02, LAME91)
 - les Programmes de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) fournis par les CHRU

- le registre national des décès de l'INSERM
- les demandes de prise en charge sociale pour hémopathies malignes des caisses régionales d'assurance maladie (CRAM).

Après accords des différents chefs de service, chaque dossier a été consulté individuellement. Des informations communes à tous les patients ont été recueillies puis analysées : données sur la grossesse et l'accouchement, présentation clinique de la leucémie, caractéristiques biologiques (numération formule, myélogramme, caryotype, réarrangement de MLL, biologie moléculaire), atteinte du système nerveux central, prise en charge et devenir.

L'analyse statistique :

Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre de sujets (pourcentage). Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane (minimum – maximum). Les courbes de survie globale (SG) et de survie sans événement (SSE) ont été définies par les courbes de Kaplan et Meier et comparées par un test de log-rank. La survie globale est définie par le temps entre la date du diagnostic et le dernier suivi. La survie sans événement est définie par la durée entre la rémission complète (RC) et la rechute, la mort ou un effet secondaire grave.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à partir des logiciels informatiques SPSS® for Windows 15.0 (IBM, Chicago, USA) et Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

RESULTATS

1. Patients (tableaux 1 et 2)

Nous avons inclus quarante patients, suivis dans vingt-et-un CHU différents de France métropolitaine, entre 1990 et 2010. La répartition géographique du nombre de cas par CHU est en annexe 1. L'incidence moyenne était de deux cas par an.

Deux tiers des nouveau-nés étaient des garçons (27/40). L'âge médian au moment du diagnostic était de 2,5 jours. Il existait un pic de fréquence la première semaine de vie avec vingt-six patients diagnostiqués les cinq premiers jours de vie (65%).

Sept patients avaient une trisomie 21 constitutionnelle (17,5%).

2. Grossesses et accouchements

a. Grossesses gémellaires

Quatre grossesses gémellaires (10%) ont été recensées : une mono-choriale bi-amniotique et trois bi-choriales bi-amniotiques. Les jumeaux issus de la grossesse mono-choriale présentaient tous les deux des signes de leucémie à la naissance. Sur les trois grossesses bi-choriales, un jumeau sur deux était en bonne santé.

b. Causes maternelles ou environnementales

L'âge médian des mères était de trente ans avec un minimum de seize ans et un maximum de quarante trois ans. Il n'a pas été retrouvé de notion d'exposition professionnelle exceptée pour une mère agricultrice qui a vu son exploitation de volaille être décimée au premier trimestre de grossesse par un micro organisme indéterminé. Il n'a été signalé aucune notion d'exposition à l'alcool, aux drogues ou à un traitement contenant un inhibiteur de

topoisomérase II. Dans aucun dossier, il n'a été retrouvé la notion d'une aide médicale à la procréation.

c. Naissances (tableau 2)

Vingt-huit enfants sur quarante étaient des premiers (14 patients) ou des seconds de fratrie (14 patients). Un tiers des patients sont nés prématurés (< 37 SA), tous pour cause fœtale (13/40). Sept patients sont nés avant 35 SA. Cette prématurité (<37 SA) a conduit à des accouchements par césarienne en urgence sauf pour un patient prématuré qui était né par voie basse. Tous ces patients nés avant terme avaient déclaré une leucémie dans les premiers jours de vie (médiane de 1 jour). Deux patients sont nés à terme par césarienne en urgence pour cause fœtale et ont déclaré leur hémopathie le premier jour de vie. Un patient est né post-terme à 41 SA et trois jours. Six patients avaient un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Deux patients macrosomes (poids de naissance > 95^{ème} percentile) sont nés dans un contexte d'anasarque. Le poids de naissance médian chez les patients nés à terme était de 3430 g avec un minimum de 2310 g et un maximum de 4480 g.

Neuf patients avaient un signe de souffrance fœtale avec un score d'APGAR inférieur à sept. La prise en charge initiale se déroulait dans un service de réanimation néonatale dans plus de la moitié des cas (23 patients), ainsi 40% des patients ont nécessité un soutien respiratoire (lunette à oxygène, pression positive expiratoire, intubation trachéale et ventilation assistée).

3. Circonstances cliniques de découverte (tableaux 1 et 2)

Tous les patients avaient des signes extramédullaires à l'exception de quatre patients (n°18, 23, 33, 34). Deux tiers des patients (66,6%) avaient une hépato-splénomégalie pouvant conduire à une défaillance respiratoire. Dix-neuf patients (48%) avaient des lésions cutanées

nodulaires arrondies, enchâssées dans le derme. Ces lésions étaient localisées ou généralisées dans un tableau de « Blueberry muffin baby » (5/19). Pour sept patients (17,5%), les lésions cutanées étaient le seul signe clinique présent au diagnostic. Les autres signes de la leucémie retrouvés chez ces patients étaient : un syndrome hémorragique avec des pétéchies (22%), des adénopathies (15%), une hypotonie (10%).

Pour deux patients, la leucémie a été découverte lors d'une suspicion d'infection materno-fœtale. Les signes cliniques du nouveau-né et l'altération rapide de son état général ont conduit à une prise en charge en réanimation néonatale dans 57% des cas.

4. Circonstances biologiques de découverte (tableau 3)

Les numérations formules sanguines comportaient des anomalies dans 86% des cas (33/38). La thrombopénie était la perturbation biologique la plus fréquente (67,5%). L'anémie (rapportée à l'âge) et l'hyperleucocytose ($>50\,000/\text{mm}^3$) étaient retrouvées dans un peu plus de 50% des cas (20/38 pour chacune des 2 anomalies). Lorsque la recherche de blastes dans le LCR a été réalisée, celle-ci mettait en évidence un envahissement méningé dans 56% des cas. Des complications à type de syndrome de lyse ont été notées dans 27% des cas et des signes de CIVD dans 48% des cas.

5. Caractéristiques des LAM néonatales (tableaux 1 et 4)

Les leucémies aiguës myéloblastiques néonatales diagnostiquées en France entre 1990 et 2010 étaient principalement (42,5%) des leucémies monocytaires (LAM 5 dans la classification FAB) de type A et B. Le second type était les leucémies mégacaryocytaires (LAM 7) dans 32,5% des cas (4/12 associées à une trisomie 21 constitutionnelle). Il a été

identifié trois érythroleucémies (LAM 6), deux leucémies indifférenciées (LAM 0), une leucémie myéloblastique (LAM 2) et une leucémie myélomonocytaire (LAM 4). Trois proliférations myéloïdes n'ont pas pu être classées selon FAB (patient n°3 : LAM7 ou bi-phénotypique ; patient n°6 : médullogramme non réalisé et caryotype fait sur blastes sanguins ; patient n°35 : médullogramme non réalisé et prématuré de 27 SA ayant une trisomie 21 constitutionnelle).

