

APPROCHES CONVENTIONNELLE, INNOVATIVE, TECHNOLOGIQUE ET CRITIQUE DES HEMOPATHIES MALIGNES: REVUE

Nganga Nkanga Mireille¹, Longo-Mbenza Benjamin², Verdonck Fons³, Vandenberghe Peter³, Mbaya Tshiyamu Aimé¹, Sumbu Matondo Ma Nzambi Blaise¹, Mayuku Fukiau Gustave¹, Kadima Mutambayi José¹

¹Département de Biologie Médicale, Service de Biologie Clinique, CUK, Faculté de Médecine, ²Faculty of Health Sciences, Walter Sisulu University, South Africa, ³UZ Gasthuisberg / KU Leuven

Corresponding Author: mnganga2002@yahoo.fr

Submitted: October 2016, Accepted: February 2017

ABSTRACT

Background: It is now established that hematologic malignancies (HM) such as non-Hodgkin lymphomas/NHL, leukemias, and multiple myeloma are the most causes of morbidity and mortality in sub-Saharan Africa. The aim of this technical review was to describe the etiology, pathophysiology, diagnosis, treatment and prevention of HM using traditional, innovative, technological and comprehensive approaches. **Methods:** English and French published original articles were obtained using Medline, PubMed and Google Scholar motor engines. Key words consisted of environmental factors, etiology, pathogenesis, cytology, cytogenetic/genomics (fluorescence in situ hybridization), therapy, and prognosis – all related to HM. **Results:** Findings were summarized in terms of HM-based epigenetics, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, therapy, prognosis, and future perspectives. **Conclusions:** The management of HM is hampered with complex heterogeneity of etiology, mechanisms, traditional and modern methods for both its diagnosis and therapy. Geographical locations, socioeconomic and environmental factors impact on the incidence and mortality of HM. Understanding factors causing oxidative stress, mutations, and fluorescence in situ hybridization (FISH) might improve HM diagnosis and prevention.

Key words: Hematological malignancies, Environment, Cytogenetic, Traditional, Innovative diagnosis

Access this article online

Website: <http://www.satapublishers.com>

DOI: 10.18644/jiresh-biotech.0000029

E-ISSN: 2413-7669 (Online)

APPROCHES CONVENTIONNELLE, INNOVATIVE, TECHNOLOGIQUE ET CRITIQUE DES HEMOPATHIES MALIGNES: REVUE

Nganga Nkanga Mireille¹, Longo-Mbenza Benjamin², Verdonck Fons³, Vandenberghe Peter³, Mbaya Tshiyamu Aimé¹, Sumbu Matondo ma Nzambi Blaise¹, Mayuku Fukiau Gustave¹, Kadima Mutambayi José¹

¹Département de Biologie Médicale, Service de Biologie Clinique, CUK, Faculté de Médecine, ²Faculty of Health Sciences, Walter Sisulu University, South Africa, ³UZ Gasthuisberg / KU Leuven

Corresponding Author: mnganga2002@yahoo.fr

Submitted: October 2016, Accepted: February 2017

RÉSUMÉ

Contexte: De tous les cancers survenus en Afrique sub-Saharienne, les hémopathies malignes (lymphome non hodgkinien/LNH, leucémie, lymphome, myélome multiple) ont émergé comme une cause majeure de morbidité et de mortalité. L'objectif de la présente revue critique était de décrire l'information publiée ou non publiée sur la prise en charge des hémopathies malignes (HM) selon les approches conventionnelle, innovatrice, technologique et critique. **Méthodes:** Seuls les articles originaux publiés dans les journaux en Anglais et en Français étaient sélectionnés en utilisant les moteurs de recherche Medline, PubMed et Google Scholar. Les mots clés étaient l'environnement, l'étiologie, la pathogenèse, la cytologie, la cytogénétique/génomique (FISH), la thérapie et le pronostic – tous en rapport avec les HM. **Résultats:** Les résultats ont été résumés en termes d'épigénétique, d'épidémiologie, de pathophysiologie, de diagnostic, de thérapie, de pronostic et de perspectives d'avenir. **Conclusions:** Cette revue critique sur la prise en charge des HM a souligné la complexité des étiologies, des mécanismes étiopathogéniques, des méthodes conventionnelles et modernes du diagnostic et des thérapeutiques des HM. L'environnement géographique et socio-économique, influent sur l'incidence et la mortalité liée aux HM. Le diagnostic précoce et la prévention des HM sont perfectibles à la lumière du stress oxydatif, des mutations chromosomiques, et à la l'hybridation par fluorescence in situ (FISH).

Mots-clés: Hémopathies malignes, Environnement, Cytogénétique, Diagnostic traditionnel et innovatif

1. INTRODUCTION

Longtemps considéré comme associé aux pays développés et au style de vie des occidentaux, le cancer est devenu ces dernières années, et surtout avec la mondialisation, une cause majeure de décès et d'invalidité dans les pays en développement. Le fardeau du cancer dans ces pays est non seulement important, mais également croissant, à cause des systèmes de santé mal équipés pour y faire face (1).

En 2012 plus de 57% des 14,1 millions de cas de cancer et 65% des 8,2 millions de décès par cancer se sont produits dans ce cadre (2,3). Ainsi le rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) souligne que les pays en développement supportent déjà 50 % de la charge à la fois en nombre de cas et de décès (4). Ce taux élevé des cas de cancer s'associe aux problèmes épineux (tuberculose, VIH/Sida et malaria) que font déjà fasse les pays sous développés. En effet, en 2014, les nouveaux cas de tuberculose étaient estimés à 9, 6 millions et le nombre de décès à 1,5 million. La même année, il y a eu 1,2 million de décès liés au VIH (5) et le paludisme a vu son incidence chuté de 37 % et le taux de mortalité de 58 % (6).

De tous les cancers survenus en Afrique sub-Saharienne, les hémopathies malignes (lymphome non hodgkinien/

Access this article online

Website: <http://www.satapublishers.com>

DOI: 10.18644/jiresh-biotech.0000029

E-ISSN: 2413-7669 (Online)

LNH, leucémie, lymphome, myélome multiple) ont émergé comme une cause majeure de morbidité et de mortalité. Elles représentaient ensemble 8,7% de l'incidence des cancers diagnostiqués et 9,9% de décès en 2008, et environ 6,5 % de tous les cas de cancer dans le monde en 2012 (2,3). Bien que la prévalence de ces affections malignes soit beaucoup plus faible en Asie et en Afrique que dans les pays occidentaux, l'estimation de leur incidence en Afrique semble être en nette augmentation du fait d'un meilleur dépistage et prise en charge (7). Et l'OMS prévoit que le nombre de cas de cancer liés au sang augmenterait d'environ 48 % dans les pays les moins développés d'ici à 2030 par rapport à 2012 (4).

L'étiologie des hémopathies malignes reste jusqu'à ce jour mal connue. On pense que l'exposition à certaines substances dites cancérigènes serait à la base de leur éclosion, mais ces substances sont plutôt considérées comme des facteurs favorisants (8). C'est notamment les radiations ionisantes, l'exposition à des pesticides, les substances mutagènes et carcinogènes aussi bien que le tabagisme et l'alcoolisme maternel (9).

L'objectif de la présente revue de la littérature – descriptive, critique, innovatrice et technique, était de décrire l'information publiée sur la prise en charge des hémopathies malignes (HM). Ainsi l'objet de cette revue de la littérature était de minimiser le taux de biais d'information.

2. STRATÉGIES DE L'INFORMATION COLLIGÉE – METHODOLOGIE

Seuls les articles originaux publiés dans les journaux en Anglais et en Français étaient sélectionnés en utilisant les moteurs de recherche Medline, PubMed et Google Scholar. Les mots clés étaient l'environnement, l'étiologie, la pathogenèse, la cytologie, la cytogénétique/génomique (FISH), la thérapie et le pronostic – tous en rapport avec les HM. En effet, des publications pertinentes sur la médecine basée sur l'évidence ont été examinées sur l'environnement, l'étiologie, la pathogenèse, la cytologie, la cytogénétique/génomique (FISH), la thérapie et le pronostic. Il s'agissait donc d'adopter une stratégie rigoureuse relative à la source de l'information en faisant recours aux moteurs Google Scholar (<https://scholar.google.com/intl/en/scholar/about.html>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) et PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>), et Medline.

La Biologie Clinique utilise des méthodes diagnostiques conventionnelles (hémogramme, myélogramme, biopsie, médullaire, la cytochimie, analyses biochimiques) et modernes (cytométrie en flux, la biologie moléculaire, la cytogénétique) pour assoir le diagnostic précoce et certains des HM dans les milieux à fortes ressources sanitaires.

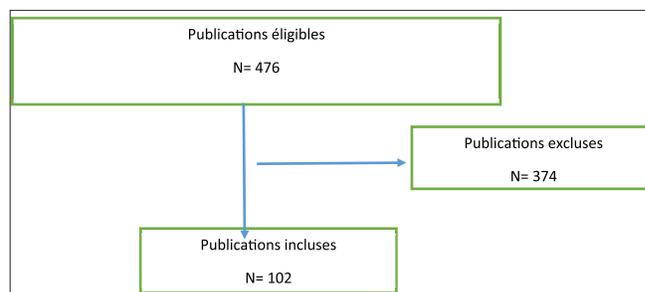


Figure 1: Diagramme d'inclusion et d'exclusion des publications éligibles

La Figure 1 résume le diagramme des critères d'exclusion et d'inclusion des publications éligibles en rapport avec cette revue.

3. RÉSULTATS

Les résultats étaient résumés pour l'épigénétique, l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic, thérapeutique et le pronostic des HM. Les perspectives relatives aux HM ont aussi été considérées.

