

جامعة أبو بكر بلقايد
+080.1144 0000 0112.681 1100.1
Abou Bekr Belkaid University Tlemcen

كلية الطب
الدكتور بن زرجب بن عودة
Faculty of Medicine
Dr Benzerdjeb Benaouda

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITE ABOU BEKER BELKAID - TLEMEN

جامعة أبو بكر بلقايد – تلمسان

FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB

كلية الطب د. ب. بن زرجب

Profil épidémiologique des leucémies aiguës au service d'hématologie adulte - CHU Tlemcen (2018-2019)

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Pour l'obtention du diplôme du Doctorat en médecine

Présenté par:

Dr. ALSARABTAH Mohammad

Dr. ALSHAHAHDI Tareq

Dr. EL ABBADI Meryem

Chef de Service : Pr. N. MESLI

Encadreur : Dr. AF. BENDAHDANE

Professeur en hématologie

Maitre de conférences A en hématologie

Remerciements

Tout d'abord louange à ALLAH le donateur suprême et le bienfaiteur glorifié le tout puissant, clément et miséricordieux qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long de ce humble travail, nous a inspiré les bons pas et les justes réflexes, qui nous a donné la volonté, la patience, le courage et la force d'aller jusqu'au bout du chemin et d'accomplir ce modeste travail sans sa miséricorde ce travail n'aurait pas abouti.

A notre encadreur Dr. AF. BENDAHMANE

Nos remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à Dr. AF. BENDAHMANE maître de conférences A en hématologie, de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour sa confiance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Veillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité et l'expression de notre profonde gratitude.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

أتى هذا اليوم الذي سأجني فيه ثمرة السنوات الماضية، أخطو أول خطوة في طريق أهدافي، أريد أن أتقدم بأصدق معاني الشكر والعرفان لكل من كان له الفضل في اتمام حلمي.

إلى أبي الغالي "فتحي الصرابطة" وامي الغالية "اميرة الجبالي" اللذين كانا ولا زالا سبباً في إضاءة حياتي واللذين لطالما كانا لي سنداً ومعيناً وقلباً حنوناً ولولاهما ما بلغت ما أنا فيه اليوم، فاللهم احفظهما واجزههم عني خير الجزاء.

إلى أختي ومهجة قلبي المهندسة تمارا الصرابطة بيت سري وملجأ في كثير من لحظات حياتي، إلى أخي الأكبر المهندس أيمن الصرابطة وأخي إيهاب الصرابطة وأخي الأصغر مؤمن الصرابطة وابن عمي أيهم الصرابطة اللذين لطالما كانوا أصدقاءً ومصدراً للتحفيز والتشجيع وخير سبيل لتفريج كربتي.

إلى كل أفراد عائلتي أعمامي وعماتي وأخوالي وخالاتي اللذين كان لهم الأثر الكبير.

إلى أصدقاء الغربية وعائلي الثانية " عمر العجالين، أحمد النوايسة، حامد الحجوج، طارق الشحاحدة، سلامة عشا، موسى عابد، فراس التتر، محمد تمبولات، محمد الحمادين، بشار عليمات، يوسف بوكلي، حذيفة الصمادي، محمد الزغول، جعفر بني عطا، فؤاد الفريجات، ناجي العزام، يوسف أبو شندي، خالد الخالدي، شرف الجراروة، البراء بويدايين، محمد دراعو، عبد القادر بوعرفة، البشير مروان يوسف " الذين عشت معهم أحلى أيام حياتي وتقاسموا معي السوء منها وكانوا خير معين وخير رفيق واتمنى من الله أن يظل الود بيننا مهما فرقتنا الايام.

إلى أصدقاء الطفولة فردا فردا وأخص منهم معاذ الجمزاوي، ليث أبو الرب، أحمد العورتاني من لازموني رغم كل الظروف وكانوا نعم الصديق المخلص.

إلى كل زملاء دراستي وكل من عرفتهم وكان لهم في حياتي أثر، شكراً لما أكسبتموني من ثقة ولما بنيتم في حياتي من ذكريات لا تنسى.

إلى الجزائر الحبيبة بلدي الثاني ومحل اقامتي لثمان سنين عشت فيها الكثير الكثير وتركت في نفسي الاثر الكبير والذكريات الجميلة، شكراً.

أعلم أن وقت الفراق قد حان في هذه اللحظة الفارقة في حياتي، لكن الذكريات التي تحفر في قلوبنا لن يمحوها الزمن.

وما هي إلا خطوة، فاللهم اكتب لنا الخير فيما هو آت.

Alsarabtah Mohammad

Avec l'aide de dieu et miséricordieux nous avons pu achever ce modeste travail que je dédie...

J'adresse mes sincères remerciements à mon encadreur docteur AF Bendehmane qui est accepté d'encadrer ce travail et lui consacrer beaucoup de leur temps si précieux.

À mes très chers parents : El Abbadi abdelkader et fatima. À qui je dois tous, je ne pourrais vous remercier assez. Sans vous je ne saurais arriver là où je suis J'espère rester toujours digne de votre estime. Que le bon dieu vous préserve du mal, vous comble de santé, de bonheur et vous accorde longue et heureuse vie Je vous aime beaucoup.

À mes sœurs et mes chers frères, Que dieu vous apporte le bonheur, prospérité et beaucoup de réussite merci infiniment.

À ma famille surtout ma grand-mère fatima qui était toujours avec moi dans ses prières et mes collègues Dr Alsarabtah Mohammed et Dr Alshahahdi Tarek et mes amis surtout Dr bardadi et Dr Siham, Marwa, Rayane, Latifa, Nadia, à tous ce qui m'aiment et qui m'ont aidé de près ou de loin.

El Abbadi Meryem

الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات... الحمد لله حمدا طيبا مباركا فيه والصلاة على الحبيب المصطفى وأهله
ومن وفي أما بعد:

الحمد لله الذي وفقنا لتثمين هذه الخطوة في مسيرتنا الدراسية ببحثنا هذا ثمرة الجهد والنجاح بفضلته تعالى
أتقدم بأسى آيات الشكر والعرفان بالجميل الى أعز الناس وأقربهم الى قلبي الى والدي الأعزاء حفظهما الله
وأدامهما نورا لدربي .

الى أهلي وعائلي الكريمة في الأردن والجزائر، الى أصدقائي واخواني رفقاء الدرب والمشوار: عمر العجالين، أحمد
النوايسة، محمد الصرابطة، حامد البطوش، سلامة عشا، محمد تمبولات، محمد الحمادين ... الى جميع الزملاء
والأصدقاء.

والشكر موصول الى جامعتي وأستاذتي الكرام والزملاء الأعزاء،

الشكر الكبير للجزائر الحبيبة وأهلها الكرام الافاضل.

الشكر الى كل من كان لهم أثر على حياتي , والى كل من أحبهم قلبي ونسبهم قلبي .

Alshahahdi Tareq

Liste des abréviations

- LA : Leucémie aiguë
- LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique
- LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- LAL-T: Leucémie aiguë lymphoblastique –T
- LAL-B: Leucémie aiguë lymphoblastique - B
- EGIL :European Group for the Immunological classification of Leukemias
- FAB : French – American – British
- CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
- CFU : Colony Forming Unit
- CFU-L : Colony Forming Unit – Leukemic blast
- CFU-GEMM : CFU – Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte/macrophage, Megakaryocyte
- CSF : Colony stimulating Factor
- GM-CSF : Granulocyte Macrophage - CSF
- G-CSF : Granulocyte - CSF
- M-CSF : Macrophage - CSF
- TPO: Thrombopoïetin
- EPO : ErythroPOïetin
- IL : InterLeukin
- RUNX1 : Runt-related transcription factor 1
- IGF : Insulin – like Growth Factor
- INF α : INterFeron alpha
- TGF : Transforming Growth Factor
- TNF: : Tumor Necrosis Factor
- CSM : Cellule Souche Mésenchymateuse
- OMS : Organisation Mondiale de la Sante
- VIH : Virus de l’immunodéficience Humaine
- SIDA : Syndrome d’ImmunoDéficience Acquise
- LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien
- EBV : Epstein – Barr Virus
- HTLV: Humain T-cell Leukemia Virus
- FLT3 : gène codant pour le récepteur Flt3 [FMS-Like Tyrosine kinase 3]
- LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
- CIVD : Coagulation Intra vasculaire disséminée
- NFS : Numeration de la Formule Sanguine
- FSP : Frottis sanguine périphérique
- MPO : Myeloperoxidase CD: Cluster de Différenciation
- TdT : Terminal Deoxynucleotidyl Transferase
- pDC : cellules dendritiques plasmocytoïdes
- NK : Natural Killer
- FISH : Fluorescent In-Situ Hybridation : hybridation in-situ par des sondes fluorescentes
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : Acide ribonucléique
- NPM1 : gène codant pour la nucléophosmine
- RC : Rémission complète
- CG : Culots Globulaires
- CSP : Concentrés Standard Plaquettaires
- GVHD : Graft-Versus-Host Disease
- CMV : Cytomegalovirus
- RNC : Rémission non complète
- MO : Moelle Osseuse
- BOM : Biopsie OsteoMedullaire

Liste de tableaux

Tableau 01. La classification OMS des néoplasies myéloïdes et lymphoïdes -----	10
Tableau 02. Les leucémies aiguës (HAS) -----	17
Tableau 03. Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire -----	26
Tableau 04. Classification génétique et pronostic des LAM selon les critères de l'ELN -----	27
Tableau 05. Facteurs de mauvais pronostic reconnus -----	30
Tableau 06. Principaux effets indésirables aigus de la chimiothérapie -----	36
Tableau 07. Classification FAB des LAL -----	39
Tableau 08. Classification FAB des LAM -----	39
Tableau 09. Classification immunophénotypique des LAL-B selon EGIL -----	40
Tableau 10. Classification immunophénotypique des LAL-T selon EGIL -----	40
Tableau 11. Révision 2016 de la classification OMS des LAM -----	41
Tableau 12. Révision 2016 de la classification OMS des LAL -----	42
Tableau 13. Révision 2016 de la classification OMS des LA de lignée ambiguë -----	42
Tableau 14. Répartition des patients atteints de leucémie aiguë selon le sexe et le type de cancer ----	47
Tableau 15. Répartition des patients par le motif de consultation -----	50
Tableau 16. Répartition des patients selon le taux de globules blancs -----	51

Listes de figures

Figure 01. Schémas de la moelle osseuse rouge et moelle osseuse jaune dans un os long -----	04
Figure 02. Schémas de l'hématopoïèse; la formation des lignées cellulaires -----	05
Figure 03. Schémas des principales cellules cibles des facteurs de croissance hématopoïétique -----	07
Figure 04. Schémas de l'origine des CSH -----	07
Figure 05. Schémas des principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës -----	16
Figure 06. Purpura pétechial, possible manifestation d'une thrombopénie-----	20
Figure 07. Splénomégalie (flèches jaunes) visible au scanner chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique -----	20
Figure 08. Lésions papulonodulaires érythémateuses disséminées chez un patient atteint de LAM, Leucémie cutanée se manifestant sous la forme de papules érythémateuses dont certaines ont des surfaces érodées, chez un patient qui a une leucémie myéloïde aiguë, Hypertrophie gingivale -----	21
Figure 09. LAM1, Présence d'un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer (à gauche). LAL, Les blastes ont une taille moyenne, un noyau de contour irrégulier avec chromatine claire, et un cytoplasme de taille réduite. (à droite) -----	24
Figure 10. Schémas de la formation du chromosome Philadelphie. -----	28
Figure 11. Schémas de la prise en charge de LAM -----	34
Figure 12. Schémas de la prise en charge de LAL -----	35
Figure 13. Schémas de la répartition géographique des patients -----	46
Figure 14. Schémas de la répartition des patients par sexe -----	47
Figure 15. Schémas de la répartition des patients selon les tranches d'âge -----	48
Figure 16. Schémas de la répartition des patients par les dates de diagnostic et le type de cancer -----	48
Figure 17. Schémas de la répartition des patients par la comorbidité -----	49
Figure 18. Schémas de la répartition des patients par les signes cliniques -----	50
Figure 19. Schémas de la répartition des patients selon le taux d'hémoglobine -----	51
Figure 20. Schémas de la répartition par les plaquettes des patients leucémique -----	52

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des abréviations	v
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Table des matières	viii
<hr/>	
INTRODUCTION	01
PARTIE THEORIQUE	02
Chapitre I : Rappel physiologique	03
I. La moelle osseuse	04
II. L'hématopoïèse	04
III. Origine et caractérisations des CSH	06
IV. Maturation des cellules souches hématopoïétiques (CSH)	08
Chapitre II. Principaux hémopathies malignes	09
I. Les hémopathies malignes	10
II. Les leucémies	11
A. Définition	11
B. Epidémiologie des leucémies	12
C. Les différents types de leucémie	12
Chapitre III. Leucémies aiguës	14
I. Définition	15
II. Physiopathologie	15
A. Mécanismes de leucémogénèse	15
B. Oncogènes	15
C. Autres événements géniques	16
D. Conséquences	16
III. Épidémiologie	16
A. Épidémiologie descriptive	16
A.1. Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	16
A.2. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAM)	17
B. Épidémiologie analytique	18
B.1. Facteurs constitutionnels « génétiques »	18
B.2. Facteurs acquis	18
B.3. Facteurs environnementaux	18
IV. Diagnostic	19
A. Signes cliniques	19
B. Diagnostic biologique	23
B.1. L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS)	23
B.2. Un frottis sanguin ou frottis de sang périphérique (FSP)	23
B.3. Le myélogramme	23
B.4. Cytologie	24

B.5. Cytochimie -----	24
B.6. Immunophénotype -----	25
B.7. Cytogénétique -----	27
a. Anomalies cytogénétiques des LAM -----	27
b. Anomalies cytogénétiques des LAL -----	28
B.8. Biologie moléculaire -----	29
V. Facteurs de mauvais pronostic hématologique -----	29
VI. Traitement -----	30
A. But -----	30
B. Traitement symptomatique (réanimation hématologique) -----	31
C. Chimiothérapie -----	32
C.1. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) -----	32
a. Traitement des patients éligibles à une chimiothérapie intensive -----	32
b. Traitement des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive -----	32
c. Gestion des rechutes de LAM -----	32
C.2. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) -----	33
a. Traitement des patients éligibles à une chimiothérapie intensive -----	33
b. Traitement des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive -----	33
c. Gestion des rechutes de LAL -----	33
D. Effets indésirables et complications précoces des traitements -----	36
D.1. Complications liées à la chimiothérapie -----	36
D.2. Complications liées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques -----	37
Chapitre IV : Classifications des leucémies aiguës -----	38
I. Classification FAB (1976) -----	39
A. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) -----	39
B. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) -----	39
II. Classification EGIL (1988) -----	40
III. Classification OMS (2016) -----	41
A. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) -----	41
B. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) -----	42
C. Leucémies aiguës de lignée ambiguë -----	42
<hr/>	
PARTIE PRATIQUE -----	43
I. Objectif de travail -----	44
II. Matériels et méthodes -----	44
A. Types et période d'étude -----	44
B. Population étudiée -----	44
1. Critères d'inclusion -----	44
2. Critères de non inclusion -----	44
C. Représentation du service hématologique de CHU de TLEMCEN -----	44
D. Recueil des données -----	44
E. Limites de notre étude -----	45
F. Traitement des données -----	45
III. Résultats et interprétation -----	45
A. Aspects épidémiologiques -----	45

1. Répartition géographique -----	45
2. Répartition des patients par sexe -----	46
3. Répartition des patients par sexe et type de cancer -----	47
4. Répartition des patients par les tranches d'âge -----	47
5. Répartition des patients par les dates de diagnostic et le type de cancer -----	48
6. Répartition de la population étudiée selon l'activité professionnelle -----	49
B. Résultats cliniques -----	49
1. Répartition des patients par la comorbidité -----	49
2. Répartition des patients par le motif de consultation -----	49
3. Répartition des patients par les signes cliniques -----	50
C. Résultats biologiques -----	51
1. Hémogramme -----	51
a. Hémoglobine -----	51
b. Globules blancs -----	51
c. Plaquettes -----	52
2. Myélogramme -----	52
IV. Discussion -----	53
<hr/>	
Conclusion -----	55
Résumé -----	56
Références bibliographiques -----	59

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale et incontrôlée de cellules hématopoïétiques immatures appelées «blastés», bloquée à un stade précoce de différenciation au niveau de la moelle osseuse, avec passage dans le sang périphérique et secondairement dans d'autres tissus (ganglions, rate, foie,...)[1].

Le caractère aigu de la maladie se définit par l'évolution rapide des symptômes qui peut donner des complications létales en absence du traitement.

En fonction de la lignée atteinte, on distingue deux grands types de leucémies aiguës :

- Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)[2].

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique, elles nécessitent d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. Ce sont des maladies qui peuvent rapidement engager le pronostic vital[3].

Elles représentent 10 à 15 % des hémopathies malignes, ce sont des affections rares qui en dehors de quelques formes sont souvent de pronostic péjoratif[4].

Leur classification tient compte de plusieurs aspects : Aspect cytologique : classification FAB, immunophénotypique :classification EGIL , et enfin la classification proposée par L' OMS qui intègre des données cliniques ,génétiques et moléculaires aux données morphologiques et immunophénotypiques, dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes[5].

Comparée aux autres régions du pays, la leucémie aiguë est particulièrement fréquente chez nous, ce qui doit susciter les professionnels de la santé de mener des enquêtes épidémiologiques afin de rechercher d'éventuels facteurs prédisposant.

Dans le but de contribuer à améliorer les connaissances sur les caractéristiques des hémopathies malignes, nous avons réalisé cette étude. Notre objectif au départ est de donner le profil épidémiologique de la population de Tlemcen atteinte de leucémie aigüe.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I :
Rappel
physiologique

I. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu conjonctif réticulé contenant un tissu hématopoïétique riche en cellules hématopoïétiques, adipocytes et de nombreux vaisseaux sanguins. Cette moelle est situé au milieu des os de l'organisme.[6]

On distingue deux sortes de moelle osseuse : la moelle rouge qui est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des globules rouges, des plaquettes et de cellules immunitaires. Elle est active dans tous les os chez le jeune enfant, mais cette activité sera diminué avec le temps telle qu'elle est   l'âge adulte n'est active que dans certains os plats ou courts, dits spongieux. La moelle jaune est active dans les autres os dits os longs, et dans une cavité centrale appelée cavité médullaire est de composition graisseuse.[7]

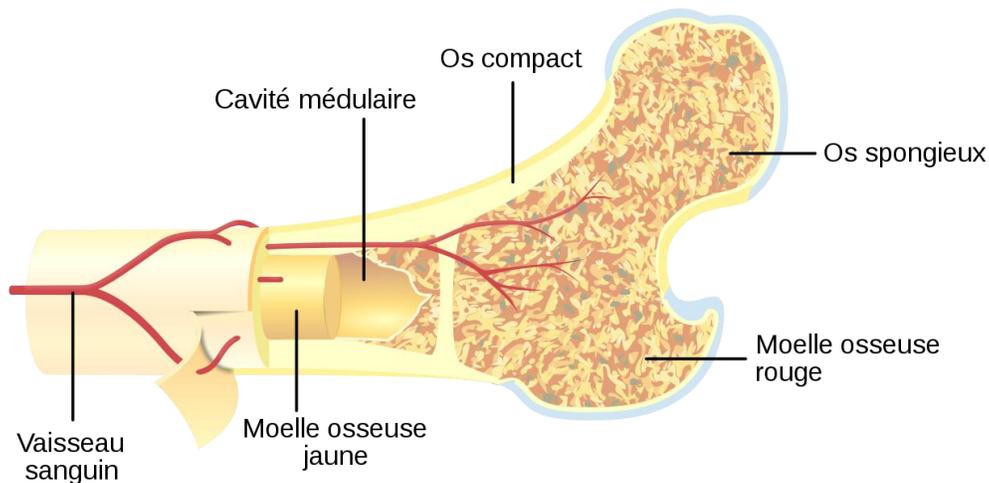


Figure 1. Schémas de la moelle osseuse (rouge et jaune) dans une métaphyse d'un os long

II. L'h matopo se :

L'h matopo se est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la production des diverses cellules sanguines   partir de la cellule souche h matopo tique (CSH) pour assurer le bon maintien du système immunitaire[8].