La ponction médullaire a permis de réaliser l'analyse cytogénétique pour trente-et-un patients. Les autres caryotypes étaient réalisés sur biopsie cutanée (trois patients) ou sur blastes sanguins circulants (un patient). Un réarrangement de MLL a été mis en évidence chez treize patients par FISH (Fluorescence In Situ Hybridation) ou en biologie moléculaire. Les translocations retrouvées étaient : t(2 ;11), t(4 ;11), t(9 ;11), t(11 ;19) et une délétion sur le chromosome 11. Tous les cas de réarrangements de MLL concernaient des LAM monocytaires (FAB 5 A ou B).

La seconde anomalie cytogénétique retrouvée était une trisomie 21 (15%), constitutionnelle pour quatre enfants et non constitutionnelle pour cinq.

6. Prises en charge des LAM néonatales (tableau 1 et 5)

On peut distinguer trois attitudes thérapeutiques que nous avons appelées groupe A, groupe B et groupe C.

Groupe A : Seize patients (40%) n'ont reçu aucun traitement antitumoral.

Groupe B : Sept patients (17,5%) n'ont pas reçu de chimiothérapie initialement lors du diagnostic. Une amélioration de leur état clinique a permis d'obtenir un délai avant d'administrer une induction de LAM protocolaire. Celle-ci était motivée par une nouvelle évolution des symptômes avec un délai variable (respectivement, début de la chimiothérapie

à : J17, J18, J27, J42, 11 et 24 mois de vie). Une patiente (n°36, incluse dans le groupe B) a eu une exsanguino-transfusion à la naissance pour hyperleucocytose à 232 600/mm³ puis a reçu une chimiothérapie *per os* (corticoïdes et Etoposide) à visée non curative ce qui a permis d'attendre l'âge de un mois et demi avant de lui administrer un traitement d'induction de LAM.

Groupe C : Dix-sept patients (42,5%) ont été traités, dès le diagnostic, par des chimiothérapies.

Parmi tous les patients ayant été traités par chimiothérapie (groupe B + groupe C) soit 24 patients : cinq patients ont été inclus dans les protocoles nationaux (LAM91 et ELAM02). Treize patients étaient traités selon les protocoles nationaux sans y être inclus. Quatre patients ont reçu un traitement avec de l'Aracytine (2 Aracytine seule, 1 avec Daunorubicine, 1 avec Etoposide). Un patient (n°16) a reçu un traitement de type LAL pour une LAM 0. Un patient (n°3) a reçu de l'Etoposide pour un syndrome d'activation lympho-histiocytaire lors du diagnostic puis a eu une induction par Endoxan et Vincristine.

7. Intensification thérapeutique (tableau 1 et 5)

Huit patients ont eu une intensification thérapeutique (33% des patients traités) : une autogreffe en première rémission complète et sept allogreffes dont sept en première rémission complète et un en deuxième rémission complète.

8. Effets secondaires (tableau 5)

Parmi les vingt-quatre patients ayant été traités par chimiothérapie, dix patients ont développé un effet secondaire grave pendant le traitement : trois convulsions dont un état de mal convulsif, trois complications infectieuses (chocs septiques et cellulite), deux détresses respiratoires et une insuffisance rénale dialysée.

9. Effets secondaires tardifs (tableau 6)

Les effets secondaires tardifs qui apparaissaient chez six patients (46%) après cinq années de suivi, étaient principalement des atteintes neurologiques se manifestant par des troubles d'apprentissage, troubles de l'attention, troubles du langage plus ou moins accompagnés d'épilepsie sévère (dont un syndrome de Landau Kleffner). Sur ces six patients présentant de effets secondaires neurologiques, trois patients avaient une atteinte neuro-méningée initiale (50%). Dans les antécédents, un incident aigu pendant le traitement (convulsions, apnée, état de mal ou choc septique) était retrouvé chez quatre de ces six patients (66%). Un seul d'entre eux avait reçu une intensification thérapeutique (autogreffe). Les effets secondaires neurologiques ne concernaient pas les patients avec une trisomie 21 constitutionnelle ou les enfants prématurés de moins de 35 SA, tous décédés.

Nous n'avons pas retrouvé de données confirmant l'existence d'une insuffisance cardiaque secondaire aux anthracyclines, seul un patient avait une insuffisance aortique non compliquée.

Un retard staturo-pondéral a été observé chez un patient.

10. Devenir des patients atteints d'une LAM néonatale

a. Pronostic global (figure 1)

Le pronostic global était mauvais avec une survie globale à 32,5% à cinq ans et une survie sans événement à 30% à cinq ans.

Sur les vingt-sept décès (67,5%), deux étaient liés à des causes toxiques dans les suites immédiates du conditionnement d'une allogreffe de moelle osseuse et un décès a été imputé à une cause infectieuse (virus respiratoire). Tous les autres décès étaient liés directement à la leucémie (88%). La majorité des décès (61%) sont survenus dans les premiers jours de vie (avant J30 : treize décès dans le groupe A et trois décès dans le groupe C), les autres décès (39%) sont survenus avant l'âge de deux ans.

b. Pronostic par groupe thérapeutique (Figure 2)

Le pronostic par groupe thérapeutique A, B ou C était différent :

Groupe A (non traités): Un patient sur seize (6,3%) était en vie à l'âge de sept ans, tous les autres sont décédés dans un délai de trois heures à quatre mois de vie.

Groupe B (traitement différé) : Un patient sur sept est décédé, les six autres sont en vie (85%), la durée de rémission complète était de dix mois à quinze ans.

Groupe C (traitement au diagnostic) : Six patients sur dix-sept sont en vie (35%).

c. Distinctions entre les groupes thérapeutiques (tableau 7)

Les présentations cliniques étaient différentes entre les trois groupes thérapeutiques. Les patients du groupe A, n'ayant pas reçu de traitement, étaient plus jeunes au moment du diagnostic (87% ont moins de sept jours), et ont plus nécessité d'un support respiratoire et

d'une prise en charge en réanimation (62% et 75%). L'abstention concernait 83% des patients de moins de 35 SA et 85% des patients ayant une trisomie 21 constitutionnelle.

Les patients du groupe C bénéficiaient d'un traitement dès le diagnostic. La durée médiane entre le diagnostic et l'induction était de deux jours. Tous recevaient un traitement d'induction avant l'âge de un mois (médiane de treize jours).