3.1 Epigénétique-génomique: Epidémiologie et cytogénétique des hémopathies malignes

De plus en plus d'hypothèses étiologiques sont proposées voire même émises. Elles portent sur les anomalies cytogénétiques (aspect moléculaire et génétique moléculaire): Mutations, délétions, translocations, inversions. Elles sont observées dans plus de 50% de spécimens médullaires. Ces anomalies récurrentes définissent souvent les hémopathies malignes et déterminent le pronostic clinique (10-14). C'est le cas de la leucémie myéloïde chronique (LMC), qui est associée à la translocation t(9.17)(q34; q11) appelée chromosome Philadelphie. Cette aberration est retrouvée dans 90-95% des patients et habituellement conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL (15). Les variations chromosomiques structurelles récurrentes sont bien établies comme des marqueurs diagnostiques et pronostiques, ce qui suggère que les anomalies génétiques acquises, ont un rôle essentiel dans la pathogénie des LAM. Les patients avec un profil cytogénétique associée à un risque favorable, par exemple, ceux avec la fusion PML- RARA ont des résultats qui sont relativement bon avec les schémas de consolidation à base de chimiothérapie, alors que les patients avec un profil de risque défavorable bénéficieront de la transplantation allogénique pour améliorer leur pronostic (16).

Ainsi la LAM3 associée à la t(15,17)(q24; q21) avec comme conséquence la formation d'une protéine de fusion PML/RAR α (promyélocyte leucémique/récepteur α de l'acide rétinoïque). C'est cette protéine qui est la cible de l'acide tout trans rétinoïque (ATRA). Ces anomalies chromosomiques sont étudiées par les techniques de cytogénétique conventionnelle

(caryotype) et/ou de cytogénétique moléculaire (FISH: Fluorescent in situ hybridization) (14).

3.2 Epidémiologie des hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont une prolifération anormale et anarchique des cellules hématopoïétiques immatures ou matures de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes (3,7,17). Plusieurs systèmes de classification ont été développés au cours des dernières années pour subdiviser les hémopathies malignes (3).

Ces classifications ont été mises à jour depuis le début des années 1970. La classification OMS 2001, la première du consensus mondial sur les tumeurs hématologiques a été fondée sur base des données cliniques, morphologiques, biologiques, immunophénotypiques et sur les caractéristiques génétiques (18-21).

Il existe deux grands groupes d'hémopathies malignes selon leur lignée cellulaire: Myéloïdes et lymphoïdes (22). Les néoplasmes lymphoïdes sont un groupe très varié composés des sous-groupes communs suivants: Les lymphomes non hodgkiniens (LNH), le lymphome hodgkinien (LH), le myélome multiple (MM), la leucémie aigue lymphoblastique (LAL), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la maladie de Waldenström (MW). Les néoplasmes myéloïdes sont représentés principalement par les néoplasmes myéloprolifératifs (NMP), les syndromes myélodysplasiques (MDS) et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) (3,22).

3.2.1 Epidémiologie des hémopathies malignes dans le monde

Les hémopathies malignes constituent un problème de santé publique à travers le monde (17,23). D'après les estimations de 2012, elles ont représentées environ 6,5 % de tous les cancers (3). Prises individuellement, dans la même année, les lymphomes non hodgkiniens (LNH) ont représenté 2,7% de tous les cancers et 2,4% de tous les décès par cancer; les leucémies 2,5% de tous les cancers et 3,2 % de tous les décès par cancer. Le myélome multiple (MM) 0,8% de tous les cancers et 0,1 % de de décès par cancer, tandis que le lymphome de Hodgkin a représenté 0,5% de tous les cancers et 0,5% des décès par cancer (2). L'incidence des hémopathies malignes varie d'un pays à l'autre. Cette variation est fonction de la situation géographique, de l'âge et de l'origine ethnique, ce qui suggère l'implication de différents facteurs étiologiques dans l'éclosion de ces maladies (3).

Le taux d'incidence des cancers semble augmenter en Europe, et aux USA, tandis que leur estimation en Afrique est en nette augmentation (7).

En 2012, 35000 nouveaux cas d'hémopathies malignes ont été diagnostiqués en France, représentant 1/10 de tous les

nouveaux cas de cancers et un taux d'incidence standardisée inférieur à 6%. Parmi ces nouveaux cas, 2/3 étaient représentés par les hémopathies lymphoïdes (8).

Aux États-Unis comparé à 2011, où l'incidence des tumeurs malignes hématologiques constituait 9% de toutes les tumeurs malignes nouvellement diagnostiquées, on estime qu'en 2016 les nouveaux cas de leucémie, de lymphome et de myélome devraient représenter 10,2 % des 1, 685,210 nouveaux cas de cancer diagnostiqués. Sur base du total de décès estimé à 595,690 les hémopathies malignes devraient représenter 9,8 % des décès dus au cancer en 2016, (24).

En ne considérant que les leucémies, le taux de survie globale relative à cinq ans a plus que quadruplé depuis 1960. Le taux de survie relative à 5 ans qui était de 14% de 1960 à 1963, dans la population blanche, est passé à 34,1% de 1975 à 1977 pour atteindre 61,7% de 2005 à 2011. Avec 63,2% pour LMC, 84,8% pour LLC, 26 % au total pour LAM dont 66,5 % pour les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, 70,1 % pour LAL dont 91,2 % pour les enfants et les adolescents de moins de 15 ans, et 92,9% pour les enfants de moins de 5 ans. On estime qu'en 2016 24400 personnes mourront de leucémie (24).

Bien que l'incidence des hémopathies malignes soit en nette augmentation en Europe et aux USA et dans les autres pays développés, on assiste cependant à une nette diminution des taux de décès. (Tableau 1) (25-27). Cette situation s'explique d'une part, par l'amélioration des moyens diagnostiques et d'autre part, par la nouvelle ère des médicaments dans la prise en charge de ces pathologies (27).

3.2.2 Epidémiologie des hémopathies malignes en Afrique

Les hémopathies malignes ont longtemps été associées aux pays développés et au style de vie des occidentaux (1). Il s'avère qu'elles sont présentes aussi bien dans les pays développés que dans ceux à ressources limitées (28).

La prévalence de ces affections malignes est beaucoup plus faible comparée à celle des pays occidentaux. Cependant l'estimation de leur l'incidence semble être en nette augmentation du fait d'un meilleur dépistage et prise en charge (7). Et l'OMS prévoit que le nombre de cas de cancer liés au sang augmenterait d'environ 48 % dans les pays les

Tableau 1: Répartition des taux d'incidence et de mortalité par HM et par niveau socio-économique

	Pays développés %			
	Incidence	Mortalité	Incidence	Mortalité
LHN	102	41	46	75
Leucémie	80	51	120	100

moins développés d'ici à 2030 par rapport à 2012 (4). De tous les cancers survenus en Afrique sub-saharienne, les hémopathies malignes ont émergé comme la cause majeure de mortalité et de morbidité (2).

En 2008, elles représentaient 8,7% de l'incidence des cancers diagnostiqués et 9,9% de décès (24).

En Afrique, rares sont les données de la littérature rapportant des incidences globales des cancers. Cette difficulté concerne également les hémopathies malignes. En effet GLOBOCAN (25) qui sert de norme de référence pour la charge de cancer dans le monde souffre de plusieurs limitations dans ses estimations par rapport à l'Afrique en général et l'Afrique sub-saharienne en particulier. En 2006, seuls 11% de l'Afrique étaient couverts par les registres du cancer et dans la plus récente monographie du cancer des 5 continents, seules les données de 2 petites régions de l'Afrique sub-Saharienne y étaient incluses (Ouganda et Zimbabwe). Pour finir, les statistiques de mortalité sont également limitées avec seulement les données des pays comme les Seychelles, l'Ile Maurice et l'Afrique du Sud (26). Cependant, quelques données éparses sur les incidences des hémopathies malignes existent à travers les différentes régions d'Afrique (29-34).

Les données hospitalières donnent également des renseignements sur les hémopathies malignes. En Tunisie, Braham et al ont rapporté 193 cas de leucémies aiguës (35). Et d'après une étude réalisée sur les cancers en général au Niger, les leucémies représentent la première forme de tumeurs malignes devant le cancer du foie et celui du col de l'utérus (36).

L'Afrique souffre de manque de mécanisme de diagnostic et de traitement pour pallier aux hémopathies malignes (7). En effet, si pour d'autres maladies prioritaires qui ont un impact sur les pays en développement, le monde a établi des objectifs concrets et qui en outre ont été utilisés pour stimuler le progrès (cas du VIH avec la déclaration de la politique d'engagement, OMD 6), pour le cancer cela n'a pas été le cas. Depuis de nombreuses années, le cancer a été largement négligé dans les engagements internationaux pour la santé et le développement. Aucun Objectif du Millénaire pour le Développement ne porte actuellement sur le nombre croissant de cancer et d'autres maladies chroniques dans les pays en développement (2). Et, bien que la Déclaration Mondiale sur le cancer du 14 juillet 2010 reflète une certaine reconnaissance de la nécessité de répondre à la menace du cancer dans les pays en développement, elle a simplement proposé l'accessibilité à un traitement anticancéreux approprié pour tous les patients d'ici à l'an 2020 (2).

Mais malgré tous ces obstacles, les hémopathies malignes peuvent être efficacement traitées et guéries dans des contextes de ressources limitées (31).