Elle se déroule dans les organes h matopo tiques de façon continue et régulée. Durant la vie fœtale l'h matopo se se déroule dans différents organes comme le sac vitellin de 6   8 semaines après la grossesse, le foie, la rate et la moelle osseuse. Cependant chez l'adulte l'h matopo se se localise seulement dans la moelle osseuse du pelvis, de sternum, des côtes et du crâne[9].

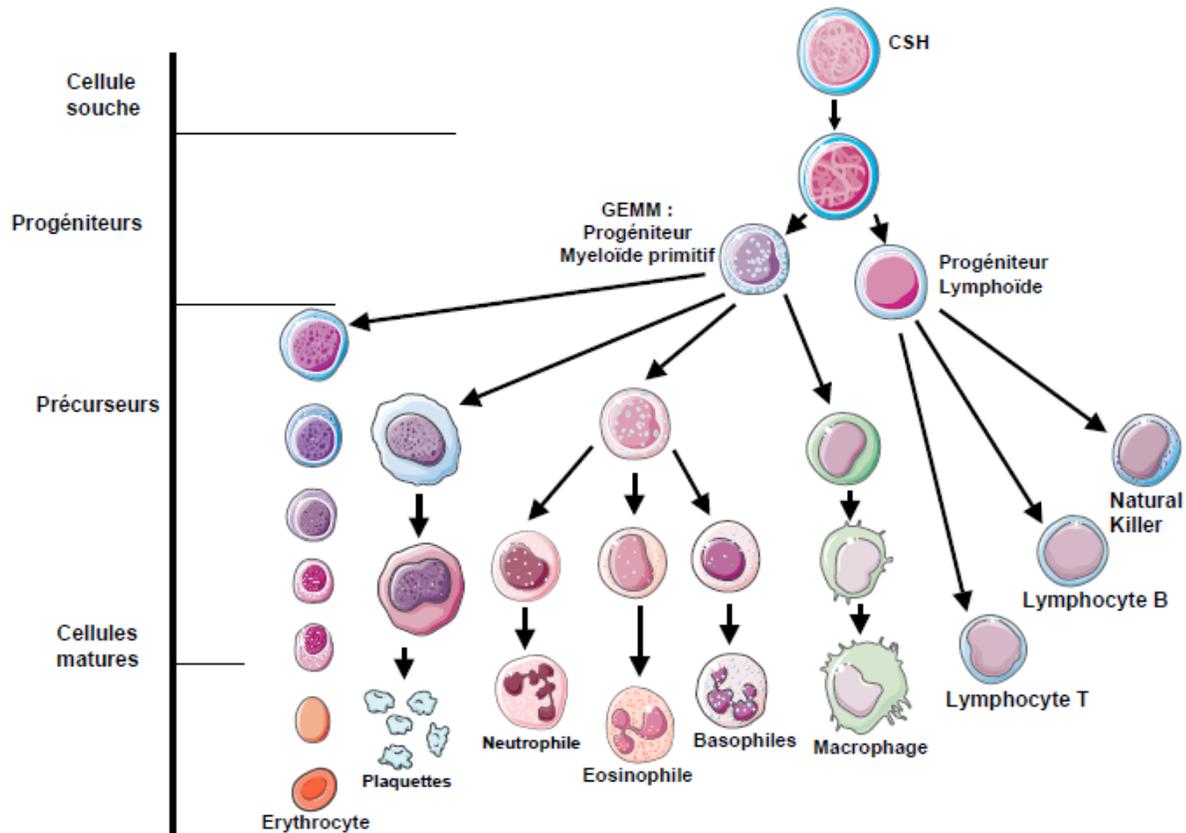


Figure 2. Schémas de l'hématopoïèse; la formation des lignées cellulaires [10]

La cellule souche hématopoïétique qui est une cellule multipotente est le point primitif de l'hématopoïèse, cette cellule va se différencier vers l'un des lignées cellulaires sous l'influence de facteurs stimulants en devenant ainsi une cellule progénitrice de la lignée lymphoïde et la lignée myéloïde. Le premier progéniteur lymphoïde est appelé CFU-L, il va former les deux types des lymphocytes T et B. Alors que le second progéniteur myéloïde qui s'appelle le CFU-GEMM ou CFU-MIX forme le reste des cellules sanguines.[9]

Une moelle osseuse normale est composée de plusieurs types de cellules pouvant se reproduire elles-mêmes et ainsi former de nouvelles cellules qui pourront à leur tour se développer en un type cellulaire bien spécifique. Une moelle normale balance la production de ces différents types de cellules qui sont présentes dans le sang en quantité convenable.

Chez un patient atteint de leucémie, cette production est débalancée[11].

La régulation de l'hématopoïèse est complexe, elle dépend essentiellement de facteurs de croissance appartenant à la superfamille des cytokines qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse, et de l'existence d'un micro-environnement médullaire (matrice extracellulaire et cellules stromales : fibroblastes, cellules endothéliales, adipocytes).[12]

Les facteurs de croissance peuvent être divisés en 2 grands groupes principaux :

➤ Facteurs de régulation positive :

- Les facteurs de croissance hématopoïétiques « FCH » :
 - CSF : GM-CSF, G-CSF, M-CSF, TPO et l'EPO
 - Interleukines : IL1, IL6, IL3...
- Les facteurs nucléaires : RUNX1 (AML1) GATA-1, GATA-2, LMO2 et SCL/TAL-1.
- Les facteurs de croissance non hématopoïétiques.
 - Les hormones : IGF, les vitamines : B12, B9, les oligoéléments : fer, cuivre.
- Le microenvironnement médullaire : tissu de soutien et de nutrition des cellules hématopoïétiques. Il comporte :
 - Cellules (fibroblaste, adipocytes, cellules endothéliales..) sources de FCH divers.
 - Matrice extracellulaire composée de diverses protéines et des molécules d'adhésion qui jouent un rôle dans la mise en contact des cellules hématopoïétiques avec les facteurs de croissance.[13]

➤ Facteurs de régulation négative : $INF\alpha$, TGF, TNF.[14]

III. Origine et caractérisations des CSH:

L'hémangioblaste est le précurseur de CSH et CSM, elle se forme durant la troisième semaine de la vie embryonnaire dans le sac vitellin qui se dérive des cellules du mésoderme embryonnaire. Les CSH étaient situées dans deux niches différentes : la niche ostéoblastique situées dans la moelle osseuse qui régule l'adhésion et la quiescence des CSH. Alors que et la niche vasculaire logée au niveau du sang circulant sert à stocker des CSH mobilisable[9].

Ce type de cellules possède deux caractéristiques :

- Elles sont pluripotentes et ont la capacité de générer toutes les cellules hématopoïétiques.
- Elles ont la capacité d'auto-renouvellement proliférant ainsi sans entrer dans un cycle de différenciation irréversible[15].

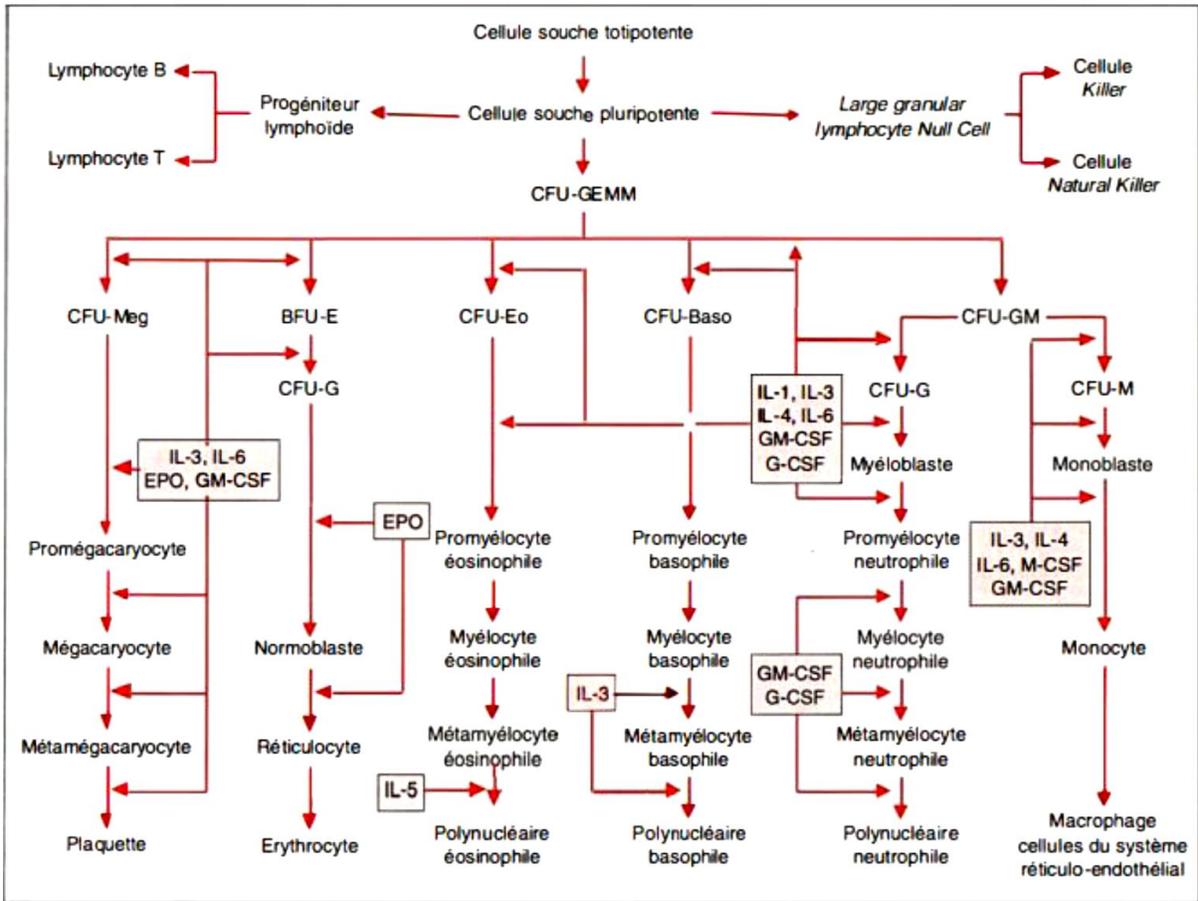


Figure 3. Schémas des principales cellules cibles des facteurs de croissance hématopoïétique[16]

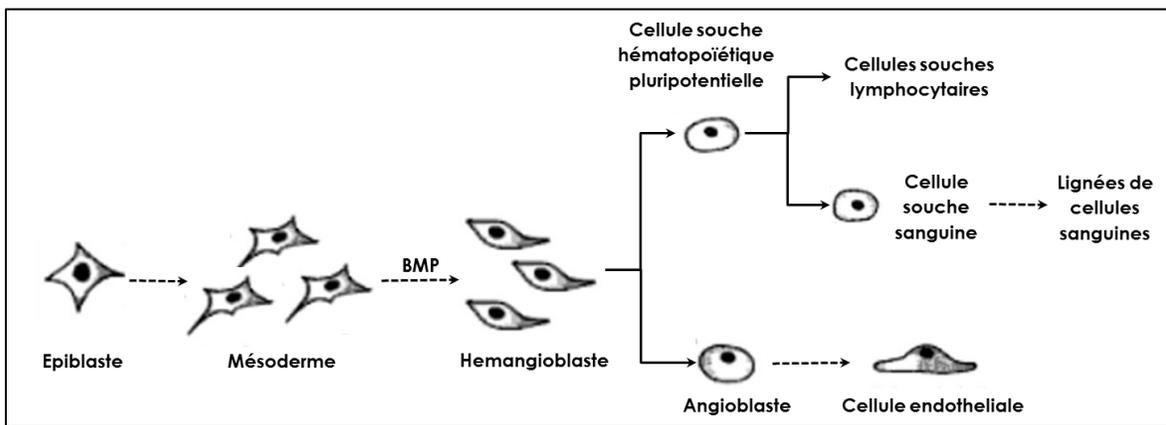


Figure 4. Schémas de l'origine des CSH

IV. Maturation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Lors de l'hématopoïèse les CSH vont subir des modifications morphologiques comme :

- La diminution de la taille de la cellule.
- La diminution du rapport nucléo-cytoplasmique.
- La disparition des nucléoles.
- La condensation de la chromatine.
- La Polylobulation dans la lignée granuleuse.
- La granulation spécifique de la lignée granuleuse.
- L'apparition de protéines membranaires spécifiques reconnaissables par l'anticorps monoclonaux [9].

Chapitre II:
Principaux
hémopathies
malignes

I. Les hémopathies malignes:

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers développés aux dépens de tissu hématopoïétique et des ganglions lymphatiques caractérisés par un trouble de la multiplication et de la différenciation des cellules d'une lignée sanguine. C'est un synonyme de l'expression ancienne « cancer du sang ».

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers des cellules sanguines et de leurs précurseurs. Parmi cet ensemble, on distingue les leucémies, les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes.

La classification OMS des néoplasies du tissu lymphoïde du tissu hématopoïétique a été revue en 2008 [17]:

- Néoplasies myéloïdes
- Néoplasies lymphoïdes
- Néoplasies avec différenciation myéloïde et lymphoïde
- Néoplasies histiocytaires/dendritiques

Tableau 1. La classification OMS des néoplasies myéloïdes et lymphoïdes

Néoplasies myéloïdes	Néoplasies lymphoïdes
Leucémie myéloïde aiguë	Néoplasies à précurseurs lymphoïdes
Néoplasies myéloprolifératives	- leucémies-lymphomes lymphoblastiques dév. à partir de précurseur B
- leucémie myéloïde chronique	- leucémies-lymphomes lymphoblastiques dév. à partir de précurseur T
- leucémie neutrophile chronique	Néoplasies dév. à partir de lymphocytes B périphériques
- leucémie éosinophilique chronique	- leucémie lymphoïde chronique (LLC)/ lymphome lymphocytaire
- polyglobulie essentielle	- leucémie prolymphocytaire B
- thrombocytémie essentielle	- leucémie à tricholeucocytes
- myélofibrose primitive	- lymphome dév. à partir des cellules du manteau
- mastocytose systémique	- lymphome folliculaire
Syndromes myélodysplasiques	- lymphome B à grandes cellules
Syndromes myélodysplasiques/ myéloprolifératifs	- lymphome de Burkitt
- leucémie myélomonocytaire chronique	- lymphomes de la zone marginale lymphonodaux
- leucémie myélogène chronique atypique	- lymphome lymphoplasmocytaire (et maladie de Waldenström)
- leucémie myélomonocytaire juvénile	- proliférations plasmocytaires/myélome
	- maladie des chaînes lourdes
	- amylose AL (primitive)
	Lymphome de Hodgkin
	- classique
	- nodulaire à prédominance lymphocytaire
	Néoplasies à cellules NK (Natural Killer) ou à cellules T matures
	Lymphome des patients immunodéprimés

Le rapport de l'OMS de 2000 rapportait pour 14 pays dans le monde, 405 995 nouveaux cas de lymphomes et de myélome multiple responsables de 236 496 décès et 255 932 nouveaux cas de leucémies responsables de 209 328 décès[18]. Les étiologies de ces cas ne sont pas connues, mais on pense que le rôle de facteurs de risque environnementaux est déterminant dans l'augmentation de leur fréquence. Les données récentes rapportent une association fréquente avec les maladies infectieuses émergentes comme le SIDA [19] notamment les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) dont l'incidence entre 1994 et 2000 est passée de 3,6 % à 5.4 % dans certaines parties du monde comme l'Europe, les USA et l'Australie. En Afrique où vivent 95 % de la population infectée par le VIH, peu de données sont disponibles sur l'association entre l'infection par le VIH et les hémopathies malignes [20].

II. Les leucémies :

A. Définition :

La leucémie, ou cancer du sang, dite parfois tumeur liquide, est l'une des maladies du siècle. En effet, elle cause chaque année dans le monde plusieurs milliers de décès. Cette maladie décrite pour la première fois par Rudolf Virchow, histologiste allemand renommé, est un cancer affectant les cellules du sang, sous la forme d'une prolifération incontrôlée de cellules hématopoïétiques (des cellules à l'origine d'une lignée cellulaire ou cellule souche) dans la moelle osseuse [21].

En raison d'une modification de leur génome avec une accumulation de mutations acquises au niveau de leur ADN, les cellules leucémiques se comportent de manière anormale. Ces cellules souches, immatures, envahissent la moelle osseuse et s'interposent à la fabrication de cellules sanguines normales.

C'est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intramédullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste ». Les précurseurs bloqués prolifèrent de façon anarchique, sans "mûrir" (sans se différencier).[22].

Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques.

B. Epidémiologie des leucémies:

La leucémie représente 2.5% de l'ensemble de tous les cancers. Elle représente environ 311,594 décès dans le monde à 2020[23]. L'incidence de ce cancer est plus élevée aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ces taux sont généralement plus de deux fois inférieures dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie [24]. On estime qu'en 2020 il y aura 474,519 nouveaux cas dans le monde et 61 090 nouveaux cas aux États-Unis et que plus de la moitié vont en décéder (311,594 décès dans le monde et 23 660 décès [13 900 hommes et 9 760 femmes] aux États-Unis)[23, 25]. De plus, les hommes seraient plus fréquemment touchés que les femmes[26]. Ce cancer est toutefois plus important chez les enfants puisqu'il représente 26 % des cas de cancer et est la deuxième cause de mortalité après les accidents. Cependant, une réduction importante de ce taux de mortalité, en particulier chez les enfants, est observée depuis les années 1960 grâce aux nombreux progrès pharmaceutiques.

C. Les différents types de leucémie :

Il y a deux classifications principales de leucémie: la leucémie aiguë, qui progresse rapidement; et la leucémie chronique, qui progresse lentement. La détermination de cette classe est basée sur le niveau de différenciation des cellules impliquées.

Par la suite, chacune de ces classes est divisée selon le type de cellules hématopoïétiques qui est touché, c'est-à-dire les leucémies lymphoïdes et les leucémies myéloïdes. Un diagnostic précis permet la sélection du traitement le plus efficace pour un type particulier de leucémie.[8]

- **La leucémie aiguë :**

La leucémie aiguë se développe soudainement. En l'absence de traitement, elle est fatale en moins de quelques semaines ou de quelques mois. Dans ce type de leucémie, la majorité des cellules sont peu différenciées, ce sont des cellules blastiques. La quantité de ces cellules augmente rapidement, prenant la place des cellules saines et aggravant ainsi la maladie.

On définit deux grands types de leucémies aiguës en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint : leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). [8]

- **La leucémie chronique :**

La leucémie chronique évolue sur plusieurs mois à quelques années. Dans ce type de leucémie, les cellules sont davantage différenciées et peuvent ainsi effectuées certaines de leurs tâches sur une assez longue période. Le nombre de ces cellules augmente graduellement et c'est pourquoi elle est qualifiée de chronique.