Les patients du groupe B avaient un traitement différé. Ils étaient très jeunes au moment du diagnostic (71% avaient moins de sept jours). La durée médiane entre le diagnostic et le début du traitement était de vingt-six jours. L'âge médian au début de l'induction était de vingt-neuf jours.

d. Autres facteurs pronostics (annexe 2):

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la survie globale parmi les critères suivants :

- Réarrangement de MLL (MLL+ : 38,8% vs MLL- : 33,3%)
- Trisomie 21 sur les blastes (tri21+ : 46,2% vs tri21- : 28,6%). A noter que les patients ayant une trisomie 21 constitutionnelle, tous décédés, ont été inclus.
- Envahissement du système nerveux central (SNC+ : 42,9% vs SNC- : 50%)
- Age du diagnostic inférieur à sept jours (Age<7j : 26,9 vs Age>7j : 42,9%)
- Age du diagnostic supérieur à 21 jours (Age>21j : 37,5% vs Age<21j : 31,3%)
- Leucocytes > 50 000/mm³ (leuco>5G : 26,3% vs leuco<5G : 36,8%)

Tableau 1. Données cliniques des patients français atteints de leucémies aiguës non lymphoblastiques néonatales entre jan. 1990 et déc. 2010

Année Genre	Age diag	LAM FAB	HSM	Leucé mides	Leucocytes /mm ³	Plaquettes /mm ³	SNC envahi	Caryotype MLL	Prise en charge	Devenir
1 1990 M	J1	LAM5b	oui	oui	300 000	84 000	oui	t(9;11)**	LAM91	RC à 11 ans (retard langage)
2 1991 M	J4	LAM5	non	oui	67 000	130 000	oui	N	EORTC 58872 Allo G en RC1 à 4 mois	décès à 4 mois (toxique)
3 1991 M	J30	LAM	oui	non	23 700	28 000	non	N	VPI6 puis Endoxan+VCR	décès à J68
4 1992 M T21	J4	LAM7	oui	non	126 000	232 000	-	tri 21	Soins de support	décès à J13
5 1992 M T21	J0	LAM7	oui	non	81 500	62 000	oui	-	Soins de support	décès à J8
6 1994 M	J1	LAM	oui	non	200 000	30 000	-	tri 21	Soins de support	décès à J2
7 1994 F	J12	LAM7	oui	non	16 300	48 000	non	t(1;22)	EORTC 58921*** Allo G en RC1 à 4 mois	RC à 8 ans
8 1996 M	J0	LAM5	oui	oui	296 000	354 000	-	t(11;19)(q23;p13)**	Arac+VP16	décès à J13
9 1996 M	J1	LAM7	oui	oui	139 000	54 000	-	t(X;17)(q21;p12), del(6)	Abstention puis LAM91 Auto G en RC1 à 11 mois	RC à 15 ans (t. cognitifs)
10 1996 M	J22	LAM5	oui	oui	34 200	229 000	oui	t(1;9;11)(p35;p21;q23)**	EORTC 58921	RC à 9ans (épilepsie t. cognitifs)
11 1997 M T21	J5	LAM7	oui	non	13 700	316 000	-	tri 21	Soins de support	décès à 4 mois
12 1997 M	J19	LAM5	non	oui	8 300	58 000	non	t(9;11)(p21;q23)**	EORTC 58921*** rechute à 11 mois	décès à 11 mois (infectieux)
13 1997 M	J30	LAM4	non	oui	7 600	158 000	non	tri 21	EORTC 58921***	RC à 12 ans (épilepsie t. cognitifs)
14 1997 F	J27	LAM5a	oui	oui	8 880	54 000	oui	t(11;19)(p22;q23)**	EORTC 58921*** Allo G en RC2 à 10 mois	décès à 22 mois
15 1997 M	J1	LAM7	oui	oui	218 000	16 600	oui	tri 21	Arac	décès à J2
16 1997 M	J1	LAM0	oui	non	179 000	33 000	non	46,Xadd (Y)(q12)	VCR + Corticoïdes puis FRALLE	RC à 6 ans (épilepsie t. langage)
17 1997 F	J2	LAM5b	oui	non	65 000	219 000	oui	t(11;19)(q23;p13-1)**	Soins de support	décès à J14
18 1999 F T21	J0	LAM2	non	non	31 100	92 000	-	tri 21	Soins de support	décès à J43
19 1999 F	J13	LAM7	oui	non	14 030	23 000	-	t(1;22)(p13;q13)	Arac+Dauno+Radiothérapie hépatique	décès à 6 mois (toxique)
20 2000 F	J2	LAM6	non	oui	120 000	173 000	Hiq	t(11;19)**	LAM91 Allo G en RC1 à 6 mois	décès à 6 mois (toxique)
21 2001 M	J0	LAM5	oui	non	-	-	oui	N	Soins de support	décès à H3
22 2001 M	J0	LAM5b	oui	non	77 800	56 000	-	inv(11)	Soins de support	décès à J1
23 2002 F T21	J1	LAM7	non	non	93 800	442 000	-	-	Soins de support	décès à J5
24 2002 M	J29	LAM7	oui	non	99 500	28 000	oui	tri 21	ELAM02***	RC à 7 ans
25 2003 F	J1	LAM5	oui	oui	17 370	39 000	non	del(11)(q23;q24)**	Abstention puis ELAM02 à J18	RC à 5 ans (épilepsie t. langage)
26 2003 F	J29	LAM6 ou 7	oui	non	42 000	122 000	-	tri 21	Soins de support	décès à J30
27 2004 M	J5	LAM7	non	oui	18 500	16 600	-	tri 21	Abstention	RC à 7 ans
28 2004 M	J21	LAM6	oui	oui	10 600	182 000	oui	-	Soins de support	décès à J32
29 2004 M	J3	LAM5a	non	oui	6 000	59 000	oui	t(11;19)(q23;p13)**	Abstention puis ELAM02 à J42	décès à J44
30 2006 M	J17	LAM5	-	-	663 000	21 000	-	t(4;11)(q21;q23)**	Soins de support	décès à J19
31 2006 F	J12	LAM5	non	oui	2 600	161 000	oui	-	Abstention=>RC, rechute à 2 ans ELAM02+Allo G	RC à 4 ans
32 2006 M	J0	LAM7	oui	non	239 700	75 000	-	-	Arac	décès à J2
33 2007 F	J27	LAM7 *	non	non	9 700	445 000	non	N	ELAM02, rechute pendant conso 3	décès à 6 mois
34 2007 M	J5	LAM0	non	non	-	-	non	N	Abstention=>RC, rechute à 11 mois ELAM02+Allo G	RC à 4 ans
35 2008 M T21	J0	LAM	oui	non	254 000	-	-	-	Soins de support	décès à J1
36 2008 F	J1	LAM5b	oui	oui	232 600	138 000	oui	t(2;11)**	Corticoïdes+VP16 ; ELAM02 à J43+Allo G	RC à 2 ans
37 2009 M T21	J1	LAM7	oui	non	138 500	277 000	non	tri 21	ELAM02	décès à J3
38 2010 M	J1	LAM5	oui	oui	2 900	16 000	-	add(9)(p24)	Soins de support	décès à J4
39 2010 M	J1	LAM5	non	oui	6 800	75 000	-	***	Soins de support	décès à J23
40 2010 F	J8	LAM5b	non	oui	11 000	631 000	oui	t(11;19)(q23;p13.1)**	Abstention puis ELAM02 à J27	RC à 10 mois

M : masculin F : féminin T21 : caryotype constitutionnel de trisomie 21

- : non renseigné ou non retrouvé

* Sarcome granulocyttaire

** Réarrangement de MLL en FISH ou en biologie moléculaire

***Patients inclus dans un protocole de traitement

RC : rémission complète Soins de support : accompagnement, confort, prise en charge de la douleur, absence de chimiothérapie

Tableau 2. Présentation clinique des LAM de moins de un mois prises en charge en France de 1990 à 2010.