3.2.3 Epidémiologie des hémopathies malignes en République Démocratique du Congo (RDC)

Très peu de données sur l'incidence et la mortalité des hémopathies malignes sont disponibles en RDC et cela suite au manque de registre national sur le cancer en général et les hémopathies malignes en particulier (37). Les quelques études qui se sont penchées sur les hémopathies malignes, ont soit plus porté sur les tumeurs solides d'origine hématologique, soit n'ont donné que les fréquences des différents sous-types des hémopathies malignes (37-42). Néanmoins l'étude de Mashinda et al en 2012 a classé les cancers d'origine hématologique en première position chez l'homme et deuxième position chez la femme parmi tous les cancers diagnostiqués dans deux institutions de la ville province de Kinshasa (37).

En RDC, les moyens diagnostiques des hémopathies malignes sont limités et rudimentaires et comme dans les autres pays d'Afrique, le cancer ne constitue pas une priorité. Cette situation ne favorise pas la prise en charge efficiente de ces pathologies, et pourrait être à la base des taux élevés de décès sans précédents observés dans les différentes institutions de la Capitale. La formation lacunaire des médecins biologistes et des techniciens de laboratoire, associée au manque de biologistes dans les laboratoires des hôpitaux publics et privés sont autant d'autres situations qui expliquent le manque des données fiables sur les hémopathies malignes.

3.3 Physiopathologie des hémopathies malignes

3.3.1 Origine de la cellule souche cancéreuse

L'homéostasie hématopoïétique est maintenue pendant toute la durée de vie d'un individu grâce à l'auto-renouvellement, caractéristique importante de la CSH (43). Outre l'auto-renouvellement, la CSH est également caractérisée par la différenciation ainsi que la capacité de donner naissance à d'autres cellules avec des caractéristiques plus différenciées (44). Ainsi, le nombre de cellules produites doit être contrôlé pour assurer le maintien du tissu hématopoïétique. Ce maintien est régulé par la balance entre l'autorenouvellement et la différenciation, la division cellulaire symétrique et la division cellulaire asymétrique, la survie et l'apoptose (44-46). A côté de ces facteurs, d'autres également interviennent pour maintenir la taille du pool hématopoïétique. Il s'agit des régulateurs cellulaires intrinsèques et extrinsèques, y compris des facteurs de transcription, des transducteurs de signaux, les régulateurs épigénétiques et des protéines anti-apoptotiques impliqués dans le maintien des SCH et la décision du sort des cellule (44).

3.3.2 Etapes de la CSH, microenvironnement, progéniteurs, apoptose, mutations et CSL

Chez l'adulte, la CSH réside dans la moelle osseuse dans un micro-environnement appelé niche (47,48). Cet

environnement est fait de cellules stromales (fibroblastes, cellules dendritiques, cellules épithéliales, cellules endothéliales, des macrophages) qui ensemble participent au développement des cellules hématopoïétiques (44).

Au niveau de la niche, la majorité des cellules CSH sont quiescentes c.-à-d., elles sont au stade G0 de la division cellulaire tout en conservant leur capacité d'auto-renouvellement et elles sont capables de reprendre leur division en réponse aux demandes de nouvelles cellules sanguines de tout type (44).

La CSH peut être divisée en deux sous ensemble (Figure 2): La CSH à long terme (LT-HSC), capable d'auto-renouvellement indéfini, et la CSH à court terme (ST-HSC) avec la capacité d'auto-renouvellement pour un intervalle défini (45). De là, les CSH donnent lieu à des progéniteurs sans capacité d'auto-renouvellement, qui à leur tour donneront lieu à des descendants qui sont plus restreint dans leur potentiel de différenciation, et enfin à des cellules fonctionnellement matures (45).

Les progéniteurs lymphoïdes et myéloïdes, peuvent donner naissance à des cellules dendritiques, ce qui suggère l'existence de voies d'engagement alternatives aux voies de développement mutuellement exclusifs pour les lignées myéloïdes et lymphoïdes (44,48).

Tout défaut d'auto-renouvellement et de différenciation conduit à l'insuffisance et au développement de tumeurs malignes hématopoïétiques (44).

La notion de la cellule souche cancéreuse a été mieux élucidée avec le système hématopoïétique qui est l'un des meilleurs tissus pour étudier la notion de cancer ou de cellule souche leucémique (CSL) (44-45).

Ce concept est basé sur le fait que les tumeurs d'un tissu spécifique semblent souvent récapituler l'hétérogénéité cellulaire trouvée dans les tissus d'origine. Par conséquent ce sont les cellules souches de la tumeur qui donnent lieu à des types cellulaires variés (43-47). La situation est la même pour les tumeurs malignes hématopoïétiques qui paraissent donc être des cellules fonctionnellement hétérogènes dont seul un sous-ensemble est responsable de l'entretien de la tumeur (44). Tout comme les cellules souches des tissus normaux, les cellules malignes hématopoïétiques sont caractérisées par l'auto-renouvellement, une survie prolongée, et la capacité de donner naissance à des cellules avec des caractéristiques plus différenciées d'où la qualification de LSC (43). Cependant, l'auto-renouvellement y compris la survie et la croissance de la tumeur, le maintien d'un phénotype indifférencié dépendent essentiellement du facteur induit par l'hypoxie (HIF-1). En effet, le HIF-1, peut déclencher l'apoptose en induisant des concentrations

élevées de protéines pro-apoptotiques, tels que BNIP3, et peut causer la stabilisation de p53 (43-45).

LSC peut également être un progéniteur restreint ou même une cellule adulte différenciée, qui pour devenir tumorigène doit réacquérir la capacité d'auto-renouvellement et accumuler des mutations supplémentaires (44). La Figure 3 décrit l'origine de la cellule leucémique à travers les progéniteurs jusqu'à des cellules matures.

Les cellules souches leucémiques (CSL), qui sont considérés comme originaires de cellules souches ou des cellules progénitrices hématopoïétiques, non seulement d'adoptent le mécanisme de régulation opérant dans les CSH normales, mais établissent leurs propres mécanismes comme l'apoptose et la sénescence (45). Dans ce cadre, les protéines P16-Rb et p53, jouent un rôle crucial dans le déclenchement du vieillissement induit par des oncogènes, ce qui est d'une importante capitale pour éliminer des cellules en transformation qui peuvent éventuellement se développer en CSL (44).

Comme la CSH et la CSL partagent toutes les deux, la capacité d'auto-renouvellement ainsi que diverses voies de développement, il a été émis l'hypothèse que la CSL et la CSH sont devenues leucémiques à la suite de l'accumulation des mutations (48).

Les récentes études suggèrent que la CSH réside dans une population de cellules qui sont CD34⁺/CD38⁻. Ces cellules contiennent des populations qui sont engagées dans des lignées myéloïdes spécifiques. En plus on a démontré la présence du phénotype CD34⁺/CD38⁻ sur les cellules de LAM. Cette constatation a poussé les auteurs à dire que pour la plupart des sous-types de LAM, la CSH tout comme les progéniteurs engagés peuvent être la cible de la transformation leucémique (43). La Figure 4 schématise l'innovation de la progression de la CSH à la leucémie selon la voie classique et la voie récente des cellules progénitrices.

3.3.3 Origine de la cellule souche lymphoïde

La progression vers les différentes étapes de différenciation fait perdre à la plupart des tissus leur capacité