On a deux types de leucémie chronique : Leucémie myéloïde chronique et Leucémie lymphoïde chronique.[8]

Chapitre III: Leucémies aiguës

I. Définition :

Les leucémies aiguës correspondent à une prolifération clonale, dans la moelle osseuse, d'une population cellulaire myéloïde ou lymphoïde immature, dont on distingue deux grands groupes de leucémies aiguës en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint : leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Dans la leucémie aiguë myéloïde, il s'agit d'un blaste myéloïde (monoblaste, érythroblaste ou mégacaryoblaste) ; dans la leucémie aiguë lymphoblastique, la cellule est un lymphoblaste B ou T. Ces cellules sont bloquées à un stade précoce de leur différenciation et sont incapables de maturation terminale.

Les leucémies aiguës (LA) constituent une urgence diagnostique et thérapeutique ; en l'absence de traitement, elle est fatale en moins de quelques semaines ou de quelques mois. Les leucémies aiguës ont généralement un mode de révélation brutal, frappant un individu jusqu'alors en bonne santé. [8, 27] [28]

II. Physiopathologie:

La LA est due à un blocage de la maturation des cellules hématopoïétiques d'où une accumulation de ses précurseurs.[29, 30]

Les processus leucémiques sont encore mal connus, un modèle de leucémogénèse fait intervenir une succession d'événements géniques est proposé.

A. Mécanismes de leucémogénèse :

La leucémogénèse est un ensemble de mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique, Ce mécanisme est de type " multi-étapes " avec succession d'événements géniques type oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur aboutissant à un phénotype leucémique.[31, 32]

B. Oncogènes :

Les oncogènes sont des gènes capables d'induire des tumeurs. Ils existent dans l'organisme à l'état latent sous forme de proto- oncogènes. Leur activation peut résulter de :

- Mutation d'un proto-oncogène.
- Mutation d'un anti-oncogène ou gène suppresseur de tumeurs.
- Juxtaposition d'une séquence activatrice virale après insertion de son matériel génétique: EBV dans le cas des LAL3, et HTLV1, HTLV2 dans le cas des LALT de l'adulte.
- Une translocation chromosomique aboutissant à un gène de fusion capable de déclencher la prolifération mitotique des cellules.[33]

C. Autres événements géniques :

Les mutations des récepteurs membranaires de facteurs de croissance (FLT3, CKIT) induisant une prolifération, un arrêt de différenciation, et une résistance à l'apoptose. [34]

D. Conséquences :

- **Sur la cellule :**

La transformation leucémique d'une CSH entraîne une capacité de croissance exagérée et illimitée, ainsi une insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance.[31]

- **Sur l'hématopoïèse :**

La prolifération leucémique étouffe et surtout inhibe l'hématopoïèse normale entraînant des signes d'insuffisance médullaire.

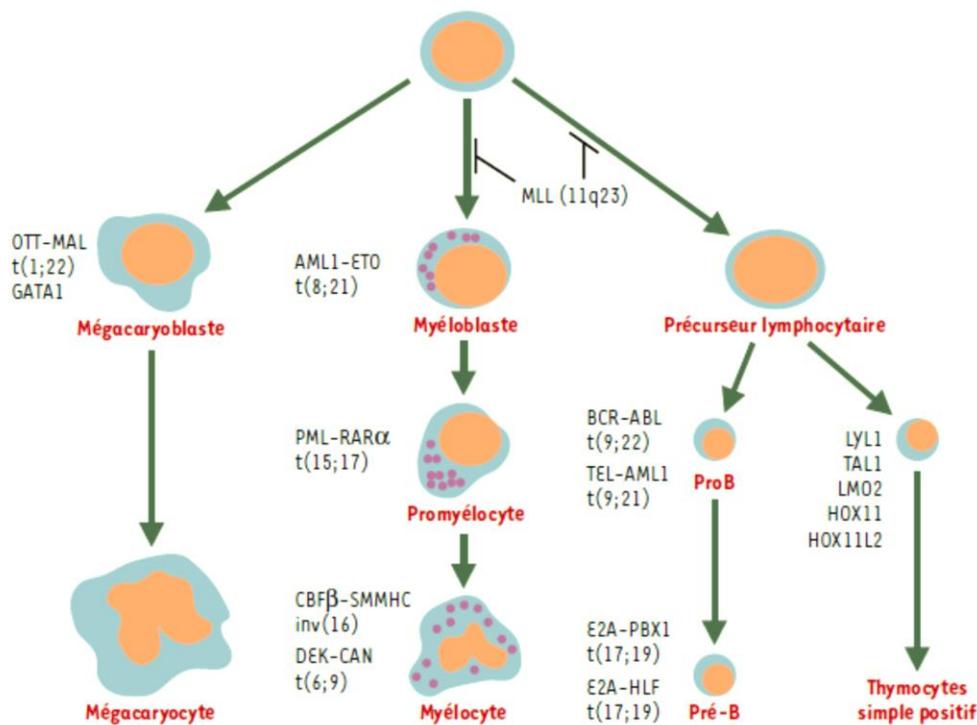


Figure 5. Schémas des principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës.

III. Épidémiologie:

A. Épidémiologie descriptive

A.1. Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Les LAM représentent 80 % des leucémies aiguës de l'adulte et 20 % des LA de l'enfant. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 62 ans.[35].

Les LAM ont une incidence stable au cours du temps qui varie de 2,5 à 3,5/100 000 habitants/an et augmente en fonction de l'âge jusqu'à 12–13/100000 chez les personnes de plus de 65 ans en rapport avec l'accroissement de l'instabilité génétique des cellules souches hématopoïétiques avec l'âge (accidents de réplication des chromosomes) [4].

L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2020 il y aura environ 19 940 nouveaux cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) et 11 180 décès, presque tous chez l'adulte. La leucémie myéloïde aiguë est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais le risque moyen au cours de la vie dans les deux sexes est d'environ 0,5% [36].

A.2. Leucémie aiguë lymphoïde (LAM)

Les LAL représentent 80 % des LA de l'enfant contre 20 % des LA de l'adulte. Il s'agit du cancer le plus fréquent chez l'enfant (30–35 % des cancers de l'enfant). Le pic d'incidence se situe entre 2 et 5 ans. La fréquence de la LAL diminue ensuite pour être au plus bas entre 25 et 50 ans ; elle remonte par la suite, avec un deuxième pic plus modéré vers 80 ans.

Les LAL B représentent 75 % des cas de l'enfant, les LAL T 25 % des cas environ. Chez l'adulte, la fréquence des LAL T est plus faible, aux alentours de 15 % [37].

L'incidence globale des LAL de l'enfant varie considérablement selon les pays. Le pic d'incidence est surtout marqué dans les pays occidentaux, peu marqué en Afrique, en Asie et dans la population noire américaine (contrairement à la population hispanique). Le pic d'incidence entre 2 et 5 ans est apparu dans les années 1920 en Grande-Bretagne, dans les années quarante aux États-Unis et dans les années soixante au Japon.

Tableau 2. Les leucémies aiguës (HAS).[38]

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
Blaste myéloïde (monoblaste, érythroblaste, mégacaryoblaste)	Lymphoblaste B ou T
La plus fréquente des leucémies aiguës de l'adulte	La plus fréquente des leucémies aiguës de l'enfant
Âge moyen de survenue : 62–65 ans	Âge de survenue : surtout entre 2 et 5 ans
Rare chez l'enfant, elle survient alors en général avant 2 ans ou après 15 ans	Rare chez l'adulte de plus de 60 ans

B. Épidémiologie analytique:

Dans la grande majorité des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause ou de facteur déclenchant connu et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé. Certains facteurs de risque sont néanmoins identifiés, il peut s'agir :

B.1. Facteurs constitutionnels « génétiques » :

Un syndrome génétique est un ensemble de symptômes causés par un changement, ou mutation, dans un ou plusieurs gènes. Être atteint de certains syndromes génétiques peut accroître le risque d'apparition d'une LA.

- Maladies génétiques : les maladies génétiques présents à la naissance qui semblent augmenter le risque de LA telles que la trisomie 21, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Bloom, la trisomie 8, anémie de Fanconi, syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter, le syndrome de Wiskott-Aldrich, le syndrome de Kostmann, ataxie télangiectasie et le syndrome de Shwachman-Diamond.
- Antécédents familiaux : Présence d'un jumeau leucémique[39].

B.2. Facteurs acquis :

- Antécédents d'hémopathies malignes : certains troubles sanguins, tels que les néoplasmes myéloprolifératifs (surtout LMC) ou les syndromes myélodysplasiques, peuvent évoluer LAM avec le temps.
- Agents infectieux :
 - Le virus EBV (Epstein Barr Virus) joue un rôle leucémogène, en augmentant la prolifération des lymphocytes B infectés, en favorisant ainsi la survenue d'anomalies génétique dans ces cellules.[40, 41]
 - Le virus HTLV (Humain T-cell Leukemia Virus) intervient également dans la leucémogène par l'intégration du virus avec le génome des lymphocytes T, favorisant le développement de leucémie lymphoïde T.[42]

B.3. Facteurs environnementaux :

- Médicaments cytotoxiques (chimiothérapie) : alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de la topoisomérase II 'étoposide',[43]

- Agents physiques :
 - L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou lors de radiothérapie) [44, 45]
 - Exposition à des radiations non ionisantes (champs électromagnétiques) : comme vivre à proximité de lignes électriques.[46]
- Solvants organiques (toxiques professionnels) :Benzène : il existe une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition au benzène et l'incidence de leucémies, par contre aucun lien n'a été trouvé entre l'apparition de leucémies et l'âge de la première exposition[47, 48].
- Les engrais et les pesticides : Une méta-analyse récente confirme une association possible entre une exposition aux pesticides (herbicides phénoxyacétiques) et le développement d'une LAM[48, 49].
- Tabagisme : Environ 20 % des cas de LAM sont liés à la fumée du tabac, possiblement à cause du benzène que contient le tabac.[39]

IV. Diagnostic :

LAM (leucémie aiguë myéloïde) peut, d'un côté, se présenter de manière classique avec confirmation biologique d'emblée et, de l'autre, se traduire par des manifestations cliniques, masquées par un contexte particulier où il est difficile de suspecter une LAM en première[50].

A. Signes cliniques :

Les symptômes des LA sont liés à l'infiltration de la moelle osseuse, responsable d'une insuffisance médullaire globale et éventuellement d'autres organes par les cellules leucémiques ou « blastes ».

L'apparition des signes est en général rapide (pas plus de quelques jours à quelques semaines). Les patients présentent, de façon plus ou moins associée:

- ❖ Une symptomatologie clinique non spécifique (fatigue, amaigrissement, etc.) ;
- ❖ Un syndrome d'insuffisance médullaire lié à l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules blastiques. Elle apparaît rapidement et est quasi constante.

Elle peut d'emblée porter sur les trois lignées avec une pancytopénie, mais elle peut être dissociée et porter sur une ou deux lignées.

Ces cytopénies peuvent être asymptomatiques, ou s'accompagner de complications telles que :

- Syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, asthénie, vertige, dyspnée d'effort, tachycardie;

- Syndrome hémorragique lié à la thrombopénie : Les saignements les plus habituels sont le purpura pétychial cutané, les gingivorragies, les épistaxis et les ménorragies chez les femmes non ménopausées. Les hématuries et les hémorragies gastro-intestinales sont plus rares[51]. La présence de grands hématomes, de saignements prolongés aux points de ponction ou d'hémorragie viscérale doit faire évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui est une urgence thérapeutique[52, 53] ;



Figure 6: Purpura pétychial, possible manifestation d'une thrombopénie

- Syndrome infectieux liée à la neutropénie (granulocytopenie): risque élevé d'infections, bactériennes, fongiques et virales ; classiquement de la sphère ORL (allant jusqu'à l'angine ulcéro-nécrotique). Les patients peuvent se présenter avec une fièvre et une infection grave et/ou récurrente. L'étiologie de la fièvre n'est souvent pas retrouvée, bien que la sévérité de la neutropénie puisse être responsable d'une infection bactérienne de développement rapide, pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

L'apparition d'une fièvre dans ce contexte est appelée *neutropénie fébrile*, et constitue une urgence thérapeutique nécessitant le plus souvent une prise en charge en milieu hospitalier avec administration d'un antibiotique[54].



Figure 7: Splénomégalie (flèches jaunes) visible au scanner chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique

Ces cytopénies peuvent se manifester même en l'absence de cellules leucémiques circulantes et imposent le myélogramme.

- ❖ *Le syndrome tumoral* est souvent absent (moins fréquente 50% des cas dans LAM par rapport LAL qui est quasi-constant). Il est lié à la dissémination des blastes hors de la moelle osseuse et de l'accumulation dans les organes. Il peut comporter :
 - Une hypertrophie des organes hématopoïétiques : adénopathies, d'une hépato splénomégalie, leur présence évoquant davantage une leucémie lymphoblastique.

- une atteinte cutanée : sous forme de leucémides peut prendre diverses formes, notamment des papules ou des nodules et des plaques; elle peut être érythémateuse, brune, hémorragique ou violacée/gris-bleu[36] ;

Les localisations cutanées ne sont pas rares dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) [observées dans 2 à 11 % des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et jusque dans 30 à 45 % des LAM4 et LAM5] mais sont exceptionnellement révélatrices. Elles sont le plus souvent considérées comme de mauvais pronostic. Parmi les lésions cutanées associées ou révélatrices des leucémies, certaines (les leucémides) ne sont pas spécifiques, sans cellule tumorale en leur sein et d'autres sont spécifiques (*leukemia cutis* pour les Anglo-Saxons) et renferment une prolifération tumorale. La prolifération cellulaire est la même dans tous les territoires envahis.[55].



Figure 8. lésions papulonodulaires érythémateuses disséminées chez un patient atteint de LAM [a gauche], Leucémie cutanée se manifestant sous la forme de papules érythémateuses dont certaines ont des surfaces érodées, chez un patient qui a une leucémie myéloïde aiguë [en milieu], Hypertrophie gingivale [a droite]

- une atteinte muqueuse avec notamment une hypertrophie gingivale (augmentation du volume des gencives), très évocatrice de LAM4 ou LAM5;
- Des douleurs osseuses : Plus fréquentes dans les LAL que dans les LAM. Elles sont fréquentes chez l'enfant, souvent sévères, de rythme inflammatoire, bilatérales et symétriques, réveillant l'enfant la nuit. Elles peuvent affecter le squelette axial, notamment le rachis (possibilité de fractures vertébrales associées)[56], mais elles prédominent habituellement aux membres inférieurs. Des douleurs articulaires, soit en raison d'une atteinte osseuse de contiguïté, soit en raison d'une infiltration leucémique de la synoviale[57] [36]..

Les localisations cutanées et gingivales font partie des atteintes extra-médullaires les plus fréquentes des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) notamment LAM 5. Bien que les données disponibles soient encore contradictoires, elles sont en général considérées comme des facteurs de plus mauvais pronostic. Leurs spécificités cytogénétiques ou mutationnelles restent non établies à ce jour[58]

- une atteinte neuroméningée : plus fréquente dans les LAL que dans les LAM ; lors de l'envahissement du système nerveux central, pouvant être accompagnée de signes neurologiques (paralysies des nerfs crâniens, des céphalées, des symptômes visuels ou auditifs, une altération de l'état mental et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques transitoires)[59].
- ❖ Le syndrome de lyse tumorale : Lorsque la masse tumorale (c'est-à-dire le nombre de blastes) est très importante, un syndrome de lyse tumorale peut se déclencher. Il est lié à la destruction des blastes qu'elle soit spontanée ou liée à un traitement. Le contenu intracellulaire est alors relégué dans le sang, ce qui entraîne des perturbations des concentrations sanguines en ions (potassium, phosphate), visibles sur l'ionogramme. Cela peut entraîner une hyperkaliémie, délétère pour le rythme cardiaque ou une élévation de l'acide urique (hyperuricémie) pouvant conduire à des atteintes rénales via la formation de cristaux d'urate. La prise en charge du syndrome de lyse vise à rétablir un ionogramme normal par hydratation et administration d'électrolytes ; l'hyperuricémie peut être traitée par rasburicase, une enzyme qui dégrade l'acide urique[60].
- ❖ Le syndrome de leucostase est observé en cas d'infiltration massive des organes par les cellules leucémiques notamment dans les capillaires pulmonaires et cérébraux. Il se manifeste par une forte concentration des blastes dans le sang (blastose), une fièvre et des symptômes respiratoires (hypoxie réfractaire parfois sévère avec détresse respiratoire) et/ou neurologiques (troubles de conscience voire un coma ou des convulsions). Ce syndrome est une urgence thérapeutique dont l'issue peut être fatale [60].
- ❖ *Une coagulation intravasculaire disséminée* peut révéler la maladie, surtout au cours des leucémies aiguës à promyélocytes, provoquant une consommation des facteurs de coagulation avec, pour conséquences, un allongement du temps de Quick et du temps de céphaline, se manifestant par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux [61] [62].

B. Diagnostic biologique :

B.1. L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (NFS)

« Exceptionnellement normal » est l'une des premières étapes du diagnostic de la LA. Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme sont anormaux à des degrés divers et montrent :

- anémie quasi constante modérée à très sévère (hémoglobine = 13 à 5 g/dL), normo ou macrocytaire non régénérative,
- thrombopénie, très fréquente dans la majorité des situations, parfois majeure (< 10 G/L), liée à une insuffisance de production, et parfois à une consommation excessive (CIVD).
- leucocytose variable, allant d'une leucopénie (< 1G/L) plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L. Le nombre de lymphocytes n'est généralement pas affecté, signe mineur mais très évocateur de la nature myéloïde du processus leucémique.

Neutropénie fréquente avec parfois agranulocytose (< 0.5 G/L) nécessitant la démarche d'urgence correspondante

- voire pancytopénie plus ou moins profonde. [63-65]

B.2. Un frottis sanguin ou frottis de sang périphérique (FSP)

Qui objectivent une blastose sanguine (blastés circulants) de nombre variable (parfois presque 100%); un nombre > 20% évoque d'emblée d'une LA[66]. Diverses anomalies reflétant la dysérythropoïèse pouvant être présente dans 40% des cas de LAM ; comme ; poïkilocytose, hématies ponctuées, double population d'hématies, présence d'érythroblastés circulants.

Il n'y a pas de dysmyélopoïèse (neutrophiles, hématies, plaquettes) dans les LAL au diagnostic [72,73].

B.3. Le myélogramme

Examen clé du diagnostic et de la classification. Quelles que soient les circonstances de découverte et même s'il existe un nombre élevé de cellules leucémiques dans le sang un myélogramme est indispensable pour porter un diagnostic précis de LA. Il est réalisé au niveau du sternum (adulte) ou d'une épine iliaque postérosupérieure (enfant), sous anesthésie locale (ou générale chez l'enfant). Il confirme le diagnostic montrant une infiltration médullaire par des myéloblastés ou lymphoblastés (\geq 20 % mais souvent massive > 80 %).[38]

Les lignées normales sont hypoplasiques ou absentes. En cas de myélofibrose intense, le myélogramme peut ne pas être contributif et le diagnostic est porté sur une biopsie ostéomédullaire[67].

Le myélogramme permet de réaliser :

- une étude cytologique et un immunophénotypage utiles à la classification des leucémies,
- un caryotype médullaire, utile à visée diagnostique et pronostique, primordial pour les décisions thérapeutiques. Le caryotype constitue le facteur prédictif le plus important de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute, certaines anomalies génétiques pouvant être de bon pronostic, d'autres au contraire de mauvais pronostic,
- une biologie moléculaire pouvant servir, notamment, à l'analyse de maladie résiduelle

B.4. Cytologie

Elle se fait après une coloration au May-Grünwald-Giemsa qui, en général, met en évidence des éléments de différenciation myéloïde ou lymphoïde[62].