Age au diagnostic jours	2,5 médiane	0 – 30 mini - maxi
Sexe masculin	27	67,5%
féminin	13	32,5%
Prématurité < 37 SA	13 /40	32,5%
Terme médian – mini max	35 SA	27 SA + 3j - 36 SA + 4j
Retard de croissance intra- utérin	6/38*	16%
Souffrance fœtale APGAR < 7	9/32*	28%
Prise en charge initiale en réanimation néonatale	23/40	57%
Intubation/support ventilatoire	16	40%
Epuration extra rénale	3	7,5%
Drogues vasoactives	5	12,5%
Signes cliniques	Hépto-splénomégalie	66,6%
	Atteinte cutanée	48%
	Syndrome hémorragique	22%
	Adénopathies	15%
	Hypotonie	10%

* nombre de patients évaluables

Tableau 3. Signes biologiques au diagnostic des LAM de moins de un mois prises en charge en France de 1990 à 2010.

Anomalies sur la NFS		86% des cas	
Leucocytes > 50 000 /mm ³	52% *	médiane	53 500
		minimum	2 600
		maximum	663 000
Hémoglobine g/dL Anémie (fonction de l'âge)	55% *	médiane	12,15
		minimum	6,3
		maximum	18,9
Plaquettes < 150 000/mm ³	67,5% *	médiane	75 000
		minimum	16 000
		maximum	631 000
Système nerveux central envahi	13/23*	56%	
Syndrome de lyse	27% *		
CIVD	48% *		

* Patients évaluables

Tableau 4. Caractéristiques des LAM de moins de un mois diagnostiquées en France entre 1990 et 2010.

Type de LAM	LAM 5a	11	} 42,5%
	LAM 5b	6	
	LAM 7 *	12	32,5%
	LAM 6	3	
	LAM 0	2	
	LAM 4	1	
	LAM 2	1	
	LAM 1	-	
	LAM 3	-	
	LAM Sans précision	3	
Cytogénétique	11q23 toujours avec LAM 5	39,4%	
	tri 21	15%	
Biologie moléculaire	MLL AF9	1 cas	
	MLL ENL	3 cas	
	MLL AF4	1 cas	

*LAM 7 associées à une trisomie 21 constitutionnelle dans 4 cas sur 12

Tableau 5. Prise en charge des LAM de moins de un mois diagnostiquées en France entre 1990 et 2010.

Groupe A : Absence de chimiothérapie	16	40%
Groupe B : Abstention initiale, traitement intensif secondaire	7	17,5%
Groupe C : Traitement curatif initial par chimiothérapie	17	42,5%
Traitement	24	60%
➤ Inclusion dans un protocole	5	
➤ Traités selon un protocole	13	
Traitement curatif (B + C) (initial et secondaire)	23	57,5%
Effets secondaires graves (convulsions, infectieux, respiratoires)	10	43%
Intensification thérapeutique	8	35%
Autogreffe de CSH	1	des patients traités
Allogreffe de CSH	7	
➤ Géno-identique	4	
➤ Phéno-identique	2	
➤ Sang placentaire	1	

Tableau 6. Effets secondaires tardifs des chimiothérapies chez les patients traités pour LAM néonatales (13 patients en rémission complète).

Manifestations neurologiques :	6	46%
Retard mental	2	
Troubles cognitifs	1	
Troubles de langage	3	
Troubles du comportement	1	
Epilepsie sévère	4	30%
(Dont un syndrome de Landau Kleffner)		
NB : plusieurs symptômes peuvent être associés		
Strabisme	1	
Cécité unilatérale	1	
Retard staturo-pondéral	1	
Petits testicules	1	
Fuite Aortique	1	

Tableau 7. Répartition des patients atteints d'une LAM de moins de un mois en fonction des attitudes thérapeutiques menées en rapport avec les caractéristiques initiales :

Groupe A : pas de chimiothérapie, Groupe B : traitement différé, Groupe C : traitement immédiat

	Nombre de patients	Présentation clinique						Signes Biologiques			Devenir		
		âge < 7j au diagnostic	âge >21j au diagnostic	Réa	Support Respi	Préma < 35SA	T21	Leucocytes > 50 000/mm ³	SNC envahi	MLL	RC	Décès	Séque- lles
Groupe A	16	13	2	12	10	5	6				1	15	0
		81%	12,5%	75%	62%	83%	85%	53%	80%	23%	6%	94%	0
Groupe B	7	5	0	1	1	0					6	1	2
		71%		14%	14%			33%	66%	66%	85%	15%	28%
Groupe C	17	8	6	8	5	1	1				6	11	5
		41%	35%	47%	29%	17%	15%	52%	46%	37%	35%	65%	83%