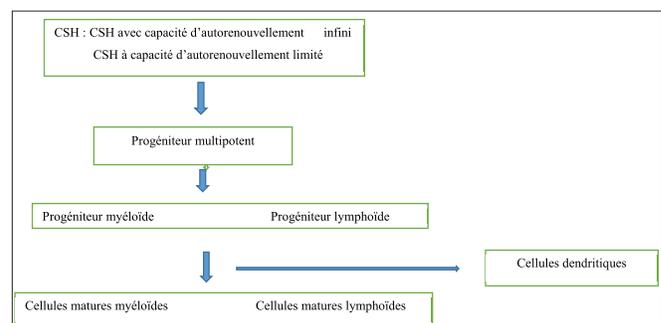


Figure 2: Différentes étapes de l'hématopoïèse

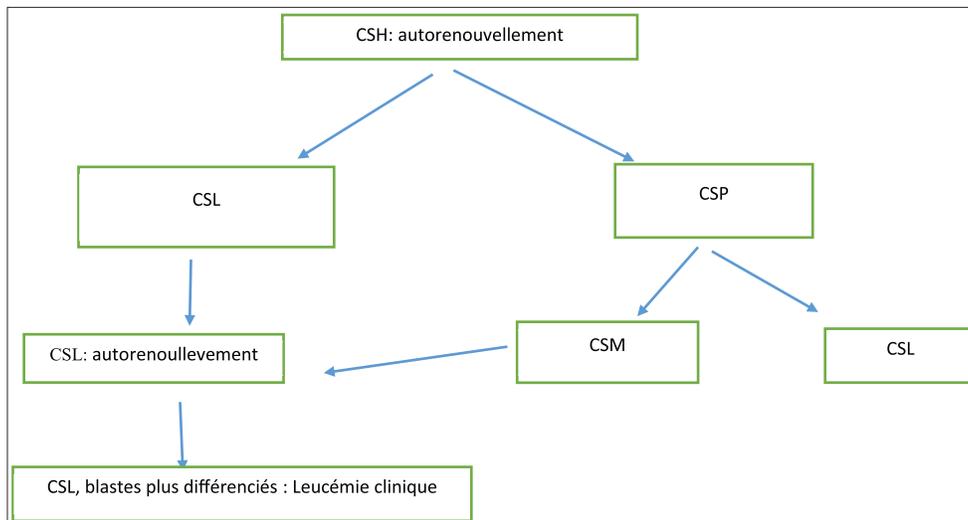


Figure 3: Dérèglement de l'hématopoïèse

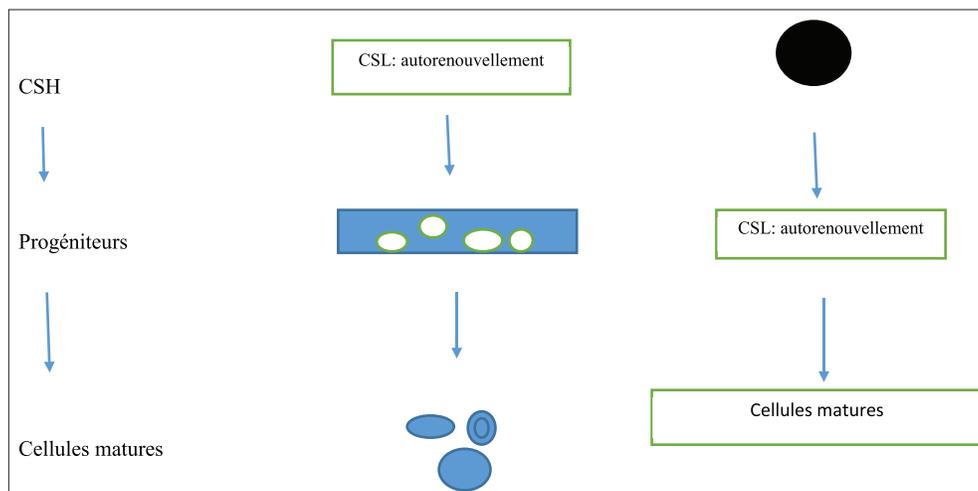


Figure 4: Origine de la cellule souche leucémique

CSL: Cellule souche leucémique; CSH: Cellule souche hématopoïétique; CSL: Cellule souche lymphoïde; CSM: Cellule souche myéloïde; CSP: Cellule souche pluripotente

d'auto-renouvellement. Cependant, dans le système lymphoïde, la capacité d'auto-renouvellement est conservée jusqu'au stade de lymphocyte mémoire afin de préserver (à vie) la mémoire immunitaire (43).

L' hypermutation sert de marqueur d'identification de stade d'apparition des affections malignes des cellules B. En général, la présence d'hypermutation somatique permet de savoir si la cellule provient du centre germinal ou post germinal des cellules B. Dans les tumeurs malignes lymphoïdes, les cellules leucémiques ou lymphomateuses ont généralement une immunoglobuline monoclonale ou le gène de réarrangement des récepteurs des cellules T, ce qui suggère que les cellules souches lymphoïdes malignes surviennent après que les cellules se soient engagées dans la lignée lymphoïde (43,44).

3.3.4 Mécanismes et cofacteurs dans les hémopathies malignes

Au cours des dernières décennies, beaucoup de progrès ont été réalisés dans la compréhension des origines et des mécanismes de développement du cancer. Il est maintenant admis que le cancer peut avoir une origine génétique et environnementale. La composante génétique est bien illustrée par le caractère héréditaire de certaines formes de cancer et dans certains cas, par l'identification des gènes responsables (49). De plus en plus, les études dans la littérature mettent en évidence le rôle du stress oxydatif dans le développement des hémopathies malignes (50-52). Certaines de ces maladies sont causées par des translocations chromosomiques (9,14). Cependant, seule une petite proportion des cancers du sang ont une cause liée à des facteurs environnementaux (52).

3.4 Le stress oxydant, toxicité métallique, l'environnement et hémopathies malignes

3.4.1 Le stress oxydant endogène

Le rôle du stress oxydatif dans les cancers a été suffisamment étudié dans la littérature (53,54). Le stress oxydatif est la balance entre des radicaux libres et des métabolites réactifs (ROS/espèces réactives de l'oxygène) et leur élimination par des mécanismes protecteurs tels que les antioxydants. La majorité des ROS (ERO) sont générées dans la cellule par la chaîne respiratoire mitochondriale. D'autres ROS proviennent de NADPH présente dans les macrophages et les neutrophiles comme mécanisme de protection contre l'infection. Pendant les réactions métaboliques endogènes, les cellules aérobies produisent des ROS telles que l'anion superoxyde (O_2^-), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle (OH^\bullet) et les peroxydes organiques comme produits normaux de la réduction biologique de la molécule d' O_2 (54).

3.4.2 Le stress oxydant exogène

Les sources exogènes du stress oxydatif sont représentées par des facteurs tels que: La fumée du tabac, les rayons UV, les médicaments. A côté, les métaux comme le cuivre, le cobalt, le vanadium, le nickel et le fer sont connus pour produire des radicaux libres et causer des dégâts cellulaires (54,55).

In vitro ou dans un noyau isolé, le chrome ne peut réagir avec l'ADN. Cependant une fois à l'intérieur de la cellule, il est capable de causer plusieurs lésions de l'ADN. La formation d'un complexe entre le chrome (Cr) et le glutathion est suivi par la réduction lente du VI en chrome V. Une fois formé, le chrome V peut réagir via la réaction de Fenton avec l' H_2O_2 en formant le radical hydroxyle (OH^\bullet) capable de causer des dommages de l'ADN. En plus, de ses effets sur la cellule, le radical GS^\bullet peut réagir avec d'autres molécules dérivées des thiols dans les tissus oxygénés pour produire le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) qui à son tour va réduire le chrome VI en chrome V. Le chrome V peut aussi être réduit par des réducteurs cellulaires (NADP(H), les sels d'acides ascorbique, le fructose, la cystéine, le ribose en chrome IV qui pourra alors participer à la réaction de Fenton pour générer le radical superoxyde (55).

Sous les conditions d'hypoxie, la chaîne respiratoire mitochondriale produit également l'oxyde nitrique (NO) qui peut générer les espèces réactives de l'azote (ERN/RNS), qui plus tard vont engendrer d'autres espèces réactives (malonaldéhyde, 4-hydroxynonanal) en induisant la peroxydation des lipides. Les protéines et les lipides sont également les cibles importantes des attaques des oxydants, et la modification de ces molécules augmente le risque de la mutagenèse (54).

3.4.3 Mécanismes d'action des radicaux libres de l'oxygène dans l'oncogénèse

Les radicaux libres d'oxygène généralement sont reconnus avoir deux faces (54). D'une part, elles agissent dans les cellules comme des seconds messagers dans les cascades de signalisation intracellulaire qui induisent et maintiennent le phénotype oncogénique des cellules cancéreuses, d'autre part, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent également induire le vieillissement cellulaire et l'apoptose et donc fonctionnent comme des espèces anti-tumorigènes. Le stress oxydatif peut activer plusieurs facteurs de transcription: $NF\kappa B$, AP-1, p53, HIF-1 α , PPAR- γ , β -catenin/Wnt et Nrfe. L'activation de ces facteurs peut conduire à l'expression de plus de 500 gènes différents dont ceux des chimiokines, des molécules de régulation du cycle cellulaire et les molécules de l'inflammation (56).

Des preuves expérimentales et cliniques évidentes indiquent que les ROS peuvent favoriser de nombreux aspects dans l'apparition et la progression tumorale vers un phénotype malin (57). De manière générale, l'activité des oxydants sur les tumeurs dépend de: 1° leur potentiel mutagène, facteur obligatoire à l'initiation de la tumeur 2° leurs effets sur les voies de signalisation intracellulaire qui contrôlent la prolifération et la survie cellulaire 3° leur impact sur la motilité et l'invasion cellulaire 4° leur rôle reconnu dans la réactivité du stroma. Ce dernier rôle est fondamental pour le développement et la dissémination du cancer (l'inflammation, la réparation cellulaire, l'angiogénèse de novo) (45,57).

Contrairement aux cellules normales (56,57), où le stress oxydatif déréglementé entraîne l'activation des voies de la mort, les cellules malignes exploitent le milieu oxydatif à leur avantage. Les cellules cancéreuses sont situées dans un micro-environnement complexe qui combiné aux composants du stroma, incitent le stress oxydatif à promouvoir la progression des cancers.

La mutation de l'ADN est une étape critique dans la carcinogénèse et des taux très élevés des lésions de l'ADN ont été observé dans des cancers impliquant fortement de tels dommages dans leur étiologie.

L'exemple on est donné par les mutations des enzymes métaboliques IDH1/2 (isocitrate déshydrogénase) observées chez les patients atteints de LAM peuvent résulter en l'augmentation des ROS et de l'HIF-1. Les mutations détériorent l'activité enzymatique normale de IDH1/2 qui est de créer NAD(P)H et l' α -cetoglutamate, et augmente la production de l'oncométabolite la 2-hydroxyglutarate qui est connu augmenter la concentration des ROS. De même les chélateurs du fer induisent également la génération des ROS et la différenciation des cellules leucémiques (58,59).

3.4.4 Techniques et biomarqueurs pour évaluer le stress oxydatif

Il existe un très grand nombre de marqueurs et de techniques pour évaluer le stress oxydatif. Le moyen le plus simple est de suivre les conséquences des lésions biochimiques découlant de ce déséquilibre. La mesure directe des radicaux libres est possible par résonance para-électronique ou chimioluminescence, mais ces techniques sont difficilement applicables en biologie clinique. On peut piéger les radicaux libres par des tests dynamiques utilisant le salicylate et mesurant ses dérivés d'hydroxylation. Les lésions dues aux radicaux libres sont surtout appréciées en examinant les produits de l'oxydation des lipides: Le test le plus pratiqué, bien que controversé, reste la mesure du malondaldéhyde après réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBARs ou MDA).

Le stress oxydant se traduit aussi par une modification des concentrations en antioxydants (glutathion, ascorbate, tocophérol), mais surtout du rapport entre forme réduite et oxydée de ces composés.

On peut également apprécier le stress oxydatif par l'évaluation des dérivés d'oxydation de l'ADN (glycol de thymine, 8-hydroxyguanine, 8-hydroxyméthyl-uracil) ou encore en dosant les dérivés de l'oxydation des protéines, dans ce cas, on mesure les aldéhydes formés sur les protéines par la réaction avec le DNPH. Cependant, toutes ces méthodes souffrent du manque de standardisation et d'optimisation (60-62).