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en deux grands groupes:

- LAM: les blastes contenant souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés « corps d'Auer»
- LAL : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.[65]

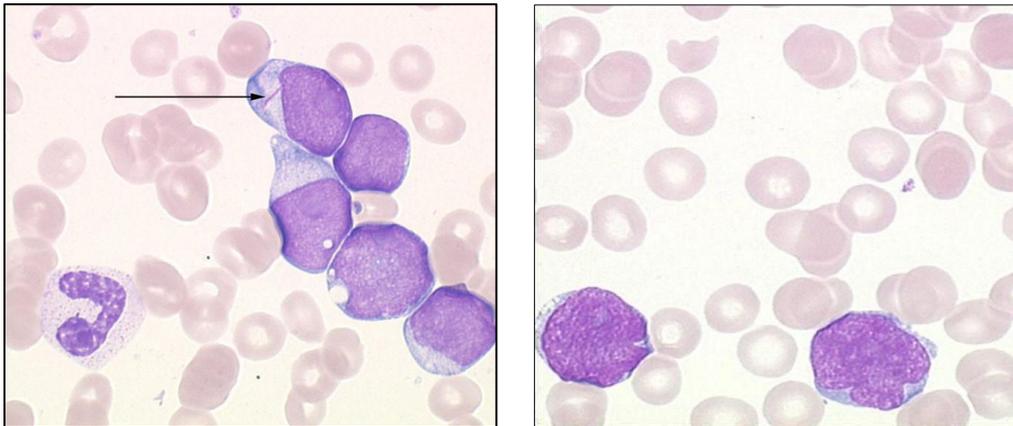


Figure 9. LAM1, Présence d'un bâtonnet rouge (flèche), appelé corps d'Auer (à gauche). LAL, Les blastes ont une taille moyenne, un noyau de contour irrégulier avec chromatine claire, et un cytoplasme de taille réduite. (à droite)

B.5. Cytochimie

La cytochimie consiste à colorer, grâce à leurs propriétés chimiques particulières des structures de la cellule spécifique d'une lignée. Reposant sur des réactions colorées visualisables au microscope optique, la cytochimie est destinée à l'identification des substrats et d'activités enzymatiques dans les

cellules. L'utilisation de la cytochimie ultra structurale contribue à l'identification d'une population blastique, afin de différencier l'origine myéloïde de lymphoïde, ainsi que l'origine granulocytaire de monocyttaire. [65, 68]

- Coloration cytochimique au Noir Soudan : Cette réaction est basée sur la propriété des graisses d'être des solvants de certains colorants, le Noir soudan B a une forte affinité pour les lipides et donne une coloration intense. Cette réaction est généralement positive dans la lignée granuleuse et négative dans la lignée lymphoïde. [69, 70]
- Coloration cytoenzymatique de la Myéloperoxydase- MPO : La MPO est mise en évidence dans les granulations azurophiles des granuleux et des monocytes. En présence de peroxydase, la benzidine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène et donne un composé coloré en bleu vert. Cette réaction est négative dans les LAL et positive dans les LAM avec un Seuil de positivité $\geq 3\%$. [71]
- Coloration Cytoenzymatique aux estérases non spécifiques NASDA : L'estérase non spécifique hydrolyse le Naphtol-ASD-Acétate «NASDA », ce qui produit de fins précipités bleus. Cette réaction très faible ou absente dans les myéloblastes, positivité franche dans les monoblastes. [65]

B.6. Immunophénotype

L'immunophénotypage est la détermination d'antigènes cellulaires, qu'ils soient membranaires, intracytoplasmiques ou nucléaires, il permet de caractériser la nature et le degré de différenciation des cellules leucémiques et constitue ainsi une étape essentielle au diagnostic et à la classification des LA. Il existe plusieurs techniques comme la cytométrie de flux, l'utilisation des anticorps monoclonaux et l'immunocytochimie. [72]

La cytométrie en flux est un outil incontournable dans la démarche diagnostic des LA, elle est définie comme l'étude précise de cellules isolées entraînées par un flux liquide.

Cette technique pléomorphe repose sur la caractérisation individuelle, quantitative et qualitative de particules en suspension dans un liquide [73]. Elle consiste à analyser les signaux optiques ou physiques émis par une particule coupant le faisceau lumineux d'un laser ou d'une lampe à arc. [74, 75]

Ces différents marqueurs sont aussi appelés CD (Cluster de Différenciation) correspondent à des molécules ayant une fonction cellulaire, chaque type cellulaire correspond un panel de CD. La CMF permet de déterminer avec certitude la classification de LAL, distinguer les sous- type (LAL B et T),

ainsi que le stade de maturation. Elle permet également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes[76].

D'une manière générale il est recommandé d'obtenir une positivité pour au moins deux marqueurs dans une lignée, associée à la négativité des marqueurs des autres lignées[77-79].

Tableau 3. Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire[80].

		Orientation rapide (assignation de lignée)	Définition d'entités cliniques
Ag d'immaturité		CD34 TdT*	HLA-DR
Ag de lignée précoces	Myéloïde	MPO*, CD13, CD33	CD1a, CD5 C μ
	Lymphoïde T Lymphoïde B	cCD3*, CD2, CD7 cCD79a* CD10, CD19, CD22 s ou c	
Ag de lignées plus tardives	Ag pan-leucocytaire Myéloïde	CD45	CD14, CD65 CD41 ou CD61 CD235 ou CD36 CD4, CD8, sCD3
	Lymphoïde T Lymphoïde B Autres lignées (NK, pDC...)	SIg	

*marqueurs localisés au niveau cytoplasmique ou nucléaire ; le marquage nécessite des agents de perméabilisation cellulaire (TdT : marquer lymphoïde et des LAM peu différenciées).

Remarque : CD2, CD56, CD7, et CD19 sont des Ag lymphoïdes fréquemment exprimés dans les LAM et sont donc moins fiables pour l'assignation de lignée.

Lymphoïde	T	TCR
	B	Chaînes légères intra-cytoplasmiques ou membranaires CD9 PAX5
	NK	CD7 CD16 CD56 CD57 CD94 CD158
Myéloïde	Contenu enzymatique des myéloblastes	Précoce : MPO, CD133 Différencié : lactoferrine intra-cytoplasmique
	Neutrophile	CD15, CD16, CD11b, (CD10+)
	Monocytaire	CD4low, CD11b, CD14, CD36, CD64 La co-expression des Ag est importante Lysozyme positif
	Érythroïde	CD36, CD71, CD235
	Plaquettaire	CD41, CD42, CD61
	Pdc	CD4, CD56, CD123, CD68, BDCA Lysozyme négatif

B.7. Cytogénétique

La cytogénétique est l'étude des phénomènes génétiques au niveau de la cellule, c'est-à-dire au niveau des chromosomes sans la nécessité d'extraire l'ADN : anomalies chromosomiques (de nombre et de structure), recombinaison de chromosomes, etc. Les techniques utilisées sont principalement la réalisation de caryotype, les méthodes de FISH (Fluorescent *In-Situ* Hybridation : hybridation in-situ par des sondes fluorescentes).

Les techniques cytogénétiques conventionnelles (caryotype) et moléculaires (FISH) sont maintenant intégrées dans le panel d'analyses indispensables au diagnostic de leucémie aiguë[81].

Cet examen a pour but de rechercher d'éventuelles anomalies sur le nombre et sur la structure des chromosomes qui contribuent à définir le type de leucémie et présentent aussi l'intérêt d'être des facteurs pronostiques indépendants, essentiels pour les choix thérapeutiques[82].

- Les anomalies de nombre correspondent à des monosomies ou des trisomies, portant sur une ou plusieurs paires, ce qui modifie la ploïdie de la cellule (hypodiploïdie - 45 Chr, ou hyperdiploïdie + 46 Chr).
- Les anomalies de structures peuvent exister, soit sans modification de la quantité totale des gènes de la cellule (translocations équilibrées), mais avec une altération de leur mode de fonctionnement (effet de position, création de gènes hybrides), soit avec une modification quantitative des gènes (délétions ou monosomies partielles, duplications ou trisomies partielles)[83]

Les 2 classifications génétiques les plus utilisées actuellement chez l'adulte sont celle de l'ELN qui prend en compte les données de la biologie moléculaire dans les caryotypes normaux et celle du MRC révisée en 2010[84].

a. Anomalies cytogénétiques des LAM :

Les anomalies chromosomiques clonales acquises sont retrouvées chez 50 à 70 % des patients atteints de LAM, avec une fréquence plus importante dans les formes secondaires. Les anomalies sont classées en 3 catégories : pronostic favorable, pronostic intermédiaire et pronostic défavorable[62].

Tableau 4. Classification génétique et pronostic des LAM selon les critères de l'ELN[85]

Favorable	20 % des patients, comprenant les translocations et équivalents
t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	
inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	
Caryotype normal et mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i>	
Caryotype normal et mutation <i>CEBPA</i>	

Intermédiaire	50 % des patients, comprenant les autres cas de figure, c'est-à-dire essentiellement les formes avec caryotype normal.
Caryotype normal et mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i>	
Caryotype normal et absence de mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i>	
Caryotype normal et absence de mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i>	
t(9;11)(p22;q23); <i>MLL-MLLT3</i> -	
Toutes les autres anomalies non classées comme favorable ou défavorable	
Défavorable	30 % des patients, comprenant les anomalies complexes
inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21q26); <i>RPN1-MECOM (EVII)</i>	
t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214 (CAN)</i>	
t(v;11q23)/ <i>MLL</i> réarrangé sauf t(9;11)(p22;q23)	
25 ou del(5q); 27; 217/abn(17p)	
Anomalies chromosomiques complexes (≥ 3 anomalies), monosomie des chromosomes 5 et 7	
Caryotype normal et absence de mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i> _{high}	
Mutation <i>RUNX1</i>	
Mutation <i>ASXL1</i>	
Mutation <i>TP53</i>	

b. Anomalies cytogénétiques des LAL:

Dans les LAL de l'adulte, on retrouve environ 40 à 50 % d'anomalies de structure et 20% d'anomalies de nombre. Un caryotype complexe est présent dans 5 % des LAL de l'adulte et associé, comme dans les LAM, à un pronostic défavorable[76, 86].

Les anomalies observées :

- Les formes hyperdiploïdes, à plus de 50 chromosomes, associées à un pronostic favorable.
- Les formes hypodiploïdes à 41 à 45 chromosomes sont rares. Un nombre de chromosomes inférieur à 44 est associé à un pronostic défavorable.
- la translocation t (9 ;22) (q34;q11) : entraîne la formation d'un chromosome hybride dénommé chromosome Philadelphie qui présent dans 5% des LAL de l'enfant, 20% des LAL de l'adulte et sa fréquence augmente avec l'âge[87].
- Les LAL3 sont associées aux translocations t(8 ;14), t(8 ;2) et t(8 ;22).
- La t(4 ;11) (q21 ;q23) est présente dans 3 à 8 % des LAL de l'adulte, associée aux LA biphenotypique[88]

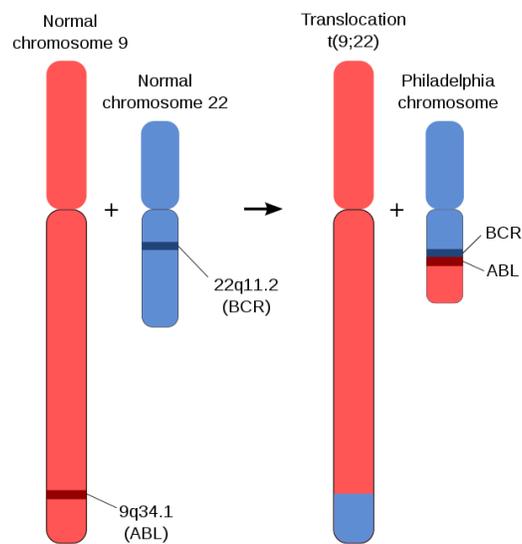


Figure 10. Représentation schématique de la formation du chromosome Philadelphie.

- La t(1 ;19) (q21 ;q13) induit une fusion entre le gène BCF (E2A) sur le chromosome 19 et PBX sur le chromosome 1.
- La t(11 ;14) est présente dans 25% des LAL-T.
- Les anomalies de 11q23 impliquant l'oncogène MLL « mixed lineage leukemia» concernent 7 à 15 % des LAL de l'adulte et sont associées à un pronostic péjoratif.

B.8. Biologie moléculaire:

Mettre en évidence des anomalies (translocations ou mutations) lorsque le caryotype est normal ou lors d'un échec. Elles nécessitent l'extraction d'ADN ou d'ARN à partir des cellules blastiques. Il faut donc, au diagnostic, dans la mesure du possible et systématiquement, congeler les cellules du sang et de la moelle (de préférence en DMSO).[62]

- **ARN = recherche de transcrits de fusion.** Les anomalies cytogénétiques précédemment décrites, particulièrement les anomalies t(15;17), t(8;21) et inv(16), génèrent des fusions géniques, résultant en l'expression de transcrits de fusion anormaux, PML-RAR α , AML1- ETO et CBF β -MYH11, respectivement. La détection de ces transcrits peut avoir une valeur diagnostique en cas d'échec du caryotype ou dans les rares cas (< 5 %) où l'anomalie chromosomique n'est pas visible en cytogénétique. Elle a également une valeur pronostique dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle dont le niveau influe, dans certains protocoles, sur les décisions thérapeutiques.[62, 88]
- **ADN = génotype.** Ces dernières années, la mise en évidence de mutations récurrentes de deux gènes a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des patients atteints de LAM, particulièrement du groupe cytogénétique intermédiaire dont l'évolution clinique demeurerait très hétérogène. Il s'agit des gènes NPM1 (gène codant pour la nucléophosmine) et FLT3 (gène codant pour le récepteur Flt3 [*FMS-Like Tyrosine kinase 3*]).

V. Facteurs de mauvais pronostic hématologique

- L'âge :
 - pour les LAL, un âge inférieur à 1 an (et surtout 6 mois) ou supérieur à 10 ans (et surtout 15 ans) est péjoratif. Le pronostic est particulièrement sombre après 60 ans,[89]
 - pour la LAM, un âge supérieur à 60 ans est de mauvais pronostic ;
- Les leucémies secondaires (à un syndrome myélodysplasique ou une néoplasie myéloproliférative, à une chimio ou radiothérapie) ;
- Une atteinte neuroméningée au diagnostic (LAL) ;

- Les formes hyperleucocytaires ;
- Une cytogénétique défavorable, certaines anomalies moléculaires ;
- Une mauvaise réponse à la thérapeutique (corticorésistance et chimiorésistance initiales, absence de rémission complète après l'induction).[38]

Tableau 5. Facteurs de mauvais pronostic reconnus

Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)
Facteurs de mauvais pronostic initiaux	
Âge > 60 ans	Âge > 60 ans
Cytogénétique défavorable, Certaines anomalies moléculaires (Monosomie 7, 5 caryotype complexe anomalie 11q23)	Cytogénétique défavorable [t(9;22) / BCR-ABL, t(4;11) / ALL1-AF]
Évolution depuis un syndrome myélodysplasique ou une néoplasie myéloproliférative Secondaire à une chimiothérapie antérieure	Atteinte neuroméningée
Score de performance OMS > 2	Score de performance OMS > 2
Comorbidités préexistantes : dilatation des bronches, coronaropathie, troubles du rythme, BPCO, hépatopathie, etc.	Comorbidités préexistantes : dilatation des bronches, coronaropathie, troubles du rythme, BPCO, hépatopathie, etc.
Hyperleucocytose initiale	Hyperleucocytose initiale (pour les LAL B)
Facteurs de mauvais pronostic liés à la réponse aux traitements	
	Corticorésistance
	Chimiorésistance
Absence d'obtention de la rémission complète en une cure	Absence d'obtention de la rémission complète en une cure
Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes	Maladie résiduelle persistante en biologie moléculaire dans certaines formes

VI. Traitement

Les leucémies aiguës sont des urgences thérapeutiques. Le traitement des leucémies aiguës doit être entrepris très rapidement dès le diagnostic posé. En effet, l'évolution des symptômes et la survenue de complications peuvent être extrêmement rapides, de telle sorte que tout retard peut réduire les chances de guérison [90].

A. But:

Le but de traitement de LA est d'obtenir une RC par une chimio d'induction et la maintenir le plus longtemps possible par une chimio de consolidation et d'entretien, voir une guérison par une allogreffe.

La rémission complète, première étape vers la guérison, est définie par l'amélioration de l'hémogramme (absence de blastes circulants avec corps d'Auer, nombre de polynucléaires

neutrophiles supérieurs à 1 G/l, hémoglobine supérieur à 10 g/dl, nombre de plaquettes supérieures à 100 G/L) ; et par un frottis médullaire riche (comportant moins de 5 % de cellules blastiques); l'indépendance aux transfusions de globules rouges et la disparition de toutes les atteintes extramédullaires présentes au diagnostic.

B. Traitement symptomatique (réanimation hématologique)

- Lutter contre l'anémie: transfusion de culots globulaires (CG) phénotypés de préférence filtrés, lors de chute du taux d'hémoglobine sont généralement en dessous de 8 g/dl [3cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'enfant, 6cc/kg ↑ Hb de 1g chez l'adulte].
- Lutter contre le syndrome hémorragique:
 - Transfusion de concentrés standard plaquettaires (CSP) lors de thrombopénies inférieures à 5 G/l (1unité/7-10kg de poids. De préférence, utiliser des CUP vu le risque d'alloimmunisation dans le système HLA [1 CUP= 10U CSP], 1CUP 1-2fois/semaine).
 - Corticothérapie à base hémostatique 0,5mg/kg/j.
 - Chez la femme en âge de procréer: oesoprogestatifs pour bloquer le cycle menstruel.
- Lutter contre le syndrome infectieux:
 - Traitement préventif: isolement en chambre stérile ; hygiène bucco-dentaire ; nourriture stérile ; décontamination digestive par nifuroxazide (Ercyfuryl[®]) 6 gélules/j ; prévention des Candidose par amphotéricine B (Fungizone[®] bain de bouche).
 - Traitement curatif: Traitement de tout épisode fébrile [synonyme d'infection].
 - traiter toute infection déclarée par 2 antibiotiques à large spectre, après prélèvement bactériologique associant: B lactamine+ aminoside.
 - les infections virales, par de l'Acyclovir en cp, en local voir même en perfusion.
 - en cas d'infection mycosique: mucite grade 1 et 2, administration de Fuconazole 200mg/j per os. Si mucite de grade 3 ou 4 avec atteinte digestive, Fungizone en perfusion 1mg/kg/j avec surveillance de la fonction rénale.
- Lutter contre le syndrome de lyse tumorale:
 - Hydratation suffisante par solutés glucosés et bicarbonatés 3 l/m²/j.
 - Urate Oxydase (Fasturtec[®]) 2-4 amp en IVD ou hypouricémiant type Allopurinol[®] 10mg/kg/j.

C. Chimiothérapie

C.1. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) :

Elles sont définies en fonction du type de LAM, des facteurs pronostiques en particulier génomiques, de l'âge et de l'état général du patient.

a. Traitement des patients éligibles à une chimiothérapie intensive

La chimiothérapie intensive, à visée curative, se déroule en plusieurs phases sur une période d'environ 6 mois : induction, consolidation et entretien.