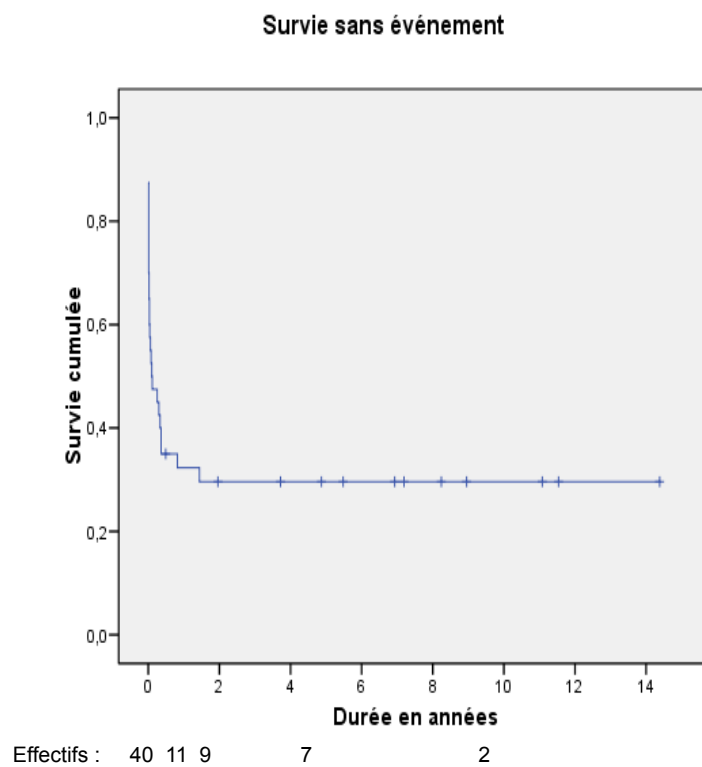
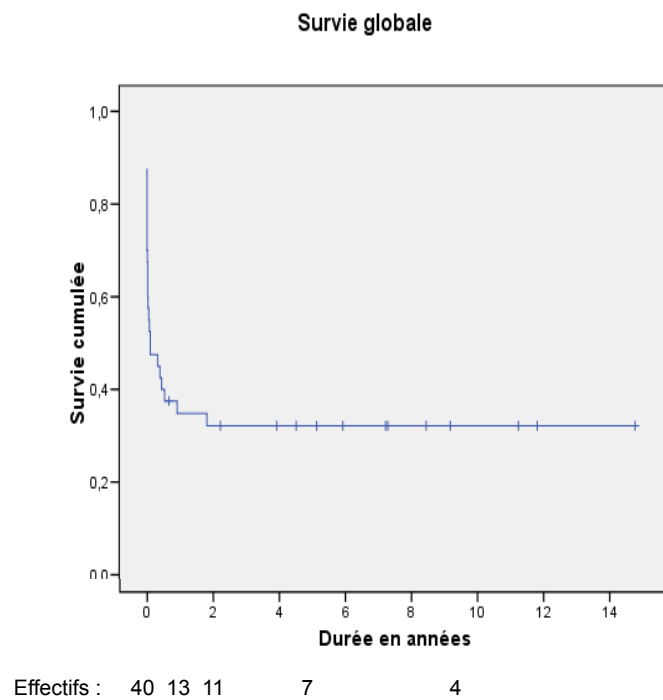
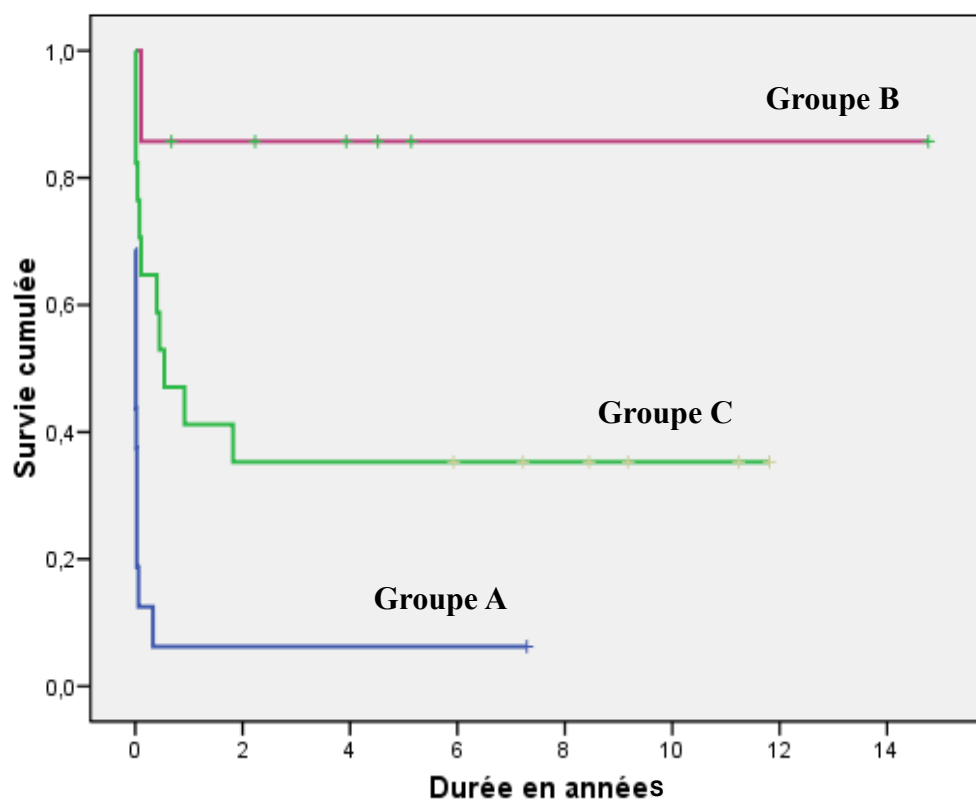


Figure 1. Courbes de survie : survie globale et survie sans événement des patients atteints d'une LAM néonatale en France entre 1990 et 2010.



Effectifs :	40	11	7	4	P<0.005
Groupe A	16	1	1	0	
Groupe B	7	4	1	1	
Groupe C	17	6	5	3	

Figure 2. Survie globale pour le groupe A (pas de chimiothérapie) : 6,3% ; le groupe B (traitement différé) : 85,7% et le groupe C (traitement immédiat) : 35,3%

DISCUSSION

1. Incidence

La leucémie est le cancer le plus répandu chez l'enfant. Cependant nous avons montré que les leucémies aiguës non lymphoblastiques de l'enfant de moins de un mois sont très rares puisqu'elles représentent 0,5% des leucémies de l'enfant en France, avec une fréquence de deux cas par an, ce qui correspond à l'incidence décrite par Sande E. *et al*, Bresters D. *et al*, et Ishii T. *et al* [3, 7, 25].

Elles touchent majoritairement les garçons (66%) comme pour les patients rapportés dans la littérature [7].

2. Présentations cliniques et circonstances de découvertes

La fréquence des naissances prématurées, le nombre de césariennes pour cause fœtale et les manifestations cliniques précoces sont la preuve que ce type de leucémies se développe *in utero* [3].

Le syndrome tumoral avec une hépato-splénomégalie est le signe le plus souvent retrouvé : 62,5% dans notre étude, 74,7% dans la l'étude de Bresters D. *et al*. [7].

Les études de Sung T. et Bresters D. étaient basées sur une revue de la littérature dans lesquelles de nombreux cas dermatologiques ont été rapportés, ce qui peut expliquer l'incidence élevée des LAM néonatales de forme cutanée : 60% et 69% contre 48% dans notre travail [7, 8].

L'envahissement du système nerveux central était présent chez 56% de nos patients ce qui correspond à la fréquence de 50% décrite par Bresters D. *et al*. [7].