À côté de ces marqueurs, il en existe d'autres plus simples et facilement accessibles dans le contexte des pays à ressources limitées et de la RDC, capables d'évaluer le stress oxydatif. C'est par exemple, l'albumine, la bilirubine, la γ GT, et l'acide urique (63,64). L'acide urique quant à lui, peut dans certaines conditions se comporter comme un pro-oxydant en formant des radicaux libres avec d'autres oxydants (65,66).

3.5 Virus, bactérie et hémopathies malignes

Parmi les microbes, le virus de l'hépatite C, le virus d'Epstein-Barr, le virus T lymphotrope humain type 1 T (HTLV-1), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et l'*Helicobacter pylori* sont liés à une incidence plus élevée de lymphome (50).

3.6 Radiation ionisante, installation nucléaire, benzène, cigarettes

Le seul cancer du sang pour lequel il existe des preuves scientifiques convaincantes d'une cause environnementale évitable est la LAM ainsi que la myélodysplasie qui lui est étroitement liée. Ce sous-type des leucémies peut être le résultat de longue date de prise de cigarettes ou d'une exposition prolongée au benzène (49-52). Katel Bollaerts et al en Belgique dans une étude menée auprès des enfants

âgés de 0-14 ans et vivant près d'un central nucléaire, ont observé une augmentation de cas de leucémie aiguë (67). De même en Allemagne, Kaatsch et al en 2008 ont montré l'augmentation de l'incidence des leucémies parmi les enfants vivant à environ 5 km d'une installation d'énergie nucléaire (68). Les irradiations par les rayons UV, rayons X et gamma génèrent des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote comme les produits des réactions catalysées par les métaux et par conséquent peuvent être à l'origine des hémopathies malignes (54). Il est décrit dans la littérature des cas d'hémopathies malignes secondaires à la radiothérapie (69).

3.7 Pollution et hémopathies malignes

Des études montrent que les niveaux d'exposition à la pollution de l'air ont considérablement augmenté dans certaines régions du monde, principalement dans les pays d'industrialisation rapide avec de grandes populations (67).

D'après le Programme des Nations Unies pour l'environnement, la pollution de l'air est responsable chaque année d'environ 600.000 décès à travers le continent africain. Des 23 % de décès globaux liés aux facteurs environnementaux, l'OMS estime que la pollution de l'air est responsable de 7 millions de décès chaque année (70).

Plusieurs auteurs ont étudié la relation entre la pollution de l'air et l'incidence des cancers en général et les hémopathies malignes en particuliers (71-73). Certaines de ces études entre elles ont mis en évidence une étroite relation entre la pollution de l'air et hémopathie maligne (72-74).

La Ville de Kinshasa, capitale de la RDC, est en passe de transition industrielle avec toutes les conséquences inhérentes à cette situation. En effet, la ville de Kinshasa est caractérisée par le nombre de plus en plus croissant d'usines et de véhicules, surtout de véhicules d'occasion qui ne remplissent pas toutes les conditions pour leur mise en circulation. Ces deux situations, combinées aux conditions climatiques propres aux pays tropicaux sont d'autant de facteurs idéals pour la contamination de l'air atmosphérique et à l'éclosion des maladies jusque-là moins fréquentes à Kinshasa.

Des études menées à Kinshasa ont révélé la présence de traces de métaux dans la population (79-83,75-79). Elongi et al en évaluant la concentration urinaire des métaux toxiques chez les gestantes pré-éclamptiques et éclamptiques ont noté la présence de fortes concentrations de 13 métaux toxiques dont l'Al, le Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Sn, Sb, Ba, U. Tous ces métaux étant susceptibles induire le stress oxydatif (82=78). Ces trouvailles montrent à suffisance que le stress oxydatif peut être à l'origine de plusieurs pathologies dont les hémopathies malignes (56,80,81).

3.8 Diagnostic des HM

3.8.1 Méthodes classiques (conventionnelles) du diagnostic des HM

L'approche diagnostique des HM en accord avec le système de classification l'OMS 2008 préconise de considérer les informations cliniques, morphologiques, moléculaire, cytogénétique et aussi histologiques dans la prise en charge diagnostique (82-85).

Malgré ses limites, l'étude morphologique après coloration des frottis de sang périphérique et de la moelle par la méthode de May-Grunwald-Giemsa couplée à l'hémogramme, garde une place prépondérante dans le diagnostic des hémopathies malignes dans les pays à faible revenu où les techniques d'immunophénotypage, de cytogénétique et de biologie moléculaire ne sont pas toujours de mise (33,86). Dans ces conditions, la cytochimie peut être utilisée pour exclure la leucémie aiguë myéloïde. Et souvent, elle est le seul moyen pour poser le diagnostic de LAL dans les pays à ressources limitées (82).

Dans certaines situations (Certains syndromes myéloprolifératifs, myélome multiple), le recours à la biopsie médullaire est nécessaire pour affiner le diagnostic (82,87).

3.8.2 Méthodes modernes et innovatrices de diagnostic des HM

Les méthodes modernes du diagnostic des HM recours à la cytométrie en flux (CMF) et la cytogénétique moléculaire de type hybridation in situ fluorescente ou FISH (fluorescence in situ hybridization).

La CFM est indispensable pour un diagnostic précis et pour éviter les risques liés au traitement que peut entraîner l'étude morphologique des cellules. Elle permet la caractérisation individuelle de la particule (cellule) dans une suspension, tenant compte des informations telles que la taille, la forme et la complexité, à l'aide d'un composé fluorescent. Par contre, c'est une méthode qui reste onéreuse pour les pays à ressources limitées où les mutuelles de santé ne sont encore bien organisées (12,13,88).

La découverte quasi continue de nouveaux paramètres pronostiques conduit à utiliser un panel de techniques moléculaires de plus en plus étendu et sophistiqué. La technique moléculaire la plus simple est sans contexte la FISH. Elle repose sur l'hybridation de sondes spécifiques marquées par un fluorochrome sur des prélèvements cellulaires de natures variables (culots de cytogénétique, frottis sanguin ou médullaire, cellules congelées, prélèvements d'anatomie pathologique) (14,88,89).

Son principe repose sur la dénaturation de l'ADN du patient qui est ensuite co-hybridé avec une sonde complémentaire

marquée par un fluorochrome, générant un signal qui à la fin sera visualisé par un microscope à fluorescence. La FISH interphasique particulièrement permet de s'affranchir de la culture cellulaire d'application difficile dans notre contexte. Elle concourt à la prise en charge du diagnostic, et permet d'évaluer le pronostic des patients atteints d'HM. De ce fait, elle peut être facilement transposable dans notre milieu et de là être la méthode de choix pour faire un diagnostic cytogénétique (14,89). Les avantages et les désavantages de toutes ces méthodes sont bien connus (12,88,89).

3.9 Thérapeutiques et perspectives du coût efficacité des hémopathies malignes

3.9.1 Thérapeutiques des HM

Les hémopathies malignes sont des maladies graves qui touchent de nombreux individus à travers le monde. Elles marquent l'entrée dans un lourd et long processus de soins. Le continent Africain n'est pas épargné (90).

La majorité des pays en voie de développement est confrontée à de nombreux défis notamment le dépistage et le diagnostic des cancers à travers des programmes initiés par les différents états. Les hémopathies malignes dans ces pays et particulièrement en RDC constituent un des cancers majeurs auxquels ils doivent faire face en termes de diagnostic et de prise en charge (50).

La prise en charge des Objectifs du Millénaire pour le Développement notamment les 4, 5 et 6 focalisent la majorité des ressources au dépend des cancers dans nos contrées. Tout ceci montre la difficulté que doivent surmonter ces pays pour manager les hémopathies malignes qui ne constituent pas en termes de santé publique, une priorité (6).

En plus, en dépit de leur impact croissant, les mécanismes de diagnostic, de traitement, ajouté un personnel qualifié pour pallier ces conditions en Afrique sub-saharienne sont insuffisants (2). Toutes ces conditions font que les hémopathies malignes sont un problème de santé publique à la fois par leurs dimensions épidémiologique, diagnostique que par les énormes difficultés inhérentes à leur prise en charge tant au niveau financier pour le patient que technique pour le professionnel de santé (33). Malgré de nombreux obstacles, les hémopathies malignes peuvent être efficacement traitées et guéries dans les milieux aux ressources limitées (31).

La stratégie rationnelle serait la prévention et la prise en charge précoce; cette dernière demande un diagnostic le plus précis possible qui permette d'émettre un pronostic et d'indiquer un traitement adéquat (1). Jusqu'il y a peu, le diagnostic des leucémies était basé sur la seule morphologie des cellules sans tenir compte des marqueurs cellulaires spécifiques à différents sous types de cette pathologie (10). Cet état de choses a conduit à des réponses thérapeutiques non efficaces et à des rechutes

fréquentes avec une forte mortalité. Aujourd'hui avec les avancées dans les techniques de caractérisation des cellules (Biologie moléculaire, immunophénotypage et cytogénétique), une nouvelle classification des hémopathies malignes a vu le jour et elle permet une meilleure indication du traitement avec comme conséquence une amélioration notable de la qualité de vie des patients (14). A côté de la chimiothérapie conventionnelle, la radiothérapie, la transplantation des cellules souches; les thérapies ciblées (les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs des mutations et des produits des gènes, les agents immunomodulateurs) ont vu le jour impactant de façon extraordinaire certaines formes d'HM. Cependant bien qu'efficaces, le coût de ces médicaments dans les pays à ressources limitées en général et en RDC en particulier constitue une barrière à leur utilisation. La solution, serait l'engagement mondial à fournir des médicaments essentiels aux pays à ressources limitées où la disponibilité de ces médicaments n'est pas toujours acquise). La prise en charge des HM dans le contexte des pays à ressources limitées doit intégrer plusieurs aspects entre autre, le développement des moyens diagnostiques adaptés au contexte, l'amélioration des soins palliatifs, l'assurance des formations continues du personnel de santé et la création des mutuelles de santé (2,27,88).