Phase d'induction : l'objectif est l'obtention de la rémission complète, définie par moins de 5 % de blastes intramédullaires, l'absence de corps d'Auer, et la correction de la NFS. La chimiothérapie standard de référence repose sur une association anthracyclines (daunorubicine ou idarubicine) + cytarabine, par exemple : « chimiothérapie type 3 + 7 » ou association fixe de daunorubicine et de cytarabine.

Phase de consolidation : elle consiste en 2 à 3 cycles de chimiothérapie suivis ou non d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour prévenir la rechute, en présence de facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic (voir Évaluation et options thérapeutiques).

Phase d'entretien : réservée à certaines pathologies, les LAM3, elle est d'une durée de 2 ans par chimiothérapie orale.

Les cures sont suivies d'une période d'aplasie prolongée de 4 à 6 semaines à l'induction, de 2 à 3 semaines en consolidation, nécessitant des hospitalisations prolongées, un support transfusionnel et une prise en charge des complications, notamment infectieuses.

La chimiothérapie intensive permet d'obtenir 60 à 65 % de guérison pour le groupe pronostique favorable, 40 à 45 % pour le groupe intermédiaire et 20 à 30 % pour le groupe défavorable [91, 92].

b. Traitement des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive

Il est adapté au type de LAM et à l'état du patient.

c. Gestion des rechutes de LAM

La LAM est réfractaire si la rechute intervient à moins de 6 mois de la rémission complète. La rechute est précoce si elle intervient moins de 12 mois après la rémission complète et tardive plus de 12 mois après. Les 2 premiers types de rechutes sont associés à un mauvais pronostic. Les rechutes tardives recevront un nouveau traitement d'induction intensif. Dans certains cas, une association chimiothérapie + anticorps monoclonal anti-CD33 peut être proposée. Les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de

CSH en 1^{re} rémission complète peuvent se voir proposer une allogreffe de CSH en 2^e rémission complète si un donneur est identifié et que leur âge et état général le permet [36, 93].

C.2. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL)

Elles sont définies en fonction du type de LAL, des facteurs pronostiques en particulier génomiques, de l'âge et de l'état général du patient.

a. Traitement des patients éligibles à une chimiothérapie intensive

La chimiothérapie intensive, à visée curative, se déroule en plusieurs phases sur une période d'environ 30 mois. Elle comporte une phase d'induction d'environ 4 semaines et des phases de consolidation sur environ 6 mois, avec traitement ou prévention des atteintes neuroméningées par chimiothérapie intrathécale et irradiation de l'encéphale. Une chimiothérapie d'entretien systématique est poursuivie en ambulatoire pendant 2 ans.

En fonction des facteurs pronostiques en particulier génomiques et du niveau de maladie résiduelle en post-induction et 1^{re} partie de consolidation, certains patients se verront proposer une greffe de cellules souches hématopoïétiques en 1^{re} rémission complète.

La chimiothérapie standard de référence repose sur l'association de cyclophosphamide, vincristine, L-asparaginase, anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine ou idarubicine), méthotrexate, cytarabine, 6-mercaptopurine et corticoïdes[94].

La chimiothérapie intensive permet d'obtenir 90 % de rémission complète et une survie globale à 5 ans de 70-80 % pour les faibles risques et 40 % pour les hauts risques.

b. Traitement des patients non éligibles à une chimiothérapie intensive

Le traitement est adapté à l'âge avec des doses de chimiothérapie réduites, sur le même principe, avec différentes phases (induction, consolidation et entretien).

c. Gestion des rechutes de LAL

La LAL est réfractaire si la rechute intervient à moins de 6 mois de la rémission complète. La rechute est précoce si elle intervient moins de 12 mois après la rémission complète et tardive plus de 12 mois après.

Il n'y a pas de traitement standardisé, celui-ci dépendant de l'âge et de la situation clinique. Pour les patients jeunes, on peut proposer un traitement classique ou un traitement avec de la clofarabine. Les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH en 1^{re} rémission complète peuvent se voir proposer une

allogreffe de CSH en 2^e rémission complète si un donneur est identifié et que leur âge et état général le permet. Le tisagenlecleucel peut être discuté avant 25 ans [94].

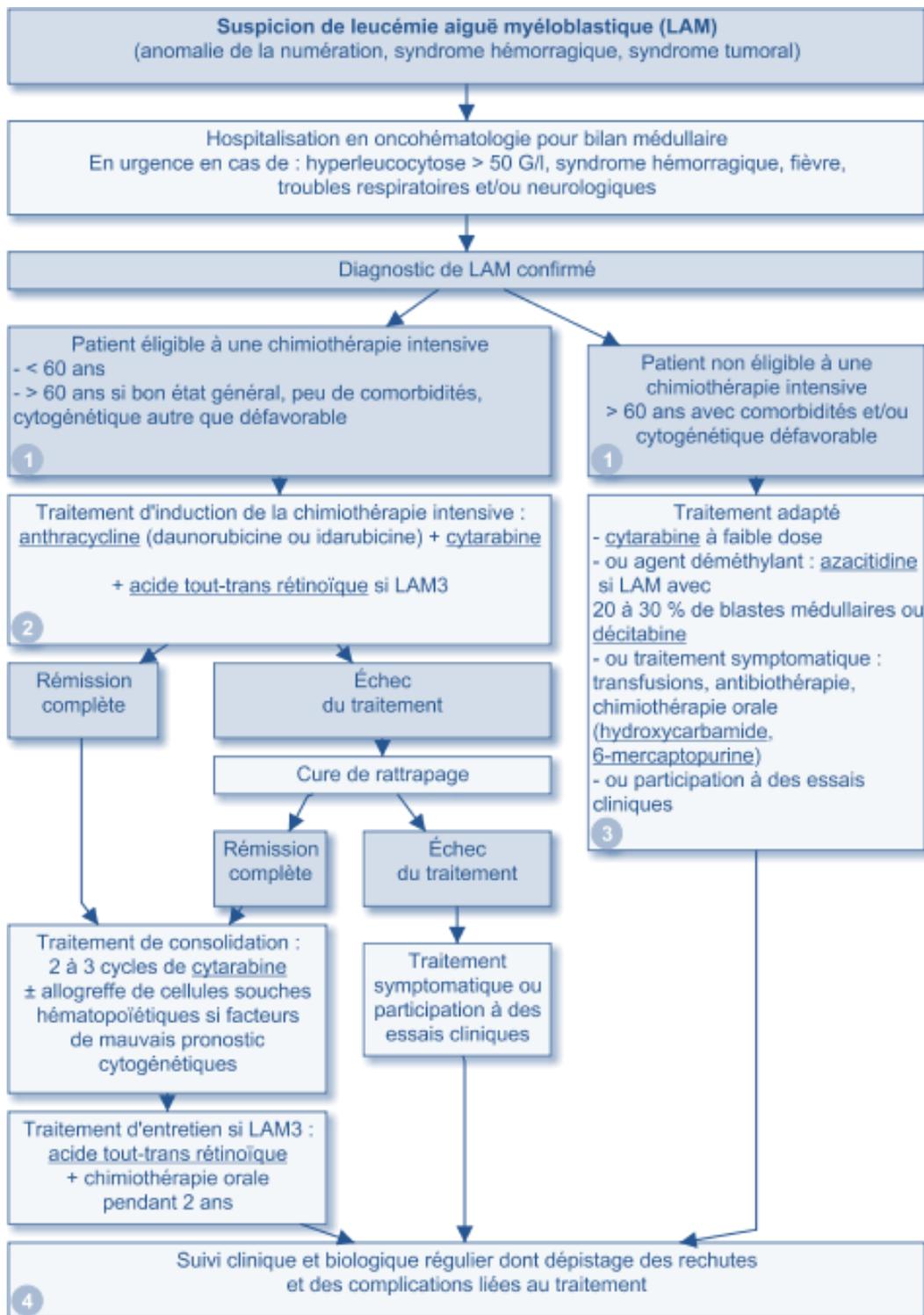


Figure 11. Schémas de la prise en charge de LAM[95]

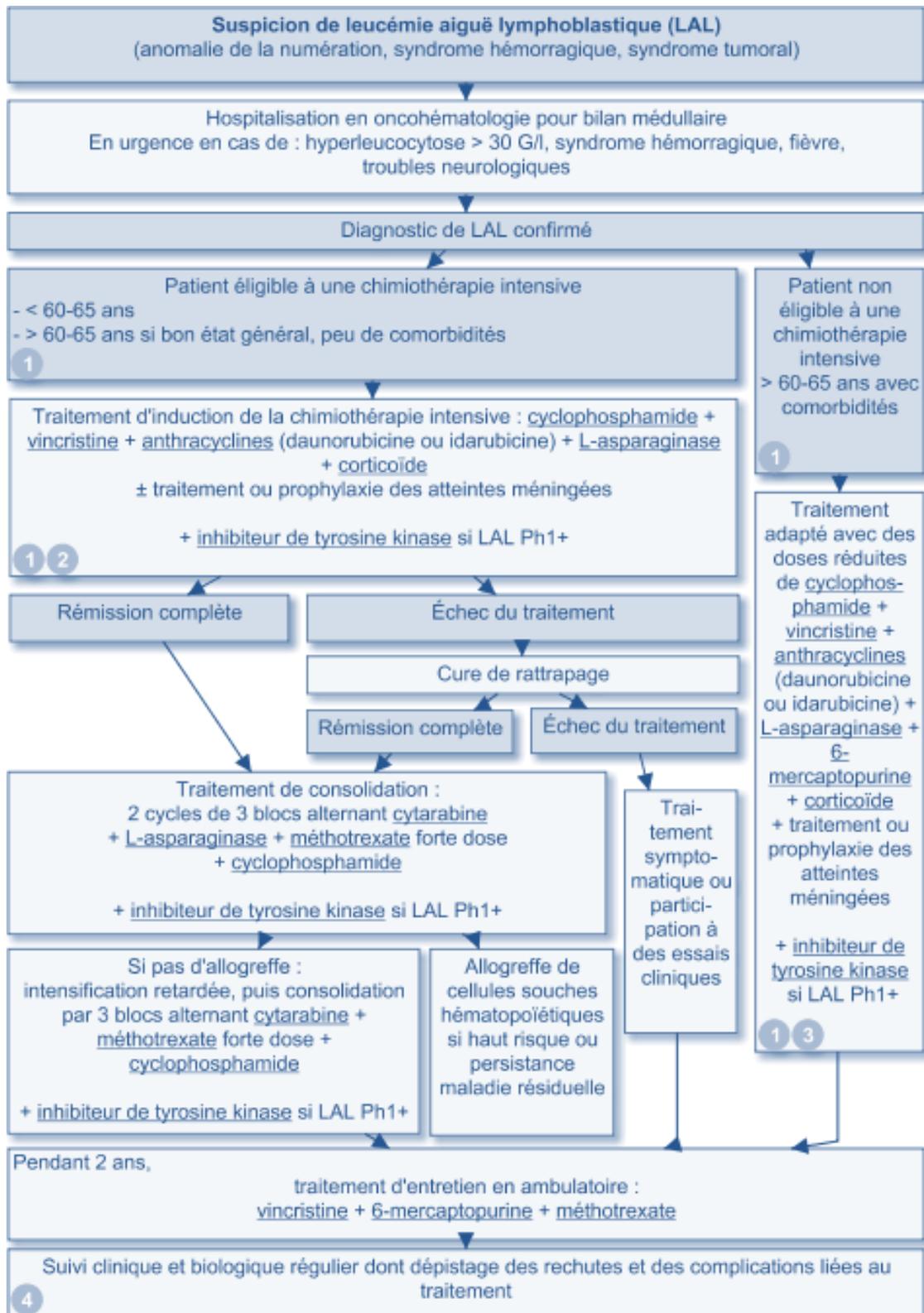


Figure 12. Schémas de la prise en charge de LAL[95]

D. Effets indésirables et complications précoces des traitements

D.1. Complications liées à la chimiothérapie

L'aplasie, nécessaire et volontairement provoquée par la chimiothérapie d'induction, peut être source de morbidité, voire de mortalité. Les effets indésirables le plus fréquemment rencontrés sont présentés dans le tableau 14.

Tableau 6. Principaux effets indésirables aigus de la chimiothérapie[38]

Effets indésirables	Conduite à tenir
Une néphropathie uricosurique ou un syndrome de lyse tumorale par catabolisme rapide de la tumeur par le traitement d'induction	Hydratation suffisante et par la prescription d'allopurinol®
Nausées, vomissements, diarrhées	Prescription systématique d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques Chez les patients sous méthotrexate ou mercaptopurine, dosage des transaminases
Anémie (due à la leucémie ou postthérapeutique)	Si le taux d'hémoglobine est < 80 g/L (ou en cas de mauvaise tolérance), avis spécialisé pour une compensation par des concentrés érythrocytaires phénotypés
Thrombopénie (due à la leucémie ou postthérapeutique)	Si le nombre de plaquettes est < 10 G/L, avis spécialisé pour une compensation par des transfusions de plaquettes (quand projet curatif)
Neutropénie (due à la leucémie ou postthérapeutique)	Chez le patient ambulatoire, en cas de fièvre isolée > 38,2 °C, réalisation d'un hémogramme (si possible) puis : <ul style="list-style-type: none">• prescription d'une antibiothérapie empirique à large spectre couvrant les bacilles Gram négatifs et le streptocoque (bétalactamines + quinolones), à domicile, par voie orale, en collaboration avec l'oncohématologue ;• hospitalisation immédiate dans les cas suivants :<ul style="list-style-type: none">- signes de gravité de la fièvre (malaise, hypotension, dyspnée),- mucite empêchant de prendre des antibiotiques par voie orale,- absence d'apyrexie 48 à 72 heures après le traitement antibiotique <i>per os</i> d'épreuve. Si la neutropénie est prolongée, il y a un risque d'infections fongiques invasives (cause majeure de morbidité et de mortalité) qui nécessitent

- des précautions d'hygiène au domicile ;
- une prophylaxie fongique prescrite en hospitalisation

**Fièvre sans neutropénie
(souvent après manipulation
du cathéter)**

Vérification du cathéter central
Prise de contact avec l'onco-hématologue

Alopécie

Prescription d'une prothèse capillaire

Mucite

Traitement étiologique, bains de bouche, prescription d'antalgiques

Les causes principales de mortalité lors de l'induction sont les infections, les hémorragies et les leucémies réfractaires. La mortalité associée au traitement augmente avec l'âge, un mauvais état général et des fonctions d'organes limitées. Elle se situe vers 5–10% pour les patients de moins de 50 ans et vers 10–20% pour les patients âgés autour de 60 ans. Les traitements antibiotiques prophylactiques ou les facteurs de croissance hématopoïétiques comme G-CSF (filgrastime, lénograstime) ne permettent pas de diminuer le risque infectieux ou létal et ne sont donc pas prescrits habituellement[96].

D.2. Complications liées à la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Outre la forte toxicité des doses myéloablatives des chimiothérapies de conditionnement, les complications liées à la greffe de CSH peuvent être les suivantes :

- Une réaction du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease* ou GVHD), c'est-à-dire une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte. Les principaux organes touchés sont la peau, le foie et le tube digestif, avec des manifestations qui peuvent être très variées. La GVHD peut se manifester de manière aiguë (dans les 100 premiers jours après une allogreffe) ou chronique ;
- Des complications infectieuses comparables à celles observées dans les déficits immunitaires (CMV, aspergillus, etc.).

Ces complications relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Chapitre IV :
Classifications des
leucémies aiguës

I. Classification FAB (1976):

C'est une classification réalisée par un groupe de chercheurs Français, Américains, et Britanniques en 1976 et réactualisée en 1988, elle repose sur des critères morphologiques et cytochimiques[64, 65].

A. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) :

Tableau 7. Classification FAB des LAL[65, 97].

Classe	Description
LAL 1	La majorité des cellules sont de petite taille (12-15 μ), RNC très augmenté, noyau rond et régulier, nucléoles rarement visibles, chromatine fine et homogène, cytoplasme réduit de basophilie variable. Elles représentent 85 % des LAL.
LAL2	Taille cellulaire hétérogène (plus de 15 μ), RNC diminué, noyau irrégulier à pourtour encoché avec des replis, souvent nucléolé, chromatine fine ou condensée, cytoplasme de basophilie variable. Elles représentent 15% des LAL et prédominent chez l'adulte.
LAL 3	Type Burkitt, cellules de grande taille 15 à 25 μ de diamètre, d'aspect homogène, présence d'un ou de plusieurs nucléoles, cytoplasme basophile assez abondant comportant de nombreuses vacuoles. Les LAL 3 touchent aussi bien les enfants que les adultes.

B. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) :

Tableau 8. Classification FAB des LAM.

Classe	Description
LAM 0	<u>LAM avec différenciation minimale.</u> (2% des LAM) : Blastes > 90% dans la MO; il s'agit de myéloblastes sans granulations ni corps d'Auer ni positivité pour la MPO; l'immunophénotype est nécessaire.
LAM 1	<u>LAM sans maturation.</u> (20% des LAM) : Blastes > 90% dans la MO ; myéloblastes avec quelques granulations azurophiles, un corps d'Auer, ou les 2; la cytochimie de la MPO est + dans $\geq 3\%$ des blastes.
LAM 2	<u>LAM avec maturation.</u> (30% des LAM) : Blastes : 20 – 90% dans la MO ; les myéloblastes ont parfois un corps d'Auer volumineux, avec persistance de la maturation granulocytaire (rechercher les signes éventuels de dysplasie, ou un excès de granulocytes basophiles). MPO très +.
LAM 3	<u>LA dite à promyélocytes.</u> (10% des LAM) : Les blastes (20 – 100%) sont souvent hypergranuleux et quelques-uns contiennent des corps d'Auer très nombreux (fagots); MPO très +. Il existe une forme classique, plutôt leucopénique, et une forme "variante" ou LAM3v, souvent hyperleucocytaire, dont les blastes sont pauvres ou dépourvus de granulations.

LAM 4	<u>Leucémie myélomonocytaire aiguë.</u> (15% des LAM) : Ressemble à une LAM2, mais avec monocytose sanguine > 5 G/L ou monocytose médullaire > 20% (ou lysozyme sérique ou urinaire > 3N. Le variant LAM4eo est caractérisée par la présence dans la MO (mais pas dans le sang) d'un excès d'éosinophiles dysplasiques
LAM 5	<u>LA monoblastique.</u> (15% des LAM) : Cellules monocytaires > 80% dans la moelle. Selon que les blastes sont peu différenciés (monoblastes) ou plutôt différenciés (promonocytes / monocytes) on définit les LAM5 peu différenciées (LAM5a) ou différenciées (LAM5b). La MPO est négative ou finement positive, et les estérases NASDA sont + et inhibées par le NaF.
LAM 6	<u>Erythroleucémie.</u> (5% des LAM) N'existe plus dans la classification OMS 2016. Elle correspondait aux cas ayant > 50% d'érythroblastes dans la MO et > 20% de myéloblastes au sein de la granulo monopoïèse (seule persiste dans l'OMS 2016 la leucémie érythroïde pure).
LAM 7	<u>LA mégacaryocytaire.</u> (2% des LAM) Blastes > 20% dans la MO, dont au moins la moitié est des mégacaryoblastes. La BOM et l'immunophénotype sont utiles pour conforter le diagnostic.

II. Classification EGIL (1988):

Cette classification est basée sur l'immunophénotypage par cytométrie en flux des cellules blastiques [65, 98].

Tableau 9. Classification immunophénotypique des LAL-B selon EGIL[88].