3. Types de LAM

Les LAM 5 sont le type de leucémie rencontré le plus fréquemment (37%). Bresters D. *et al* ont également trouvé majoritairement des LAM 5 (58%), en revanche ils n'ont recensé que 2% de LAM 7 contre 30% dans notre étude et 26 % pour Sung T. *et al*. [7, 8].

4. Cytogénétique

L'anomalie cytogénétique la plus fréquente dans les revues de la littérature est le réarrangement MLL en 11q23 [3, 7]. Dans notre étude, 39,4% des caryotypes de LAM néonatales ont mis en évidence un réarrangement de MLL contre 24% pour Bresters D. *et al*, et 33% pour Ishii E. *et al*. Comme dans la littérature, la présence de ce réarrangement ne semble pas être un facteur pronostic sur les courbes de survie (contrairement aux LAL). Il est associé à une LAM 5 dans nos douze cas répertoriés [7, 25].

Une trisomie 21 en mosaïque n'a pas été recherchée systématiquement chez tous les enfants présentant un chromosome 21 surnuméraire en étude cytogénétique. La fréquence importante de cette trisomie 21 sur blastes des LAM (15%) n'est pas habituelle et doit inciter à rechercher un mosaïsme.

5. Les trisomies 21 constitutionnelles

Comme pour Bresters D, nous avons inclus les patients atteints d'une trisomie 21 constitutionnelle et qui avaient une leucémie néonatale correspondant à la définition [7]. Il ne s'agissait pas de cas de leucémies transitoires associées aux trisomies 21 comme ceux décrits par Klusmann *et al*. [15]. Une LAM 7 a été retrouvée chez 71% des patients ayant une trisomie 21 constitutionnelle. La plupart d'entre eux (85%) n'ont pas reçu de traitement intensif (groupe A). Tous ces patients sont décédés rapidement (six dans les quinze premiers

jours de vie et un à quatre mois de vie). La décision de ne pas traiter par chimiothérapie ces patients a sans doute été motivée par l'association des ces deux pathologies dès la naissance.

6. Prises en charge

Nous avons différencié trois attitudes thérapeutiques différentes (groupe A, B et C). Dans les articles nous n'avons pas retrouvé de traitement d'attente ou de traitement différé (groupe B). Sung T. *et al.* rapportent 25% d'abstention thérapeutique contre 0% pour Ishii E. *et al.* [8, 25].

Bresters D. *et al.* ont différencié trois situations : les patients morts avant d'avoir pu débiter le traitement (18%), les patients traités avec une chimiothérapie intensive (58%) et les patients recevant uniquement des soins de supports (24%) [7].

7. Pronostic

Le taux de survie globale est à 32,5% dans cette étude contre 24% pour les cas de LAM néonatales rapportés par Bresters D. *et al.* [7].

Ce pronostic dépend de l'attitude thérapeutique menée comme le montre les différences entre les courbes de survie entre nos trois groupes (figure 2).

8. Effets secondaires et séquelles

L'épilepsie, retrouvée chez 30% des patients guéris, n'est pas rapportée dans les effets secondaires tardifs des chimiothérapies de LAM [29]. De même, les séquelles neurologiques, très fréquentes dans notre étude (46%), sont de nouvelles données qui doivent inciter à une grande prudence avant de débiter un traitement.

L'existence de convulsions immédiates chez 14% des patients traités par de l'Aracytine peut être reliée à la neuro-toxicité de ce traitement. Il est probable que les incidents précoces

retrouvés dans notre étude (convulsions, apnée, choc septiques) favorisent l'apparition de séquelles neurologiques tardives.

L'insuffisance cardiaque liée aux anthracyclines n'a pas été retrouvée dans les dossiers des patients en rémission complète. Toutefois le suivi doit être poursuivi à vie.

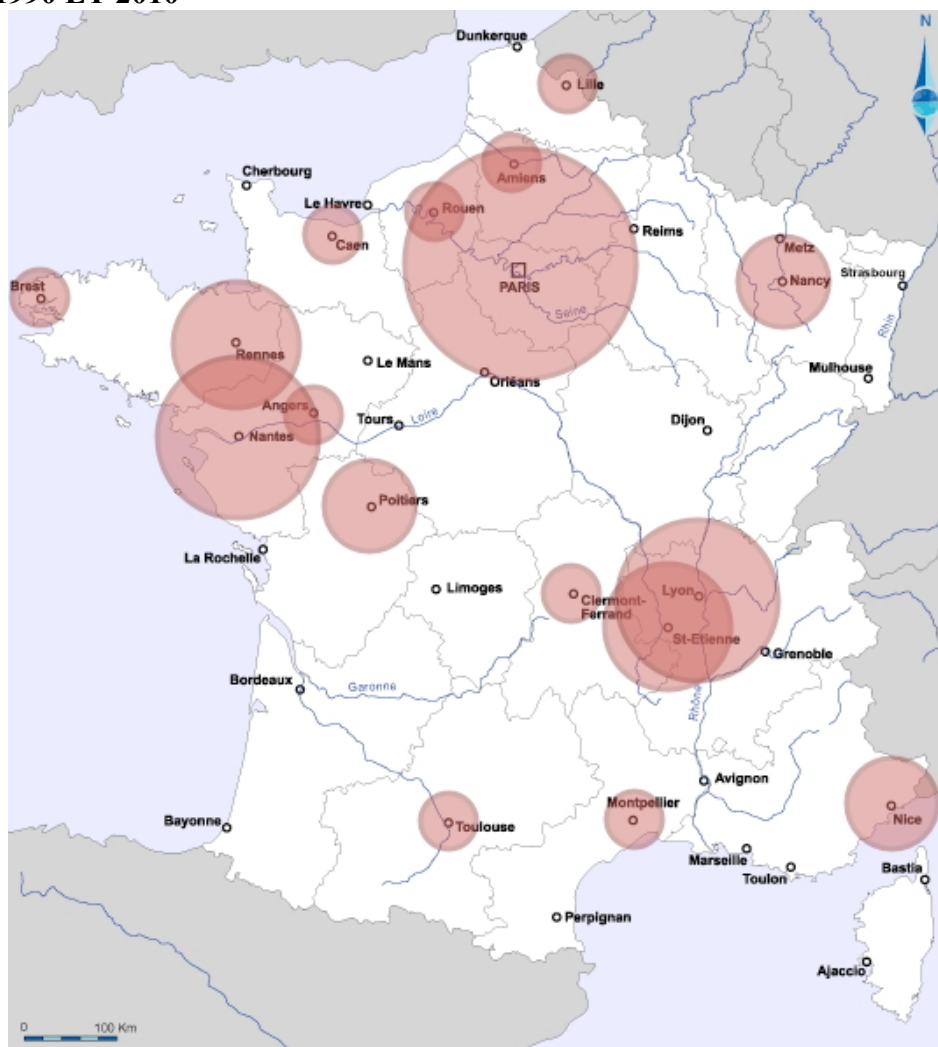
CONCLUSION

La prise en charge des leucémies aigües néonatales par l'équipe médicale est délicate et doit faire appel aux hémato-pédiatres. En effet, elle prend en compte l'état général du nouveau né, les risques d'effets secondaires liés au traitement, tout en respectant la charge émotionnelle des parents et leur décision. Une prise en charge qui induit la question du traitement ou du non traitement tout en prenant le temps de la réflexion.