3.9.2 Perspectives du traitement bénéfique des hémopathies malignes

Pour que les patients puissent bénéficier de ces traitements, il faut mettre en évidence les aberrations chromosomiques notamment la présence du chromosome Philadelphie pour la LMC et la translocation t(15,17) pour la LAM3 ou encore d'autres anomalies chromosomiques. Pour cela les analyses moléculaires et cytogénétiques notamment le caryotype, la FISH sont les plus indiquées.

3.10 Pronostic des HM

3.10.1 HM à pronostic favorable

L'ère des thérapies ciblées a révolutionné le traitement des hémopathies malignes, améliorant la survie des malades et par la même occasion leur style de vie (91,92). Dans le champ des thérapies ciblées, la LMC a été la première maladie hématologique à bénéficier d'une thérapie ciblée impactant de façon majeure l'évolution naturelle de la maladie grâce à l'Imatinib (Glivec Novartis) inhibiteur de la tyrosine-kinase activée en conséquence de la mutation responsable de la maladie. L'imatinib possède une activité spécifique anti-tyrosine kinase. Il inhibe l'activité spontanée de la kinase BCR-ABL responsable du signal de prolifération dans la LMC (93). La LMC jusque-là constamment mortelle en l'absence d'allogreffe, est devenue une maladie chronique avec des taux de survie de plus de 90 % sous Glivec (92).

Le Glivec © est à présent la thérapie ciblée de référence dans la LMC et il est systématiquement proposé en première

intention car il est plus efficace, mieux toléré et plus aisé d'administration (voie orale) que l'interféron. Et avec la politique de la firme Novartis c'est-à-dire celle de mettre à la disposition des pays en développement les inhibitrices anti-tyrosines kinase contre la LMC, le traitement de cette pathologie s'en trouvera amélioré (92).

Ce traitement permet d'obtenir des rémissions cytogénétiques complètes dans 80 à 85 % des cas (contre 15 à 20 % pour l'interféron avec des effets secondaires importants). L'imatinib a ainsi remplacé progressivement la greffe comme traitement de première intention, les indications de greffe étant alors réservées aux patients en échec sous imatinib. Le pronostic des LAL de l'enfant s'est amélioré de façon spectaculaire durant les quatre dernières décennies. Les protocoles développés dans les années 1990 permettent d'obtenir un taux de guérison proche des 80 % (93,94,95). De plus en plus des pays expérimentent le traitement avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase (imatinib) (96-98).

3.10.2 HM à pronostic péjoratif

Le traitement des hémopathies malignes en général et des leucémies aiguës en particulier dans l'ensemble reste insatisfaisant bien qu'on assiste à une amélioration de façon hétérogène de leur pronostic. La probabilité de survie sans maladie des LAM à 5 ans est inférieure à 50% chez l'adulte jeune et à 20% chez les sujets de plus de 60 ans, soulignant donc la nécessité de nouvelles approches thérapeutiques plus spécifiques (94).

L'adaptation de nouvelles thérapies pour les patients atteints de LAM avec anomalies moléculaires et cytogénétiques spécifiques a le potentiel d'inhiber plus directement le processus de la maladie sous-jacente et associé à une toxicité moindre, ce qui est intéressant pour les patients âgés et ceux avec un faible indice de performance. Comparée aux autres sous-types de LAM, La LAM3 a un âge médian d'apparition inférieur et est largement guérissable. La LAM3 se caractérise principalement par l'anomalie chromosomique t(15,17) (93,94,99).

Cette translocation implique des points de rupture dans les récepteurs α de l'acide rétinoïque (RAR α) et les gènes promyélocyaires leucémiques (PML), conduisant à la production de la protéine de fusion aberrante - PML/RAR α , qui est en grande partie responsable du phénotype de LAM3 (94,99).

Le rôle de la translocation t(15; 17), aberration dans la LAM3 rend également cette maladie uniquement sensible à l'acide tout-trans rétinoïque (ATRA), métabolite actif de la vitamine A, puissant modulateur de la prolifération et la différenciation de nombreux tissus. La majorité des régimes d'induction se composent de ATRA combiné à l'anthracycline, avec comme résultats une rémission clinique dans environ 90 % des patients. (93,99-101).

Comparativement aux résultats obtenus dans les LAL de l'enfant (27), ceux obtenus chez l'adulte sont nettement moins bons avec de taux de guérison compris entre 30 et 40 %. Cette différence s'explique en partie par une fréquence plus élevée de formes à un risque élevé de rechute chez l'adulte (phénotype T, cytogénétique défavorable, formes hyperleucocytaires) mais également une plus grande résistance aux corticoïdes et à la chimiothérapie (93).

La présence d'un chromosome Philadelphie positif (Ph+) dans la LAL est un facteur de mauvais pronostic, et elle est une avec indication formelle d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) chez les patients éligibles à la greffe. Cependant, leur prise en charge a été révolutionnée avec le développement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et en occurrence l'imatinib. En effet des stratégies thérapeutiques qui associent une chimiothérapie conventionnelle pour les LAL et un inhibiteur de tyrosine kinase se sont développées, et aboutissent à une augmentation du taux de rémissions complètes avant allo-greffe voire même à l'obtention de réponses moléculaires majeures ou complètes (102).

4. CONCLUSIONS

Cette revue critique sur la prise en charge des HM a souligné la complexité des étiologies, des mécanismes étiopathogéniques, des méthodes conventionnelles et modernes du diagnostic et des thérapeutiques des HM. L'environnement géographique et socio-économique, influent sur l'incidence et la mortalité liée aux HM. Le diagnostic précoce et la prévention des HM sont perfectibles à la lumière du stress oxydatif, des mutations chromosomiques, et à la l'hybridation par fluorescence in situ (FISH). Les implications biocliniques et la perspective de santé publique dans le cadre de la prévention et du contrôle des HM sont nécessaires dans le cout-efficacité des thérapies conventionnelles et innovantes (chimiothérapie, thérapies ciblées) des HM.

REFERENCES

- Mohammad Borrower Hossain, Mohd S Iqbal, Mohiuddin Ahmed Khan, Mohammad Golam Rabbani, Hazera Khatun, Sirajam Munira, M Morshed Zaman Miah, Amin Lutful Kabir, Naima Islam, Tashmim Farhana Dipta, Farzana Rahman, Abdul Mottalib, Salma Afrose, Tasneem Ara, Akhil Ranjan Biswas, Mizanur Rahman, AKM Mustafa Aboding, Mahbubur Rahman, ABM Yunus, Louis W Niessen and Tanvira Afroze Sultana Diagnosed hematological malignancies in Bangladesh - A retrospective analysis of over 5000 cases from 10 specialized hospitals BMC Cancer 2014, 14:438
- Satish Gopal, William A. Wood, Stephanie J. Lee, Thomas C. Shea, Kikkeri N. Naresh, Peter N. Kazembe, Corey Casper, Peter B. Hesseling, and Ronald T. Mitsuyasu Meeting the challenge of hematologic malignancies in sub-Saharan Africa. BLOOD, 31 May 2012 Volume 119, Number 22
- Mounia Elidrissi Errahhali, Manal Elidrissi Errahhali, Redouane Boulouiz, Meryem Ourzame and Mohammed Bellaoui Distribution and features of hematological malignancies in Eastern Morocco: A retrospective multicenter study over 5 years BMC Cancer 2016, 16:159
- Rapport biennal/recherche sur le cancer/OMS 2012-2013 Section données des cancers. Centre International de Recherche sur le Cancer/ OMS 2012--2013
- Mario Raviglione, Georgia Sulis. Infectious Disease Reports; 8:6570
- Objectif du millénaire pour le développement. Rapport 2015
- Weldetsadik AT. Clinical characteristics of patients with hematological malignancies at Gondar university hospital, North West Ethiopia Ethiop Med J. 2013; 51(1):25-31
- Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remonter L, Troussard X, Bossard N, Monnereau A, French network of cancers registries (Francim) Rev Epidemiologic Sante Publique 2016; 64(2): 103-12
- Meghan E. Mitchell, Kimberly Lowe and Jon Fryzek Application to global B-cell malignancies ISRN Oncology Volume 2012 (2012), Article ID 129713, 9 pages <http://dx.doi.org/10.5402/2012/129713>
- Barbara J. Bain, Leukemia Diagnosis A Guide to the FAB Classification 1990
- Charles G. Mulligan & al., Deletion of IKZF 1 and Prognosis in Acute lymphoblastic Leukemia, The new England Journal of medicine, 2009; 10, 1-11.
- Bernadette F. Rodak, George A. Fristma, Kathryn Doug, hematology: Clinical Principles and applications, Sanders, Elsevier, 2007.
- Nancy Boeckx, Molecular and flow cytometric diagnostics for evaluation of therapy efficacy in Myeloid Leukemia, Thesis, Amsterdam, 2006
- Hervé Avet-Loiseau, Place de la biologie moléculaire dans la stratégie diagnostique des hémopathies malignes, Spectra Biologie n° 162, 82-87, Novembre 2007
- S. Kasakyan, G. Tachdjian, E. Movsessyan, et al Application of FISH technique for cytogenetic analysis in chronic myeloid leukemia patients. Experimental Oncology 2003; 25: 74-76.
- Robert J., Arceci and Donald Small. Targeted Therapeutic approaches for AML Blood, Mai 2012, Vol. 119, page 59-63
- D. Sawadogo, Q.V.D.P. Yapo, M. Sangaré, A. Tolo, M. YAYO-Ayé Caractéristiques des patients atteints d'hémopathies malignes à Abidjan au cours de la décennie 1995-2004 J. Afr. Cancer 2009, 1:4-10
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasms Blood 2002; 100; 100(è):2292-302
- Swerdlow S, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pikri S, Stein H et al: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues France: IARC Press; 2008
- Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, Pileri SA WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues in 2008: An overview Pathologica, 2010;102(3):83-7
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW Pathology and genetic of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues, World Organisation Classification of tumours Lyon, France: IARC Press 2001
- Fiona E. Craig and Kenneth A. Fond Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; 111, 8: 3941-3967
- Flowers CR, Glover R, Lonial S, Brawley OW. Racial differences in the incidence and outcome for patient with hematological malignancies Curr Publ Cancer 2007; 31(3): 182-201
- Facts 2015-2016 The incidence, prevalence and mortality data in Facts 2015-2016 Cancers Facts and Figures 2016 Atlanta, GA
- Ferlay J., Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Ribelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F Cancer Incidence and mortality worldwide/sources and major patterns in GLOBOCAN 2012 Int J Cancer, 2015 Mar 1;136(5)E359-86
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 Int J Cancer, 2010 Dec 15; 127(12):2893-917
- Makani j, Roberts DJ Hematology in Africa Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30(2): 457-75
- Bekadja MA, Hamladji RM, Belhani M, Ardjoun FZ, Abad MT, Touhami H, Ait-Ali H, Zouaoui Z, Sidimansour N, Hamdi S,