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs
B-I	pro-B	CD19+, c CD79a+, CD22+	TdT +, CD10-, cIgM-, sIg -(κ ou λ)
B-II	Commune	s ou c (au moins 2 des 3	TdT +, CD10+, cIgM-, sIg -(κ ou λ)
B-III	pré-B	marqueurs).	TdT +, CD10+, cIgM+, sIg -(κ ou λ)
B-IV	B mature	DR +	TdT -, CD10+/-, cIgM+, sIg +(κ ou λ)

Tableau 10. Classification immunophénotypique des LAL-T selon EGIL[88]

EGIL	Equivalent « physiologique»	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T-I	pro-T	CD3+, CD7+, TdT +, DR	Aucun
T-II	pré-T	+	CD2+, CD5+/-, sCD3-, CD1a-
T-III	T corticale		CD2+, CD5+, CD4+, CD8+, CD1a+, sCD3-
T-IV	T mature		T-Iva : CD2+, CD5+, sCD3+, TCR α/β+, CD4+ ou CD8+ T-Ivb : CD5+, sCD3+, TCR γ/δ+, CD2-, CD4-, CD8-

III. Classification OMS (2016):[5, 17, 30, 37].

A. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) :

Tableau 11. Révision 2016 de la classification OMS des LAM

1-LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes
<ul style="list-style-type: none">• LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1• LA promyélocytaire avec PML - RARA• LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11• LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)• LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214• LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM• LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1• LAM avec mutation NPM1• LAM avec mutation bi allélique CEBPA• Entités provisoires :<ul style="list-style-type: none">- LAM avec BCR-ABL1- LAM avec mutation RUNX1
2- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies
<ul style="list-style-type: none">• Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif /dysplasique.• Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique
3-Néoplasies myéloïdes post chimiothérapie
<ul style="list-style-type: none">• Correspondent soit à une LAM-t soit à un SMD-t
4-LAM sans autre spécification par ailleurs (NOS)
<ul style="list-style-type: none">• LA Myéloblastique avec différenciation minimale• LA Myéloblastique sans maturation• LA Myéloblastique avec maturation• LA myélomonocytaire• LA monoblastique / monocytaire• LA érythroïde pure « l'érythroleucémie » (ancienne LAM6) disparaît en 2016.• LA mégacaryoblastique• LA Myéloblastique à composante basophile• LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)
5-Sarcome granulocytaire
On classe ici uniquement les sarcomes myéloïdes de novo sans évidence de maladie médullaire.
6-Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle
<ul style="list-style-type: none">• Réaction leucémoïde transitoire• LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

B. Leucémie aiguë lymphoïde (LAL) :

Tableau 12. Révision 2016 de la classification OMS des LAL

1-Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques B (LAL-B)

- Leucémie aiguë / Lymphome lymphoblastique B sans autre spécification
- Leucémie aiguë / Lymphome lymphoblastique avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL (maintenant KMT2A) réarrangé
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie (<44 chromosomes)
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
 - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3 - PBX1
 - Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1 – like.
 - Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec iAMP21

2-Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques T (LAL-T)

Une catégorie unique (et 2 entités provisoires), quels que soient l'immunophénotype et le caryotype.

- Entité provisoire: LAL à précurseurs T précoces (early -T)
- Entité provisoire : leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique à cellules NK

C. Leucémies aiguës de lignée ambiguë [29, 65] :

Tableau 13. Révision 2016 de la classification OMS des LA de lignée ambiguë

1-Leucémies aiguës indifférenciées

- Les blastes ne présentent pas de différenciation morphologique myéloïde. négatifs pour les cytochimies MPO et estérase,
- Pas d'expression d'antigène lymphoïde B, T, ou myéloïde, NK, dendritique ou basophile.

2-Leucémies aiguës de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2)

- LA de phénotype mixte avec un chromosome Ph1.

3-Leucémies aiguës de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé (lymphoblastes + monoblastes)

- Observables à tous les âges.
- LA hyperleucocytaire, avec une double population de blastes, lymphoblastes et monoblastes.
- Le partenaire de la translocation est AF4 localisé en 4q21.

4-Leucémies aiguës de phénotype mixte « b » et myéloïde, sans autre spécification

- Les blastes ressemblent à des lymphoblastes, ou sont un mélange de cellules ressemblant à des lymphoblastes et d'autres à des myéloblastes.

5-Leucémies aiguës de phénotype mixte « t » et myéloïde, sans autre spécification

- Les blastes sont un mélange de petits et grands lymphoblastes tous avec un rapport N/C très élevé.

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif de travail :

Notre travail a pour objectif principal de préciser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de la leucémie aiguë de la population de Tlemcen.

L'objectif secondaire est d'évaluer la survie de cette population.

II. Matériels et méthodes :

Ce travail a été effectué au niveau du service d'hématologie clinique de CHU de Tlemcen et CLCC Tlemcen durant l'année 2021.

A. Types et période d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective effectuée durant la période du 1 janvier 2018 au 31 décembre 2019.

B. Population étudiée :

Notre étude a porté sur des patients adultes atteints de leucémie aiguë, et des deux sexes hospitalisés et suivis dans le service d'hématologie de C.H.U de Tlemcen.

1. Critères d'inclusion : Dans notre étude, nous avons inclus :

- Les patients avec âge supérieur à 16 ans,
- Les patients avec un dossier complet

2. Critères de non inclusion : N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Les patients avec un dossier incomplet ou inexploitable.
- Les patients perdus de vue

C. Représentation du service hématologique de CHU de TLEMEN :

Le service d'hématologie clinique est située au niveau du 3^{ème} étage de la coté est de l'hôpital CHU Tlemcen, Il est constituée de 12 lit d'isolement.

Le service s'occupe de la hospitalisation des patients souffrant des hémopathies, les patients programmés pour les cures de chimiothérapie, Il est chargé de la demande de la différents analyse médicaux , de la pratique des myélogrammes et des biopsies osteomédullaires .

D. Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à l'aide des dossiers médicaux des patients, nous permettant de recueillir des informations sur les caractéristiques des patients sur des fiches Excel. Les caractéristiques sont :

- Numéro dossier, date d'hospitalisation
- Socio démographiques : âge, sexe, résidence...
- Socio-économiques : niveau d'instruction, profession actuelle ...
- Variables pathologiques : antécédents personnels et familiaux
- Données cliniques
- Donnée biologiques

E. Limites de notre étude :

Notre étude aurait certainement plus de crédibilité si toutes les contraintes étaient surmontées. Pour celles-ci, nous pouvons citer :

- La courte période d'étude et par conséquent le faible échantillonnage.
- Le non disponibilité du CMF et de la cytogénétique dans notre CHU et le cout très élevé de ces derniers dans le secteur privé, fait que la moitié de nos patients n'ont pas bénéficié.
- Les patients perdus de vue ayant changé de ville et dont le diagnostic de LA avait été posé avant même parfois de la classer.
- Perte de certains dossiers liés à un problème d'archivage.
- L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers. A titre d'exemple la région d'origine, les antécédents, la profession, le niveau socioéconomique, les données d'hémogramme à l'admission...

F. Traitement des données :

Nous avons établi une base de données sur Microsoft office Excel 2013 où les données épidémiologiques, cliniques ainsi que les résultats des examens biologiques ont été reportés pour faire l'analyse statistique.

Les graphes ont été ensuite construits après transfert des données sur Microsoft office Excel 2013.

Les résultats sont présentés sous forme d'effectif et/ou pourcentage.

III. Résultats et interprétation :

Durant la période de l'étude, nous avons collecté des informations par des 20 cas de leucémie aiguë.

A. Aspects épidémiologiques

1. Répartition géographique

La figure 13: présente la répartition géographique des patients atteint de leucémie aigüe.

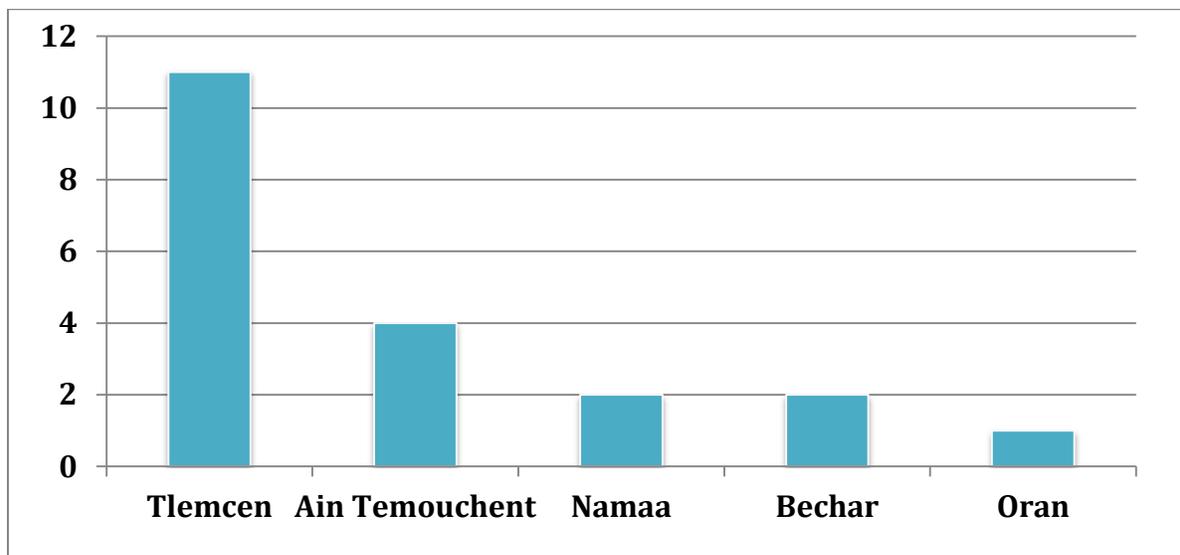


Figure 13. Schémas de la répartition géographique des patients.

Le lieu de résidence est précisé dans les dossiers des malades, 11 patients sont originaires de la wilaya de Tlemcen (55%), alors que 9 malades demeurent hors de la wilaya de Tlemcen (45%).

On remarque une fréquence élevée de la leucémie aigüe à la wilaya de Tlemcen 11 cas (55%), par rapport à 20 cas cumulé sur tous les dossiers. Les fréquences les plus élevées sont celle de Tlemcen 11cas (55%), Ain tmouchent 4cas (20%). Des fréquences plus basses ont été constatées sur les autres wilayas telle que : Naama 2 cas (10%), Bechar 2 cas (10%), Oran 1 cas (5%).

2. Répartition des patients par sexe.

La figure 14: présente la répartition des patients atteint de leucémie aigüe par le sexe.

La population analysée a montré une prédominance masculine pour la totalité des cas de LA.

En effet, 12 de nos patients étaient de sexe masculin et 8 de sexe féminin soit respectivement 60 % et 40 % des cas. La sex-ratio était de 1,5.

La sex-ratio des cas de LAM confondus était de 1,43 contre 2 pour les LAL.

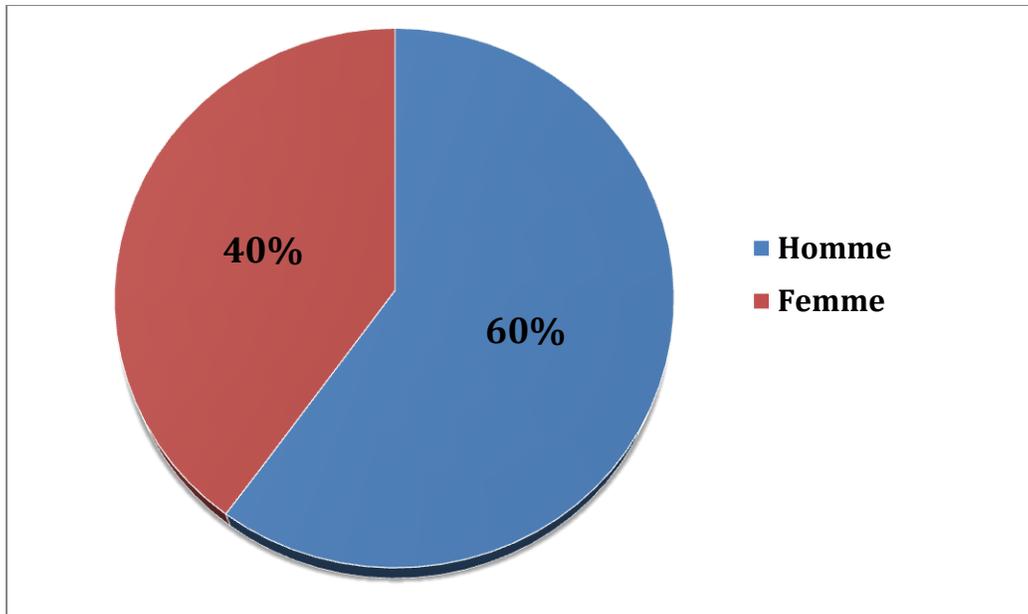


Figure 14. Schémas de la répartition des patients par sexe.

3. Répartition des patients par sexe et type de cancer :

La répartition des patients atteints de leucémie aigüe à Tlemcen est présentée dans le tableau 14 :

Tableau 14. Répartition des patients atteints de leucémie aigüe selon le sexe et le type de cancer.

		Type de cancer		Total
		LAM	LAL	
SEXE	Masculin	10 (50%)	2 (10%)	12 (60 %)
	Féminin	7 (35 %)	1 (5%)	8 (40 %)
Total		17 (85%)	3 (15%)	20 (100 %)

On remarque, une fréquence plus élevée chez les hommes atteints par la leucémie aigüe. Parmi les 17cas atteints de leucémie myéloïde aiguée, on note qu'il y a 10 hommes et 7 femmes .Et parmi les 3 cas atteints de leucémie lymphoïde aiguée on a noté qu'il y a 2 hommes et une femme.

On a noté aussi 17 patients atteints de LAM (85%) dont 10 masculins (sex- ratio est de 1.43) et 3 patients atteints de LMC (15%) dont 2 masculins (sex ratio est de 2).

4. Répartition des patients par les tranches d'âge :

La répartition des nouveaux cas de LA selon l'âge de survenue est présentée par la figure 15

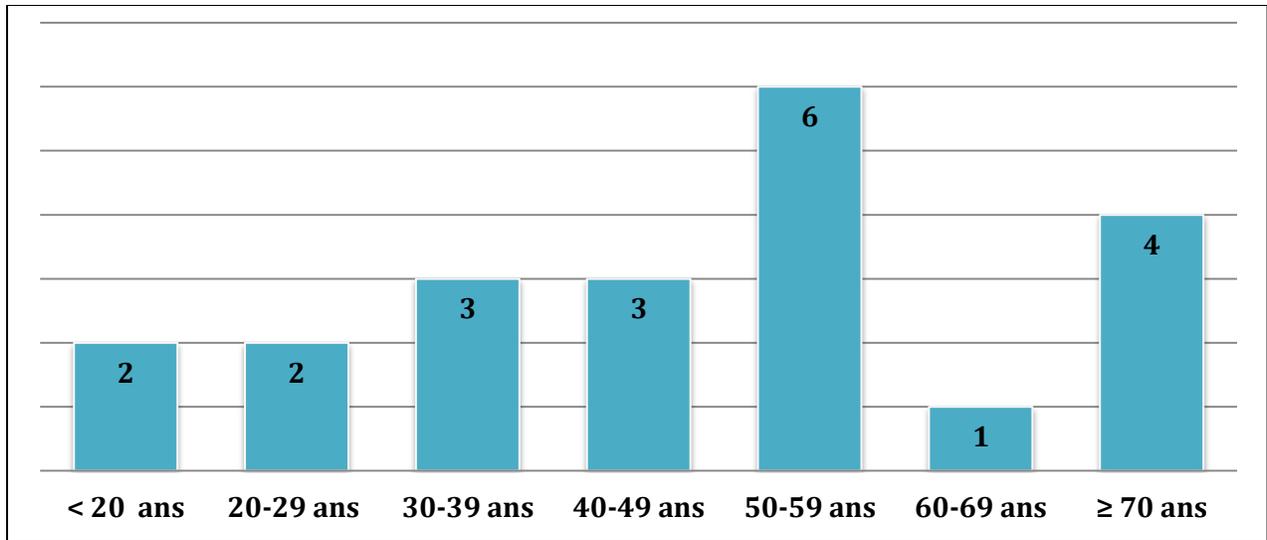


Figure 15. Schémas de la répartition des patients selon les tranches d'âge

L'âge moyen des patients atteints de leucémie aigüe est de 48.1 ans et l'âge médian est de 49.5 ans. Le pic de fréquence est situé dans la tranche d'âge entre 50 ans et 59 ans avec un pourcentage de 30%. Cependant la fréquence la plus basse est constatée dans la tranche d'âge entre 60-69 ans avec un pourcentage de 5 %.

5. Répartition des patients par les dates de diagnostic et le type de cancer

La figure 16: illustre La répartition des patients par les dates de diagnostic et le type de cancer

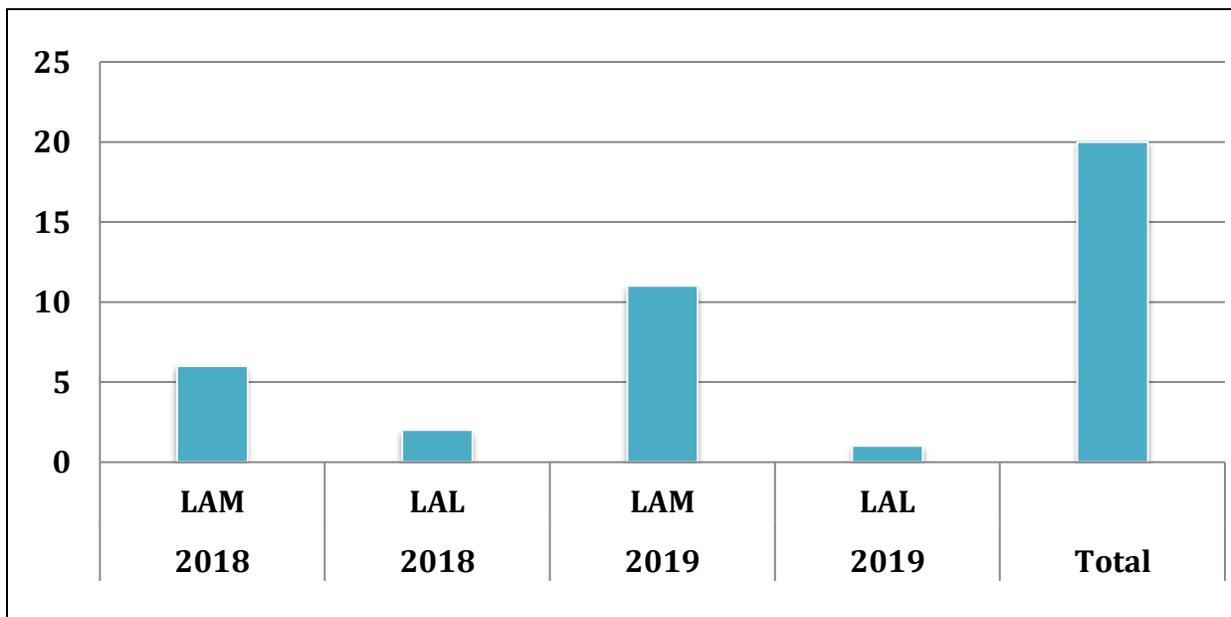


Figure 16. Schémas de la répartition des patients par les dates de diagnostic et le type de cancer.

Sur cette représentation graphique On a noté 12 patients atteints de LA (60%) l'année 2019, dont 11 sont LAM. Et 8 patients atteints de LA (40%) l'année 2018 dont 6 LAM.