Les caractéristiques des trois groupes de patients décrits dans notre étude n'étaient pas homogènes (tableau 7). Les patients non traités par un traitement intensif étaient : plus jeunes, plus prématurés, porteurs d'une trisomie 21 et relevaient plus souvent d'une assistance respiratoire. Les résultats de notre travail nous amène à penser que pour certains patients, moins inquiétants, on peut différer la chimiothérapie curative (dans un délai à déterminer). Cette attitude peut aussi se justifier chez les patients plus graves dans l'optique de les traiter que si leur état clinique s'améliore un peu. Les patients ayant un tableau clinique intermédiaire seraient sans doute à traiter dès le diagnostic tout en prenant en compte le risque de mauvaise tolérance et le risque de séquelles neurologiques importantes.

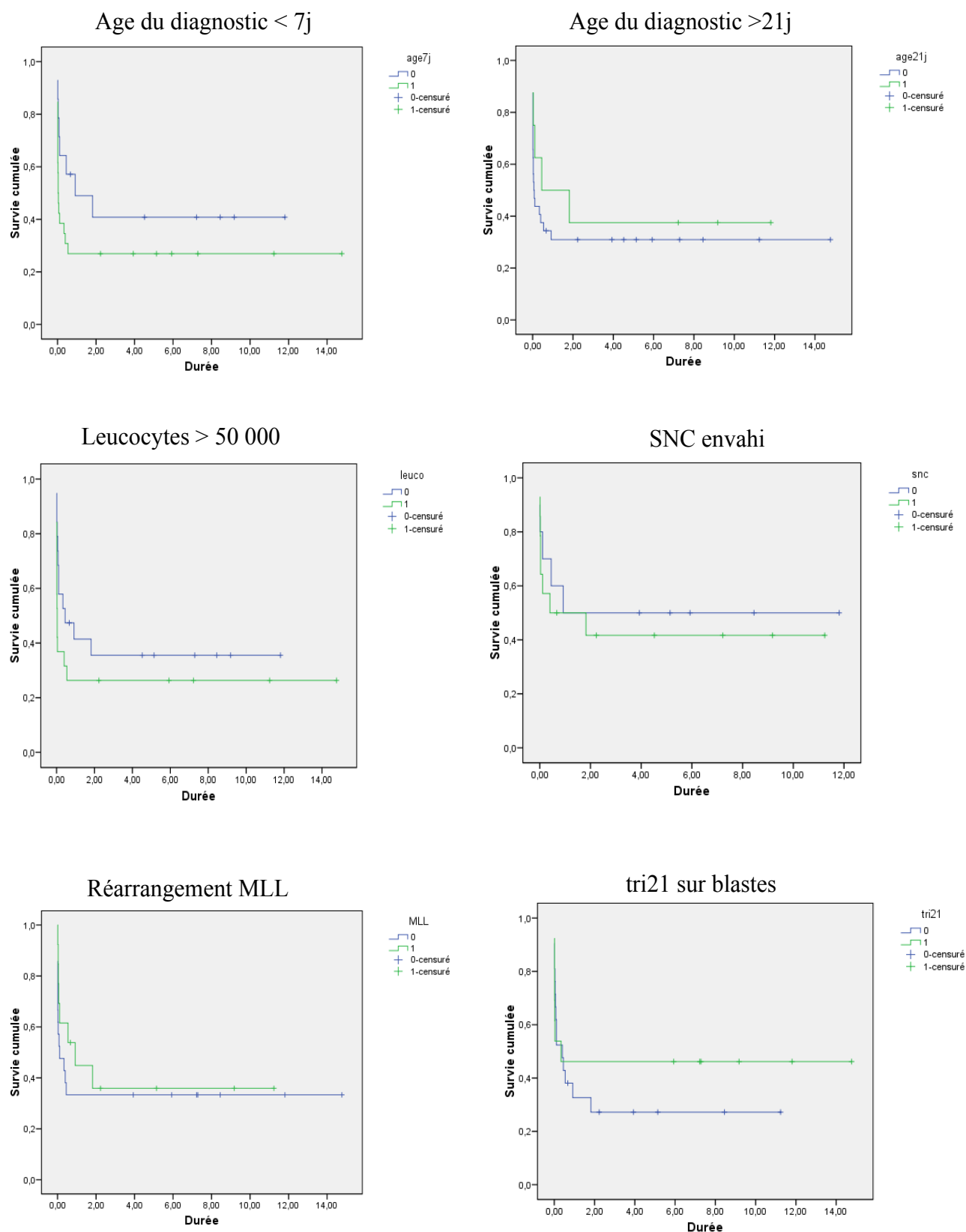
L'enregistrement de tous les patients atteints de LAM néonatales dans une étude nationale voire internationale nous semble importante pour mieux appréhender cette pathologie rare.

ANNEXE 1 : REPARTITION DES CAS DE L.A.M. NEONATALE EN FRANCE ENTRE 1990 ET 2010



Légende de la carte :	
	11 Cas de L.A.M.
	4 Cas de L.A.M.
	3 Cas de L.A.M.
	2 Cas de L.A.M.
	1 Cas de L.A.M.

Annexe 2. Courbes de survie globale des patients avec une LAM néonatale en fonction des caractéristiques initiales (âge, SNC, hyperleucocytose, MLL et tri 21 sur les blastes).