- Grifi F, Mesli N, Saidi M, Mehalhal N, Bachiri A, Bouhass R, Said YM. A Population-Based Study of the Epidemiology and Clinical Features of Adults With Acute Myeloid Leukemia in Algeria: Report on Behalf of the Algerian Acute Leukemia Study Group Median N Hematol Oncol Stem Cell Ther 2011;4(4):161-6
29. Schonfeld SJ, Erdmann F, Wiggill T, Singh E, Kellett P, and Babb C, Schüz J. Hematologic malignancies in South Africa-2006: Analysis of data reported to the National Cancer Registry. *Cancer Med* 2016; 5(4):728-38
 30. Intisar E, Saeed, Hsin-Yi Weng, Kamal H. Mohamed et Sulma I. Mohammed Cancer incidence in Karthoum, Sudan: first results from the Cancer Registry, 2009-2010
 31. H. Nafil, I. Tazi, S. Fiez, N. Benchemsi Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca *J. Afr Cancer* 2012 4: 79-83 (14)
 32. D A Diallo, L. S Sissoko, Y Sissoko, Y Diallo, M Baby, J Mouhaha, C T Diop, M Dembélé, A T Sidibé, V NDjinga NDjinga, G M Salissou, M S Dicko, H A Traoré. Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali, *Mali Médical* 2005 T XX N° 4
 33. Téa Diagnekpo, Yao Toutoupo, Abissey A., Anoh J., Rain J.D. Panorama des hémopathies malignes diagnostiquées au Laboratoire Central du CHU de Treichville Bilan de 10 années d'activités Médecine d'Afrique Noire: 1992, 39(4)
 34. G. Ekouya Bowassa, J.-D. Okouango Ova, L. Ngolet, A.-R. Okoko, A. Elira Dokekias Leucémies aiguës de l'enfant à Brazzaville *Archives de Pédiatrie* 2012; 19:1121-1124
 35. N. Braham Jmili, A. Ben Abdelaziz, M. Nagara, T. Mahjoub, H. Ghannem et M. Kortas, Aspects cytologiques des leucémies aiguës: A propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie *La revue de santé de la Méditerranée Orientale*, 2004; 10(4/5)
 36. B. Mounkaila, I.A. Touré, G. Gragnic, I. Mounkaila Hémopathies malignes à Niamey À propos de 90 observations sur 6 ans *Médecine d'Afrique Noire*: 1996,43 (8/9)
 37. Mashinda KD, Kayembe KP, Mapatano MA Prévalence du cancer en République Démocratique du Congo: Données anatomopathologiques recueillies aux Cliniques Universitaires de Kinshasa et à l'Hôpital Général de Référence de Kinshasa *Ann. Afr. Med.* Vol 6 N° 4 2012
 38. Lebwaze BM, Kabongo JM, Kalengayi RM, Youssef H, Hugues P, Luzzi A, Ilunga JP, Raphaël M Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic des lymphomes B agressifs chez les patients infectés ou non par le VIH en République Démocratique du Congo *Ann. Afr. Med.*, Vol. 5, N° 4, Sept. 2012
 39. Kabongo MJM, Salmon I, Kalengayi RM, Dehou M-F, Rimmelink M Immunophénotypage des lymphomes non hodgkiniens en milieu hospitalier de Kinshasa *Ann. Afr. Med.*, Vol. 7, N°1, Décembre 2013
 40. Mufuta N JP, Mbayo K, Kayembe NZ, Gini EK, Mbuyi M Cytologie des hémopathies malignes dans deux formations médicales de Kinshasa/DR Congo *Ann. Afr. Med* Vol. 6 N° 4 2013
 41. Gini Ehungu JL, Mufuta JP, Ngiyulu RM, Ekulu PM, Kadima BT, Aloni MN A rare occurrence of hairy cell leukemia in a Congolese child: A presentation and challenge of diagnosis in low resource settings. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35(8):e350-2
 42. Aléine Nzazi Budiongo, René Makuala Ngiyulu, Bienvenu Massamba Lebwaze, Jean-Lambert Gini-Ehungu, Eric Musala Mufuta, Pépé Mfutu Ekulu, Jean-Marie Kabongo-Mpolesha et Michel Ntétani Aloni. Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma: First Report from Central Africa *Pediatric Hematology and Oncology* Volume 32, Issue 4, 2015
 43. Richard J. Jones, Scott A. Armstrong Cancer Stem Cells in Hematopoietic Malignancies *Biol Blood Transplant* Jan 2008; 14(1Suppl1): 12-16
 44. Ramdass B, Chowdhary A, Koka PS. Hematological malignancies: Disease pathophysiology of leukemic stem cells. *J Stem Cells.* 2013;8(3-4):151-87
 45. Emmanuelle Passegué, Catriona H. M. Jamieson, Laurie E. Ailles, and Irving L. Weissman Normal and leukemic hematopoiesis: Are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 Sep 30; 100 Suppl
 46. Sean J. Morrison¹ and Judith Kimble Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer *Nature* 441, 1068-1074 (29 June 2006)
 47. Koen Schepers, Timothy B. Campbell, Emmanuelle Passegué Normal and leukemic stem cell niches: Insights and therapeutic opportunities *Cell Stem Cell* volume 16, Issue3 p254-267, 5 March 2015
 48. Emmanuelle Passegué, Irving L. Weissman Leukemic stem cells: Where do they come from? *Stem Cell Reviews* September 2005, Volume 1, Issue 3, pp. 181-188
 49. Cancer: A methodological approach for studying the link between cancer and the environment *INSERM Collective Expert Reports* 2015
 50. M. A. Lichtman Cigarette smoking, cytogenetic abnormalities, and acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 2007 21, 1137-1140. doi:10.1038/sj.leu.2404698
 51. Peter C Charles, Brian D Alder, Eleanor G Hilliard, Jonathan C Schisler, Robert E Lineberger, Joel S Parker, Sabeen Mapara, Samuel S Wu, Andrea Portbury, Cam Patterson and George A Stouffer. Tobacco use induces anti-apoptotic, proliferative patterns of gene expression in circulating leukocytes of Caucasian males *BMC Medical Genomics*20081:38
 52. Natelson EA Benzene-induced acute myeloid leukemia: A clinician's perspective. *Am J Hematol.* 2007; 82(9):826-30.
 53. Mahalingaiah PK¹, Ponnusamy L, Singh KP. Chronic oxidative stress leads to malignant transformation along with acquisition of stem cell characteristics, and epithelial to mesenchymal transition in human renal epithelial cells. *J Cell Physiol.* 2015 Aug; 230(8):1916-28.
 54. Valko M., Rhodes CS, Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer *Chem Biol Interact.* 2006 Mar 10; 160(1):1-40
 55. Jomova K, Valko M Advances in metal-induced oxidative stress and human disease *Toxicology.* 2011 May 10; 283(2-3):65-87.
 56. Simone Reuter, Subash C. Gupta, Madan M. Chaturvedi, and Bharat B. Aggarwal Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radia Bios Med.* 2010; 1: 49(11): 1603-1616
 57. Tania Fiaschi and Paola Chiarugi Oxidative Stress, Tumor Microenvironment and Metabolic Reprogramming: A Diabolic Liaison *International Journal of cell Biology* volume 2012 (2012 8 pages
 58. L. J. Marnett, "Oxyradicals and DNA damage," *Carcinogenesis*, vol. 21, no. 3, pp. 361-370, 2000.
 59. Omar Abdel-Wahab and Ross L. Levine Metabolism and the leukemic stem cell *JEM Vol* 207, n°4: 677-680
 60. A. Favier Le stress oxydant: Intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur *Annales de Biologie Clinique.* Volume 55, Numéro 1, 9-16, Janvier - Février 1997
 61. Akinlolu A, Akingbola T, Salau B. Lipid peroxidation in Nigerians affected with haematological malignancies. *Afr J med Sci.* 2012 Dec; 41Suppl:145-8
 62. Brian Buijsse, Edith J.M. Fesses, Joanna Moschandreas, Eugene H. Jansen, David R. Jacobs Jr., Anthony Kakapos, Frans J. Kok, and Daan Kromhout Oxidative Stress, and Iron and Antioxidant Status in Elderly Men: Differences Between the Mediterranean South (Crete) and Northern Europe (Zutphen) *European Journal of cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007; 14:495-500
 63. Nganga N. Mireille¹, Longo-Mbenza B², Mumba N.D³, Buassa-bu-Tsumbu B Hyperuricémie, Groupes Sanguins et autres Facteurs de Risque Cardiovasculaire en Milieu Hospitalier de Kinshasa *J. innov. res. health sci. biotechnol.* 2016; 1(3): 113-124.
 64. Kwang-Min Kim, Bom-Taeck Kim, Sat-Byul Park, Doo-Yeoun Cho, Sang Hyeon Je, and KYU-Nam Kim. Serum total bilirubin concentration is inversely correlated with Framingham Risk Score in Koreans *Archives of Medical Research* 43 (2012) 288-293
 65. Nganga Nkanga. Mireille¹, Longo-Mbenza Benjamin², Mumba Ngoyi, Muwonga Masidi Jérémie¹, Sokolua Mvika Eddy¹, Kayembe Nzongola-Nkasu Donatien Valeurs de Références certains Biomarqueurs chez l'Enfant à Kinshasa" *J. innov. res. health sci. biotechnol.* 2016; 1(4): 150 - 156.
 66. Yuri Y. Sautin and Richard J. Johnson. Acid uric: The oxidant-antioxidant paradox *Nucleosides Nucleic Acids.* 2008 Jun; 27(6):608-619