6. Répartition de la population étudiée selon l'activité professionnelle :

Nous rapportons dans nos résultats, une répartition de la population malade selon la profession mais sans connaître vraiment les risques professionnels ou domestiques (produits cancérigènes) qui peuvent influencer sur l'incidence de cette maladie. Nous notons que la plupart des patients sont en retraite et qu'ils ont pratiqué plusieurs métiers pendant leur vie ou sans activités professionnelles.

B. Résultats cliniques :

1. Répartition des patients par la comorbidité

La figure 17: illustre La répartition des patients par la comorbidité.

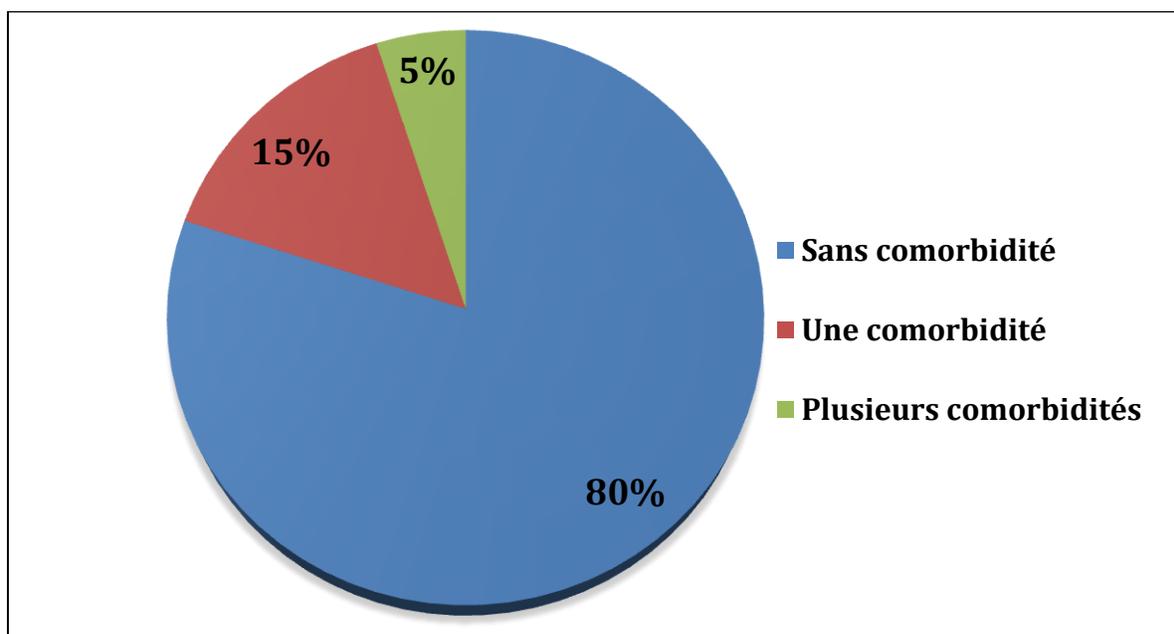


Figure 17. Schémas de la répartition des patients par la comorbidité

Sur 20 cas de patients atteints de leucémie aigüe, 16(80 %) n'ont aucuns antécédents personnels, par contre un patient a un IDM, un patient était hypertendu, et un patient a pathologie thyroïdien. Et un patient ont plusieurs antécédents personnels (hypertendus, cardiopathie).

2. Répartition des patients par le motif de consultation

Le tableau 15: illustre La répartition des patients par le motif de consultation.

Tableau 15. Répartition des patients par le motif de consultation

Le motif de consultation	Effectifs
Asthénie	10
Signes généraux	5
Syndrome infectieux	1
Syndrome hémorragique	1
Syndrome anémique	3
Autres	5

Dans notre série, l'asthénie représentant le motif de la consultation la plus élevée 10 patients soit (50 %) des cas, tandis que le syndrome hémorragique et le syndrome infectieux représentant le motif de la consultation la plus faible chez 1 patient soit (5%) des cas.

3. Répartition des patients par les signes cliniques

- Syndrome d'insuffisance médullaire
 - Syndrome anémique : Il était présent chez 14 patients, soit dans 70 % cas.
 - Syndrome hémorragique : Il était observé chez 4 patients, soit dans 20 % des cas.
 - Syndrome infectieux : Il était observé chez 8 patients, soit dans 40 % des cas.
- Syndrome tumoral : Il était observé chez 4 patients, soit dans 20 % des cas.

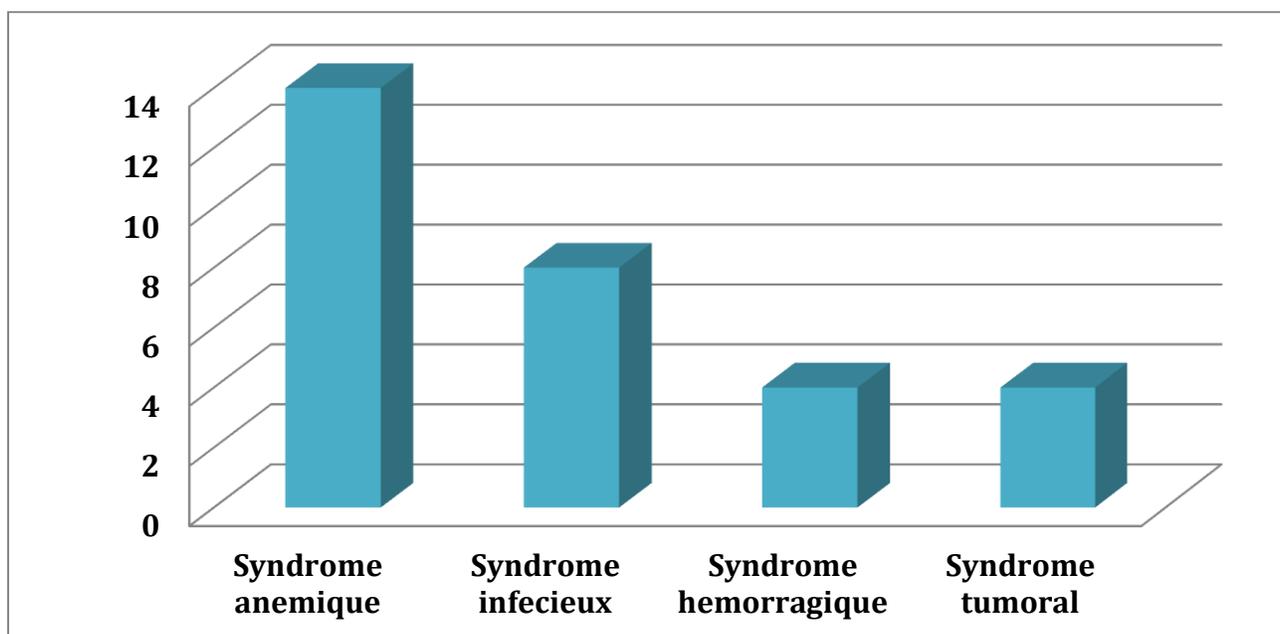


Figure 18. Schémas de la répartition des patients par les signes cliniques.

C. Résultats biologiques :

1. Hémogramme :

a. Hémoglobine :

L'hémoglobine variait entre 5,5 g/dl et 12,4 g/dl avec une médiane de 8.1 g/dl et une moyenne de 8.36 g/dl.

Six patients avaient une Hb entre 5 et 7 g/dl, soit 30 % des cas.

Dix patients avaient une Hb entre 7 et 10 g/dl, soit 50 % des cas.

Quatre patients avaient une Hb >10 g/dl, soit un total de 20 % des cas.

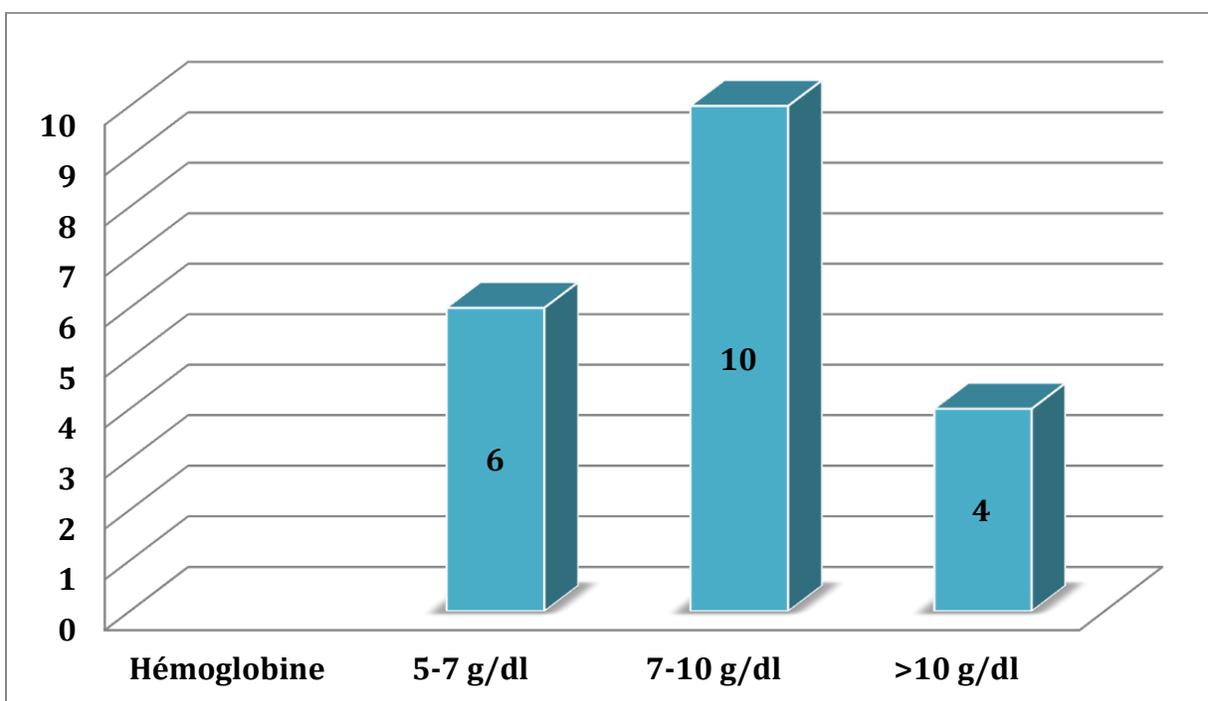


Figure 19. Schémas de la répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

b. Les globules blancs (GB)

Le tableau 16: illustre la répartition des patients par les GB.

Tableau 16. Répartition des patients selon le taux de globules blancs

Les GB * 10 ³	Effectifs	Pourcentage
< 10	7	35%
10 – 100	11	55%
> 100	2	10%
Total	20	100%

Les patients avec des globules blancs ($<10 \cdot 10^3/\text{mm}^3$) représentent 35% des cas, 55% des patients ont des globules blancs entre ($10 \cdot 10^3 - 100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$), et seulement 10% des patients ont des globules blancs ($>100 \cdot 10^3/\text{mm}^3$)

c. Plaquettes

Les plaquettes variaient entre 5000 à 134000 éléments/ mm^3 .

Sept patients avaient une thrombopénie majeure avec des plaquettes $< 30\,000$ éléments/ mm^3 (35 % des cas).

Un patient avait des plaquettes compris entre 30 000 et 50 000/ mm^3 (soit 5 % des cas).

Douze patients avaient des plaquettes compris entre 50 000 et 150 000 éléments/ mm^3 (soit 60 % des cas).

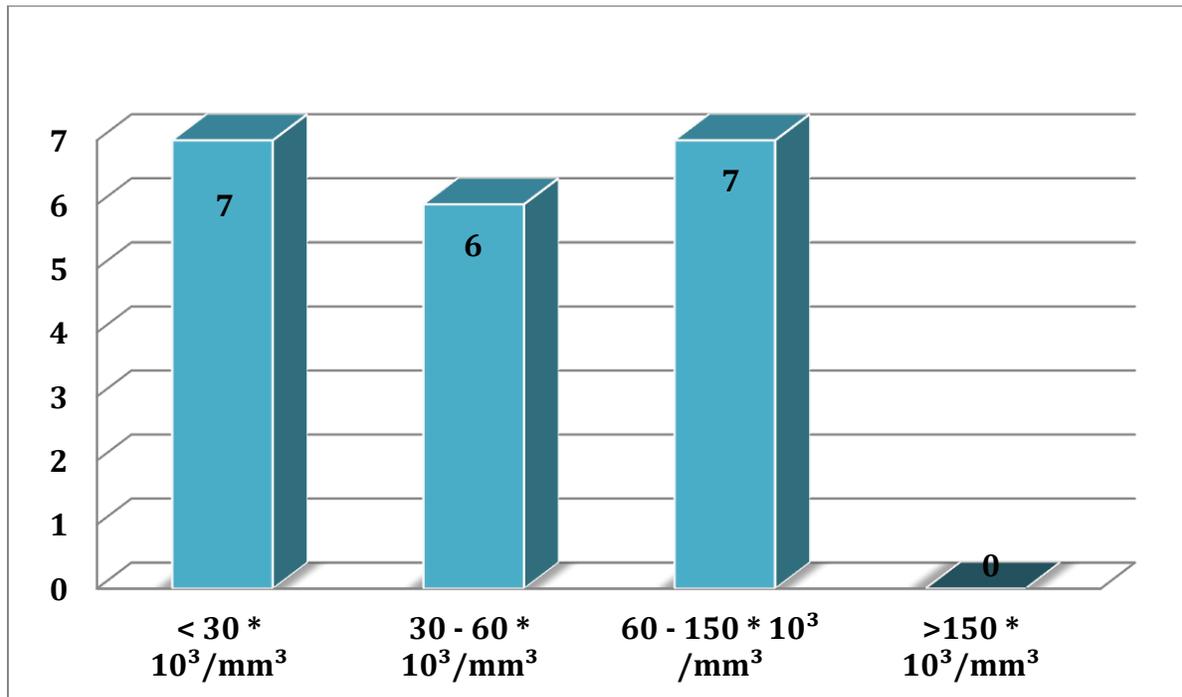


Figure 20. Schémas de la répartition par les plaquettes des patients leucémique.

2. Myélogramme

Taux de blastes médullaires.

Les taux de blastes variaient entre 20 % et 99 % avec une moyenne de 57 %.

IV. Discussion

L'analyse et la comparaison des résultats de cette étude avec les données de la littérature, permettent de faire certains commentaires.

En épidémiologie, la stabilité temporelle du recrutement du nombre de nouveaux cas de malades pour une maladie donnée est importante pour déterminer l'exhaustivité des enregistrements. Ainsi, une augmentation ou une diminution du nombre de cas enregistrés en fonction du temps doit conduire à rechercher un problème d'exhaustivité avant de conclure à une réelle augmentation ou diminution de la fréquence de la maladie. De même, la répartition spatiale du recrutement doit nous amener à nous poser la question de l'exhaustivité.

Afin de caractériser notre population de leucémie aigüe, on a fait une comparaison entre le nombre de cas au niveau national et international de leucémie aigüe.

La fréquence moyenne annuelle dès LA dans notre série est de 10 cas par an. L'année 2019 A connu le plus grand nombre de cas (12 cas). nous avons enregistré une moyenne de 8,5 cas Pour les LAM, et 1,5 cas pour les LAL.

Selon les statistiques du S.H du CHU Tlemcen, environ 475 cas d'hémopathies malignes sont répertoriés pendant une période de 3 ans (2015,2016 et 2017). Nous nous sommes basées sur ces données pour calculer la fréquence dès LA par rapport aux hémopathies malignes. Elle est de 24 % ; ce taux est un peu plus élevé par rapport à ce qui a été précédemment rapporté par le groupe européen RARECare qui trouve que la LA représente 10 à 15 % d'hémopathies malignes[4].

Dans notre série, nous trouvons une discrète prédominance masculine avec une sex-ratio H/F de 1,5. Ceci est cohérent avec la littérature, où la sex-ratio est d'environ 1.3 en faveur du sexe masculin.

L'âge moyen de notre population d'étude est de 48,1 ans, et l'âge médian est de 49.5 ans, tous types et genres confondus, avec des extrêmes allant de 16 à 84 ans. Plusieurs études ont trouvé des résultats similaires .A titre d'exemple, les résultats de l'étude de Benjelloun Salma(118) entre 2009 et 2010 à Fès, qui retrouve un âge moyen de 45,62 ans et des extrêmes allant de 16 à 76 ans ;une autre étude réalisée à l'hôpital militaire à Rabat retrouve un âge moyen de 41 ans avec des extrêmes d'âge de 15 et 86 ans[99].

Nos patients étaient majoritairement originaires de la commune de Tlemcen, Cela pourrait s'expliquer par le fait que le myélogramme n'est réalisé que dans les zones urbaines en raison du niveau socio-économique bas dans les zones rurales.

Au cours de notre étude, nous constatons que le signe d'insuffisance médullaire le plus fréquent était le syndrome anémique fait de pâleur cutanéomuqueuse, d'asthénie, de vertige et de dyspnée d'effort suivi du syndrome infectieux, et enfin le syndrome hémorragique.

Le syndrome tumoral était moins fréquent, et il était dominé par les adénopathies, suivies de splénomégalie, puis d'hépatomégalie.

Dans notre population, l'atteinte osseuse et neurologique était très rare.

Ces résultats concernant les circonstances de découverte corroborent avec l'étude marocaine réalisée par Benjelloun Salma[100].

Dans notre série d'étude, les plupart des malades sont sans comorbidité, les maladies associées aux leucémies aiguës sont dominées par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de diabète, d'hypertension artérielle et de cardiopathies. D'autres maladies sont notées à type d'insuffisance rénale, infection, ...

Dans notre population nous avons constaté que 80% ont présenté une anémie d'intensité variable, modérée à très sévère, suivie de la thrombopénie dans 100% des cas, enfin de la leucopénie était présente chez uniquement 20% des cas.

13 patients, soit 65% des cas, ont présenté une hyperleucocytose dont 10% avaient une hyperleucocytose majeure supérieure à 100 G/l.

La pancytopénie est retrouvée dans 20% des cas.

Nos résultats sont corrélables avec de nombreuses études ; nous citons parmi elles, l'étude rétrospective étalée sur 9 ans réalisée à Rabat en 2015 par el mathari.A [101] qui a trouvé 80,2% des cas présentant une anémie, 16,7% des cas avec une hyperleucocytose majeure.

Une autre étude épidémiologique tunisienne réalisée entre 1998 et 2002 [102] a trouvé une anémie chez 88,5% des cas, une thrombopénie chez 80,5% des cas, une hyperleucocytose chez 64,5% des cas et une pancytopénie chez 10,5% des cas.

Le myélogramme est l'examen clé pour le diagnostic Il a été réalisé chez tous les patients, Il a permis d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie aiguë.

La blastose médullaire a varié de 22 à 100% avec une moyenne de 65,74 %, ceci corrobore avec les données de l'étude réalisée par el mathari.A à Rabat (5) et l'étude tunisienne réalisée par Nejia Braham-Jmili, et all à l'hôpital Farhat-Hached Sousse (4), les taux respectifs étaient de 67% et 65%.

Conclusion

Les leucémies aiguës de l'adulte sont des maladies rares, représentant un groupe hétérogène d'affections hématologiques malignes.

Il s'agit de maladies rares en milieu hospitalier ; nous constatons que son incidence a diminué ces trois dernières années, avec une incidence moyenne annuelle tous types confondus de 3,66 cas par 100 000 habitants/an.