REFERENCES

1. Shibasaki T, Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K. Fetal leukemia with umbilical artery embolism and circulatory failure. *Obstet Gynecol.* 2007 févr;109(2 Pt2):521-523.
2. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur. J. Cancer Prev.* 2010 mai;19(3):173-181.
3. Sande JE, Arceci RJ, Lampkin BC. Congenital and neonatal leukemia. *Semin. Perinatol.* 1999 août;23(4):274-285.
4. Bader JL, Miller RW. US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am. J. Dis. Child.* 1979 févr;133(2):157-159.
5. Cumin I, Mechinaud-Lacroix F, Avet-Loiseau H, Fischer A, Harousseau JL. [Neonatal acute leukemia: apropos of 7 cases]. *Arch Pediatr.* 1995 nov;2(11):1060-1066.
6. Wu X, Du L, Wang X. Congenital Monoblastic Leukemia Presenting as Jaundice, Pleural Effusion, and Ascites: Case Report and Literature Review. *Fetal Pediatr Pathol.* 2011 janv;30(1):27-31.
7. Bresters D, Reus ACW, Veerman AJP, van Wering ER, van der Does-van den Berg A, Kaspers GJL. Congenital leukaemia: the Dutch experience and review of the literature. *Br. J. Haematol.* 2002 juin;117(3):513-524.
8. Sung T-J, Lee D-H, Kim S-K, Jun Y-H. Congenital acute myeloid leukemia with t(8;16) and t(17;19) double translocation: case presentation and literature review. *J. Korean Med. Sci.* 2010 juin;25(6):945-949.
9. Agrawal AK, Guo H, Golden C. Siblings presenting with progressive congenital aleukemic leukemia cutis. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 août;57(2):338-340.
10. Dalle JH, Mortier L, Roumier C, Laï JL, Catteau B, Delaporte E, et al. [Cutaneous symptoms revealing a monoblastic leukemia]. *Arch Pediatr.* 2002 oct;9(10):1046-1049.
11. Plantin P, Firmin D, Kupfer-Bessaguet I, Staroz F, Blondin G, Le Moigne P, et al. [Leukaemia cutis during acute aleukaemic myeloid leukaemia in a two-month-old infant]. *Ann Dermatol Venereol.* 2008 avr;135(4):304-306.
12. Bacchetta J, Douvillez B, Warin L, Girard S, Pagès M-P, Rebaud P, et al. [Blueberry Muffin Baby and spontaneous remission of neonatal leukaemia]. *Arch Pediatr.* 2008 août;15(8):1315-1319.
13. Ferguson EC, Talley P, Vora A. Translocation (6;17)(q23;q11.2): a novel cytogenetic abnormality in congenital acute myeloid leukemia? *Cancer Genet. Cytogenet.* 2005 nov;163(1):71-73.
14. Morerio C, Rosanda C, Rapella A, Micalizzi C, Panarello C. Is t(10;11)(p11.2;q23) involving MLL and ABI-1 genes associated with congenital acute monocytic leukemia? *Cancer Genet. Cytogenet.* 2002 nov;139(1):57-59.

15. Klusmann J-H, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood*. 2008 mars 15;111(6):2991-2998.
16. van den Berg H, Hopman AH, Kraakman KC, de Jong D. Spontaneous remission in congenital leukemia is not related to (mosaic) trisomy 21: case presentation and literature review. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 mars;21(2):135-144.
17. Pierce MI. Leukemia in the newborn infant. *J. Pediatr*. 1959 mai;54(5):691-706.
18. Resnik KS, Brod BB. Leukemia cutis in congenital leukemia. Analysis and review of the world literature with report of an additional case. *Arch Dermatol*. 1993 oct;129(10):1301-1306.
19. Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of infant leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2008 mars;38(3):78-94.
20. Latino-Martel P, Chan DSM, Druetne-Pecollo N, Barrandon E, Hercberg S, Norat T. Maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of childhood leukemia: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2010 mai;19(5):1238-1260.
21. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2001 nov;1(2):157-162.
22. Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Razzouk B, et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000 avr;14(4):684-687.
23. Wu X, Sulavik D, Roulston D, Lim MS. Spontaneous remission of congenital acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;13). *Pediatric Blood & Cancer*. 2011 févr 1;56(2):331-332.
24. Zhang IH, Zane LT, Braun BS, Maize J Jr, Zoger S, Loh ML. Congenital leukemia cutis with subsequent development of leukemia. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2006 févr;54(2 Suppl):S22-27.
25. Ishii E, Oda M, Kinugawa N, Oda T, Takimoto T, Suzuki N, et al. Features and outcome of neonatal leukemia in Japan: Experience of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006 sept 1;47(3):268-272.
26. Dinulos JG, Hawkins DS, Clark BS, Francis JS. Spontaneous remission of congenital leukemia. *J. Pediatr*. 1997 août;131(2):300-303.
27. Taki T, Ida K, Bessho F, Hanada R, Kikuchi A, Yamamoto K, et al. Frequency and clinical significance of the MLL gene rearrangements in infant acute leukemia. *Leukemia*. 1996 août;10(8):1303-1307.
28. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur. J. Cancer Prev*. 2004 avr;13(2):97-103.

29. Leung W, Hudson MM, Strickland DK, Phipps S, Srivastava DK, Ribeiro RC, et al. Late effects of treatment in survivors of childhood acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2000 sept 15;18(18):3273-3279.

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

ABOU CHAHLA WADIH

Thèse n°

Trente et une pages – sept tableaux – trois figures – un graphique – une illustration

Résumé :

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) néonatales sont des affections très rares. Elles se caractérisent par de fréquentes infiltrations extra médullaires et un pronostic très sombre. Nous avons analysé les présentations et le devenir des patients atteints de LAM néonatales entre 1990 et 2010 pour tenter de dégager des attitudes thérapeutiques. La liste des patients a été extraite du registre national des hémopathies de l'enfant.

Sur les quarante nouveaux nés de moins de un mois, inclus, l'âge médian au moment du diagnostic était de deux jours et demi. Une hépato-splénomégalie était présente dans 66,6% des cas et des localisations cutanées dans 48% des cas. Une hyperleucocytose supérieure à 50 000/mm³ et un envahissement du système nerveux central étaient notés dans plus de la moitié des cas (52% et 56%). Les LAM 5 étaient les plus fréquentes (42,5%). Un réarrangement de MLL, toujours associé à une LAM 5, était retrouvé dans 39,4% des cas. Sur les quarante patients, vingt-sept décès et treize rémissions complètes ont été constatés. Les troubles neurologiques sont les effets secondaires tardifs les plus retrouvés (46%).

Trois attitudes thérapeutiques ont été distinguées : groupe A (40%) : absence de traitement à visée curative, groupe B (17,5%) : traitement curatif différé, groupe C (42,5%) : traitement curatif dès le diagnostic. La survie globale en fonction des groupes est différente (A : 6,3% B : 85,7% C : 35,3% $p < 0,005$).

A partir de ce constat, il apparaît raisonnable de différer, lorsque cela est possible, le début du traitement par chimiothérapie. La réalisation d'études nationales ou internationales pourra permettre d'améliorer la prise en charge des LAM néonatales.

Mots clés :

- Leucémies aiguës néonatales
- Leucémies aiguës myéloblastiques
- leucémies extra médullaires

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe COLOMBAT
Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean Hugues DALLE
Monsieur le Professeur Roland QUENTIN
Madame le Docteur Pascale BLOUIN
Madame le Docteur Brigitte NELKEN
Madame le Docteur Géraldine FAVRAIS

Date de la soutenance : 10 octobre 2011