67. Marshall A. Lichtman Battling the hematological Malignancies: The 200 years' War The oncologist 2008 Vol 13n°2 126-138
68. Kaatje Bollaerts et al Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium. European Journal of Cancer Prevention 2016, Vol 00 No 00
69. Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M. Leukemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. Int J Cancer 2008 122:721-726
70. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: The University of Chicago series. Blood 2003; 102:43-52.
71. World Health Organization: Outdoor Air Pollution Causes Cancer Article date: October 17, 2013
72. Barregard L, Holmberg E, Sallsten G: Leukaemia incidence in people living close to an oil refinery. Environ Res. 2009, 109: 985-990
73. Andrea Micheli, Elisabetta Meneghini, [,] and Milena Sant Risk of death for hematological malignancies for residents close to an Italian petrochemical refinery: A population-based case-control study Cancer Causes Control. 2014; 25(12): 1635-1644.
74. Visser O, van Wijnen JH, van Leeuwen FE: Incidence of cancer in the area around Amsterdam Airport Schiphol in 1988-2003: A population-based ecological study. BMC Public Health. 2005, 5: 127-10.1186/1471-2458-5-127
75. Guo J, Kauppinen T, Kyyronen P, Heikkilä P, Lindbohm ML, Pukkala E: Risk of esophageal, ovarian, testicular, kidney and bladder cancers and leukemia among Finnish workers exposed to diesel or gasoline engine exhaust. Int J Cancer. 2004, 111: 286-292.
76. Tuakuila J, Mbuyi F, Kabamba M, Lantin A-C, Lison D, Hoet P. Blood lead levels in the Kinshasa population: A pilot study. Arch Public Health 2010; 68:30-41
77. Tuakuila J, Lison D, Lantin A-C, Mbuyi F, Deumer G, Haufroid V, Hoet P. Worrying exposure to trace elements in the population of Kinshasa, Democratic Republic of Congo(DRC). Int Arch Occup Environ Health. 2012; Jan 24
78. Konda K. Biomonitoring d'exposition à l'aluminium et au mercure dans la population kinoise: Étude réalisée au quartier Matadi dans la commune de Bumbu. Mémoire de licence en Biologie. Université de Kinshasa 2008
79. Christophe T. Masiala1, Samy W. Masamba2, M. Mbodo1, Benjamin Longo-Mbenza3, Simon F. Mbungu4, Dieudonné N. Vangu4 Lead and Mercury Pollution in Breast Milk in Kinshasa: Mother and Child Health Risks J. Innov. Res. Health Sc. Biotech. 2015; 1(1): 49 – 55
80. Elongi Moyene JP, Scheers H, Tandu-Umba B, Hauriou V, Buassa-Bu-Tsumbu B, Verdonck F, Spitz B, Nemery B Environ Health. Preeclampsia and toxic metals: A case-control study in Kinshasa, DR Congo 2016 Apr 5; 15:48
81. R. Visconti and D. Grieco, "New insights on oxidative stress in cancer," Current Opinion in Drug Discovery and Development, vol. 12, no. 2, pp. 240-245, 2009
82. D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of cancer: The next generation," Cell, vol. 144, no. 5, pp. 646-674, 2011
83. Melissa R. Hines-Thomas, Scott C. Howard, Melissa M. Hudson, Matthew J. Krasin, Sue C. Kaste, Barry L. Shulkin, Monika L. Metzger Utility Of Bone Marrow Biopsy At Diagnosis In Pediatric Hodgkin'S Lymphoma Haematologica October 2010 95: 1691-1696
84. Tovar-Bobadilla JL, Ortiz-Hidalgo Utility of marrow biopsy in the diagnostic of myeloproliferative neoplasm Gac Med Mex 2016 May-Jun; 152(3):407-18
85. McKerrell T, Moreno T, Ponstingl H, Bolli N, Dias JM, Tischler G, Colonna V, Manasse B, Bench A, Bloxham D, Herman B, Fletcher D, Park N, Quail MA, Manes N, Hodgkinson C, Baxter J, Sierra J, Foukaneli T, Warren AJ, Chi J, Costeas P, Rad R, Huntly B, Grove C, Ning Z, Tyler-Smith C, Valrela I, Scott M, Nomdedeu J, Mustonen V, Vassiliou GS Development and validation of a comprehensive genomic diagnostic tool for myeloid malignancies. Blood 2016 Jul 7; 128(1):e1-9
86. G. Bedu-Addo, Y. Ampem Amoako, And I. Bates The Role Of Bone Marrow Aspirate And Trepnine Samples In Haematological Diagnoses In Patients Referred To A Teaching hospital In Ghana Medical Journal June 2013, Volume 47, Number 2
87. Institut de Veille Sanitaire, Institut National de Cancer et al Estimation de l'incidence des hémopathies malignes en France entre 1980 et 2012 Octobre 2013, France
88. Trisha Wise-Draper Bone Marrow Aspiration and Biopsy Medscape Mar 31 2015
89. Allen EJ Yeoh, Daryl Tan, Prof. Chi-Kong Li, Prof. Hiroki Hori, Eric Tse and Prof Ching-Hon Pui Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukemia in Asian Oncology Summit 2013
90. N. Put, L. Michaux, P. Vandenberghe. The cytogenetic and molecular diagnosis of haematological malignancies: An overview of current techniques Belg J Hematol 2014; 5:3-11.
91. Koji Sasaki, Sara S Strom, Susan O'Brien, Elias Jabbour, Farhad Ravandi, Marina Konopleva, Gautam Borthakur, Naveen Pemmaraju, Naval Daver, Preetesh Jain, Sherry Pierce, Hagop Kantarjian, Jorge E Cortes. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: Analysis of patient data from six prospective clinical trials. The lancet Hematology Volume 2, No. 5, e186-e193, May 2015
92. Thieblemont Les hémopathies malignes: Tour d'horizon des avancées Medscape France mai 2014
93. N Boissel Targeted therapies for acute leukemias Ranimation 15 (2006)278-284
94. Martin S. Tallman, D. Gary Gilliland, and Jacob M. Rowe. Drug therapy for acute myeloid leukemia BLOOD, 15 August 2005 Volume 106, Number
95. William I., Carroll and Rob Pieters The Emerging Era of Targeted Therapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in Molecularly targeted Therapy for Childhood Cancer; page 3-19, 2010
96. Blaise Felix Faye, Nat Dieng, Moussa Seck Gadji Youssou Bamar Gueye, Diariatou Sy, Sokhna Aissatou Toure, Abibatou Sall, Awa Oumar Toure, Tandakha Ndiaye Dieye, Saliou Diop Pattern of chronic myeloid leukemia in the imatinib era in Sub-Saharan Africa setting Ann Hematol July 2016
97. Gaud Ong Mbethe GL, Mounquengui D, Magne C, Ondounda M, Yboutsis L, Ibaba J, Moussavou Kombila JB, Boguikouma JB, Belembaogo E, Nzenze JR. Assessment of Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in Gabon: A cohort of 17 cases Med Sante Trop 2016 May 1;26(2):184-188
98. Neo Tapela, Ignace Nzayisenga, Roshan Sethi, Jean Bosco Bigirimana, Hamisy Habineza, Vedaste Hategekimana, Nicholas Mantini, Tharcisse Mpunga, Lawrence N. Shulman, Leslie Lehman. Treatment of Chronic Myeloid Leukemia In Rural Rwanda: Promising Early outcomes J Glob Oncol 00. 2016
99. The Cancer Genomic Atlas Research Network Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia N Engl J Med My 30 2013 Vol 368 N°22
100. Amy Hatfield, Mikaela Olsen, Sandy Allen-Bard, Connie Zanzig Augustyniak, Deborah Blamble, Chris Fausel, Mollie Moran and Amy Robbins New perspectives in the treatment of Hematologic Malignancies Adv stud Med 2007; 7(4): 105-118
101. Raul C. Ribeiro, Scott C. Howard and Ching-Hon Pui Treatment of acute leukemia in countries with limited resources in Childhood leukemia April 2013, pp. 549-562
102. Malard Florent Administration d'imatinib avant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques augmente la survie globale dans le LAL Ph+ Hématologie, Mars/Avril 214, volume 20 n°2