L'étude hybride rétrospective-prospective à visée descriptive que nous avons menée, a permis de mieux cerner les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et surtout biologiques des leucémies aiguës.

Nous avons constaté que parmi les LA recensées, la LAM était la plus fréquente avec 80%, suivie de la LAL avec 20%.

Le diagnostic des patients atteints de LA recensés dans notre série d'étude est basé sur l'étude morphologique : Myélogramme et FSP, complété par la cytochimie au Noir soudan, puis d'une CMF, et enfin et dans certains cas d'une étude cytogénétique et biologie moléculaire.

Malheureusement, la réalisation de la CMF et l'étude cytogénétique qui sont devenues désormais de pratique courante, n'ont pas été réalisés chez l'ensemble de nos patients. Cela revient à l'absence de ces explorations au CHU Tlemcen.

En perspective et pour compléter ce modeste travail, nous suggérons la réalisation d'études plus élargies de type cas-témoins avec recueil de données plus exhaustives afin de déterminer les facteurs de risques impliqués dans l'apparition de cette affection chez l'adulte.

Nous proposons, en second lieu, l'informatisation des dossiers cliniques des patients avec la création d'une base de données numériques afin d'éviter toute perte de données liées aux problèmes d'archivage. Nous recommandons également le renforcement des capacités du laboratoire du S.H.B.S de CHUT en matières d'explorations à visée diagnostic des LA, permettant de poser le bon diagnostic et de prendre les bonnes décisions thérapeutiques.

Enfin, il est nécessaire de mettre au point un registre hospitalier des néoplasies, afin d'avoir des données épidémiologiques plus fiables, pour mieux localiser cette hémopathie maligne au sein des autres néoplasies, et aussi de connaître avec précision la part qui revient à chaque cancer, son évolution et ses variations au cours du temps

Résumé :

Titre : Profil épidémiologique des leucémies aigues au service d'hématologie adulte – CHU Tlemcen (2018 – 2019)

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de la leucémie aiguë de la population de Tlemcen.

Ce travail est une étude rétro-prospective de leucémie aiguë (LA) de tout âge confondu diagnostiqués au service d'hématologie du CHU de Tlemcen, durant une période de 2018 à 2019.

Nous avons étudié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des 20 patients atteints de leucémie aiguë. Des hémogrammes ont été réalisés et des frottis de sang et de moelle ont été examinés pour chaque patient.

L'âge des patients variait de 16 ans à 84 ans avec une prédominance masculine (rapport : 1,5). Concernant le type de leucémie aiguë, 20 % avaient une leucémie aiguë lymphoblastique, 80 % une leucémie aiguë myéloblastique.

Une anémie (hémoglobine <10 g/dl) a été observée dans 80 % des cas, une thrombopénie modérée (<50 000/mm³) dans 65 %, une hyperleucocytose (> 10 000/mm³) dans 65 %.

Mots clés : Leucémie aiguë, Myéloblastique, Lymphoblastiques, Epidémiologie, population de Tlemcen.

Abstract:

Title: Epidemiological profile of acute leukemia in the adult hematology service - CHU Tlemcen (2018 - 2019)

Acute leukemia (AL) constitute a heterogeneous group of pathologies that are due to the clonal proliferation of immature hematopoietic precursors.

The objective of this work is to describe the epidemiological, clinical and biological characteristics of acute leukemia in the population of Tlemcen.

This work is a retro-prospective study of acute leukemia (AL) of all ages diagnosed in the hematology department of Tlemcen University Hospital, during a period from 2018 to 2019.

We studied the epidemiological, clinical and biological characteristics of 20 patients with acute leukemia. CBCs were taken and blood and marrow smears were examined for each patient.

The ages of the patients ranged from 16 years to 84 years with a predominance of men (ratio: 1.5). Regarding the type of acute leukemia, 20% had acute lymphoblastic leukemia, 80% had acute myelogenous leukemia.

Anemia (hemoglobin <10 g / dl) was observed in 80% of cases, moderate thrombocytopenia (<50,000 / mm³) in 65%, hyperleukocytosis > 10,000 / mm³ in 65%.

Keywords: Acute leukemia, Myeloblastic, Lymphoblastic, Epidemiology, Tlemcen population.

الملخص :

العنوان: الملامح الوبائية لسرطان الدم الحاد في قسم أمراض الدم البالغين- المستشفى الجامعي تلمسان (2018-2019).

تشكل اللوكيميا الحادة مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تنتج عن التكاثر النسيلى للسلانف المكونة للدم غير الناضجة.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية لابيضااض الدم الحاد لسكان ولاية تلمسان.

هذا العمل عبارة عن دراسة رجعية تحليلية لمرضى سرطان الدم الحاد من جميع الأعمار الذين تم تشخيصهم في قسم أمراض الدم في مستشفى جامعة تلمسان، خلال الفترة من 2018 إلى 2019.

درسنا الخصائص الوبائية والسريرية والبيولوجية لـ 20 مريضاً مصاباً بسرطان الدم الحاد. تم أخذ عينات الدم الكاملة وفحص الدم والنخاع لكل مريض.

تراوحت أعمار المرضى بين 16 سنة و 84 سنة مع غالبية الرجال (النسبة: 1.5). فيما يتعلق بنوع ابيضااض الدم الحاد، كان 20٪ مصابين بسرطان الدم الحاد اللمفاوي، و 80٪ لديهم ابيضااض الدم النقوي الحاد.

لوحظ فقر الدم هيموغلوبين الدم (أقل من 10 جم / ديسيلتر) في 80٪ من الحالات، قلة الصفيحات الدموية (أقل من 50.000 / مم³) في 65٪، فرط الكريات الدم البيضاء (< 10000 / مم³) في 65٪.

الكلمات المفتاحية: ابيضااض الدم الحاد، ورم نقي العظم، الأورام اللمفاوية، علم الأوبئة، سكان تلمسان.

References bibliographiques

1. Deschler, B. and M. Lübbert, *Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2006. **107**(9): p. 2099-2107.
2. Sandler, D.P. and J.A. Ross. *Epidemiology of acute leukemia in children and adults*. in *Seminars in oncology*. 1997.
3. Gatta, G., et al., *Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe*. European journal of cancer, 2011. **47**(17): p. 2493-2511.
4. Maynadié, M. and X. Troussard, *Épidémiologie des leucémies aiguës*. Revue francophone des laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 29-33.
5. Valensi, F., *Classification des leucémies aiguës*. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2003. **5**: p. 13-18.
6. Keskes Leila and H. ghorbel, *Le tissu sanguin en histologie générale*. université de sfax, institut supérieur de biotechnologie BASE-IBM paris, 2006
7. Hordé, P. *Moelle osseuse [en ligne]* 2014 [consulte le 20-04-2015]; Available from: <http://sante-medecine.commentcamarche.net>.
8. Robb, L., *Cytokine receptors and hematopoietic differentiation*. Oncogene, 2007. **26**(47): p. 6715-6723.
9. Mauzon, M., *Les cellules souches hématopoïétiques: définition, origines et principales utilisations thérapeutiques*. 2011, UHP-Université Henri Poincaré.
10. Barroca, V., *Renouvellement des cellules souches: plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques*. 2009, Université d'Orléans.
11. Roy, J., *Synthèse chimique et activité biologique d'agents stéroïdiens pour le traitement du cancer de la prostate et de la leucémie*. 2006.
12. Mouko, A., F. Nkanta-Etokabeka, and P. Senga, *Diagnostic précoce de la leucémie chez l'enfant trisomique. Expérience congolaise de deux cas*. Bull Soc Pathol Exot, 2004. **97**(2): p. 115-116.
13. Tigaud, J., Y. Bastion, and B. Coiffier, *Applications cliniques des facteurs de croissance hématopoïétiques en hémato-oncologie*. 1991.
14. Provan, D. and J. Gribben, *Molecular hematology*. 2010: John Wiley & Sons.
15. Back, J., *Rôles versatiles du facteur de transcription PU. 1 dans l'hématopoïèse murine*. 2004, Strasbourg 1.
16. Clark, S.C. and R. Kamen, *The human hematopoietic colony-stimulating factors*. Science, 1987. **236**(4806): p. 1229-1237.
17. Swerdlow, S.H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. ed. th. 2008, WHO Press: Geneva, Switzerland.
18. Mathers, C.D., et al., *Cancer incidence, mortality and survival by site for 14 regions of the world*. 2001.
19. Mbanya, D., E. Mikoulou, and L. Kaptue, *HIV-1 infection in adults with haematological malignancies in Yaounde, Cameroon*. West African journal of medicine, 2002. **21**(3): p. 183-184.
20. Dal Maso, L. and S. Franceschi, *Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS*. The lancet oncology, 2003. **4**(2): p. 110-119.
21. NYSTEN, P., *Dictionnaire de médecine, revue et corrigée par E. LITTRÉ et CH. ROBIN*, 1858. **2**.
22. Pui, C.-H., et al., *Sex differences in prognosis for children with acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(3): p. 818-818.
23. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
24. Tannock, I.F., et al., *The basic science of oncology*. 2013: McGraw-hill.
25. Leukemia and lymphoma society. *Acute myeloid leukemia (AML) Facts and Statistics Overview*. 2021; Available from: <https://www.lls.org/leukemia/acute-myeloid-leukemia>.
26. Lackritz, B.B., *Adult Leukemia: A Comprehensive Guide for Patients and Families*. 2001: O'Reilly.
27. Ribera, J.-M., *Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults*. Current opinion in oncology, 2011. **23**(6): p. 692-699.
28. *Grand Dictionnaire Terminologique Office québécois de la langue française*, « leucémie aiguë ». 2019.

29. Arber, D.A., et al., *The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2016. **127**(20): p. 2391-2405.
30. Vardiman, J.W., et al., *The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **114**(5): p. 937-951.
31. Kelly, L.M. and D.G. Gilliland, *Genetics of myeloid leukemias*. Annual review of genomics and human genetics, 2002. **3**(1): p. 179-198.
32. Passegué, E., et al., *Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics?* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2003. **100**(suppl 1): p. 11842-11849.
33. Bochtler, T., S. Fröhling, and A. Krämer, *Role of chromosomal aberrations in clonal diversity and progression of acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2015. **29**(6): p. 1243-1252.
34. Bernard, O., *Mécanismes de la leucémogénèse*. Bulletin du cancer, 2010. **97**(11): p. 1381-1388.
35. Lowenberg, B., J.R. Downing, and A. Burnett, *Acute myeloid leukemia*. New England Journal of Medicine, 1999. **341**(14): p. 1051-1062.
36. Emadi, A. and J.Y. Law, *Leucémie myéloïde aiguë (LMA)*. Le Manuel MSD pour professionnels de la santé, 2020.
37. Preudhomme, C., L. Llopis, and N. Boissel, *Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës*. Encycl Med Chir Hematol, 2012. **17**(1): p. 1-17.
38. SANTE., H.A.D., *ALD n° 30 - Leucémie aiguë de l'adulte*. janvier 2015.
39. cancer, S.c.d. *Facteurs de risque de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)*. 15/01/2018; Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/acute-lymphocytic-leukemia-all/risks>.
40. Bergerat J P, *Cancérogenèse et développement tumoral*. Faculté de Médecine - U.L.P.- Strasbourg - France Enseignement 2003.
41. *Risk factors for acute myeloid leukemia (AML)*. American Cancer Society.
42. Ueda, S., et al., *HTLV-1 Enhances Epstein-Barr Virus (EBV) Infectivity and EBV Infection Attributes to an Aggressive Organ Involvement in Adult T-Cell Leukemia*. 2004, American Society of Hematology.
43. Merlat, A., F. Picar, and F. Dreyfus, *Syndrome myélodysplasiques et leucémies secondaires*. Encycl Med Chir, 2000: p. 1-14.
44. Ron, E., *Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology*. Radiation research 150.5s, 1998: p. S30-S41.
45. Charles, M., *UNSCEAR Report 2000: sources and effects of ionizing radiation*. Journal of Radiological Protection, 2001. **21**(1): p. 83.
46. Cancer, I.A.f.R.o., *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. v. 42: *Alcoholic drinking*. 1988.
47. Austin, H., E. Delzell, and P. Cole, *Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment*. American journal of epidemiology, 1988. **127**(3): p. 419-439.
48. Clavel, J., et al., *Hairy cell leukaemia and occupational exposure to benzene*. Occupational and environmental medicine, 1996. **53**(8): p. 533-539.
49. Nordström, M., et al., *Occupation and occupational exposure to UV light as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study*. European journal of cancer prevention, 1997: p. 467-472.
50. Lafon, A., et al., *Leucémie aiguë myéloïde: le tableau clinique est parfois trompeur*. Médecine Buccale Chirurgie Buccale, 2010. **16**(3): p. 177-181.
51. Aboab, J., et al., *Hémorragie cérébrale fatale révélant une leucémie aiguë promyélocytaire avec CIVD et leucostase*. Pratique Neurologique-FMC, 2013. **4**(4): p. 262-264.
52. Huguet, F. and C. Récher, *Leucémies aiguës de l'adulte*. Hématologie, 2011. **17**(3): p. 203-224.
53. Cécile, F.S. and L. Bruno, *Q 162 -Leucémies aiguës*. La revue du praticien, février 2012.
54. Schmidt, P.-M., et al., *Bases physiopathologiques en hématologie générale: un aide-mémoire d'hématologie*. 2015.

55. Dalle, J.-H., et al., *Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique*. Archives de pédiatrie, 2002. **9**(10): p. 1046-1049.
56. Sinigaglia, R., et al., *Musculoskeletal manifestations in pediatric acute leukemia*. Journal of Pediatric Orthopaedics, 2008. **28**(1): p. 20-28.
57. Cabral, D.A. and L.B. Tucker, *Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints*. The Journal of pediatrics, 1999. **134**(1): p. 53-57.
58. Sibaud, V., et al. *Caractérisation des leucémies aiguës myéloïdes avec localisations cutanées et/ou gingivales: étude rétrospective sur 1484 patients*. in *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2016. Elsevier.
59. Hoffman, R., et al., *Hematology: Basic Principles and Practice*. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. 2018: Elsevier.
60. Ajzenberg, N., et al., *Hématologie*. 3e ed. 2018: Elsevier Health Sciences.
61. Bellaaj, H., et al., *La coagulation intravasculaire disséminée au cours des leucémies aiguës myéloblastiques: (À propos de 256 cas)*. Feuillet de biologie, 2007. **48**(278): p. 5-8.
62. BRUNO, V., *LE LIVRE DE L'INTERNE-HEMATOLOGIE*. 2012: LAVOISIER. 738.
63. Imbert, M. and O.W. Ballon, *Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 83-90.
64. Bennett, J.M., et al., *Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group*. British journal of haematology, 1976. **33**(4): p. 451-458.
65. LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DU CHU A'ANGERS, *Leucémies aiguës myéloblastiques*. 2016 Mai.
66. Chen, C.-C., et al., *Acute leukemia presenting with extramedullary diseases and completely normal hemogram: an extremely unusual manifestation unique to pre-B ALL*. American journal of hematology, 2010. **85**(9): p. 729-731.
67. Sébahoun, G. and X. Troussard, *Cytologie et histologie médullaires normales*. EMC Hématologie, 2010. **5**: p. 1-8.
68. Sébahoun, G., *Hématologie clinique et biologique*. 2005: Wolters Kluwer France.
69. Li, C.-Y. and L.T. Yam, *Cytochemistry and immunochemistry in hematologic diagnoses*. Hematology/oncology clinics of North America, 1994. **8**(4): p. 665-681.
70. Hayhoe, F., *The cytochemical demonstration of lipids in blood and bone-marrow cells*. The Journal of pathology and bacteriology, 1953. **65**(2): p. 413-421.
71. Head, D., *Revised classification of acute myeloid leukemia*. Leukemia, 1996. **10**(11): p. 1826-1831.
72. Craig, F.E. and K.A. Foon, *Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **111**(8): p. 3941-3967.
73. Debleds, V. and C. Lagarde, *Mesure par cytométrie en flux de l'activation in vitro des basophiles par des allergènes*. Revue Française des laboratoires, 2005. **2005**(370): p. 57-60.
74. Boissel, N. and P.H. Dombret, *Leucémies aiguës*. La Revue du praticien, 2006. **56**: p. 71.
75. Merle-Béral, H. and M. Garff-Tavernier, *Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 2008: p. 13-000.
76. MAILLARD, N. and A. BUZYN, *Leucémies aiguës. 2e partie-leucémies aiguës lymphoblastiques: diagnostic, évolution*. La Revue du praticien (Paris), 2006. **56**(3): p. 303-308.
77. Swerdlow, S.H., et al., *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Vol. 2. 2008: International agency for research on cancer Lyon, France.
78. Vidriales, M., et al., *Light scatter characteristics of blast cells in acute myeloid leukaemia: association with morphology and immunophenotype*. Journal of clinical pathology, 1995. **48**(5): p. 456-462.
79. Mason, K.D., S.K. Juneja, and J. Szer, *The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis?* Blood reviews, 2006. **20**(2): p. 71-82.
80. Hematocell.fr LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE DU CHU D'ANGERS. *Immunophénotype des leucémies aiguës myéloblastiques*. septembre 2011; Available from:

<https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/hematologie-et-pathologie-generale/112-immunophenotype-des-leucemies-aigues-myeloides>.

81. Dastugue, N., *Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans l'étude des leucémies aiguës*. Pathologie Biologie, 2003. **51**(6): p. 337-345.
82. Luquet, I., *Place de la cytogénétique dans le diagnostic des leucémies aiguës myéloïdes*. Revue Francophone des Laboratoires, 2015. **2015**(471): p. 43-49.
83. Gervais, C., et al., *A new translocation t (9; 11)(q34; p15) fuses NUP98 to a novel homeobox partner gene, PRRX2, in a therapy-related acute myeloid leukemia*. Leukemia, 2005. **19**(1): p. 145-148.
84. Grimwade, D., et al., *Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(3): p. 354-365.
85. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2017. **129**(4): p. 424-447.
86. Moorman, A.V., et al., *A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **115**(2): p. 206-214.
87. Lafage-Pochitaloff, M. and C. Charrin, *Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques*. Pathologie Biologie, 2003. **51**(6): p. 329-336.
88. Farnault, L., et al., *Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte*. EMC-Hématologie, 2015. **10**(1): p. 1-14.
89. Pui, C.-H. and M. Relling, *Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia*. N Engl J Med, 2004. **350**(15): p. 1535-48.
90. Passweg, J., R., , et al., *Les leucémies aiguës*. Rev Med Suisse 2008, 2008. **-6. no. 158, 1272 - 1278 doi**.
91. Lancet, J.E., et al., *CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(26): p. 2684.
92. Lo-Coco, F., et al., *Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia*. N engl j Med, 2013. **369**: p. 111-121.
93. Cerrano, M. and R. Itzykson, *Les nouvelles options thérapeutiques non ciblées dans les leucémies aiguës myéloïdes non éligibles à un traitement intensif*. Hématologie, 2021. **27**(2): p. 24-35.
94. LE MANUEL MSD Version pour professionnels de la santé. *Leucémie aiguë lymphoblastique (Leucémie aiguë lymphoblastique)*. mai 2020; Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-aigu%C3%AB-lymphoblastique>.
95. ViDAL. *LEUCÉMIES AIGUËS DE L'ADULTE*. 13 octobre 2021; Available from: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/leucemies-aigues-de-l-adulte-4055.html#prise-en-charge>.
96. Estey, E.H., *Therapeutic options for acute myelogenous leukemia*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2001. **92**(5): p. 1059-1073.
97. Jaffe, E.S., *Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Vol. 3. 2001: Iarc.
98. Bene, M., et al., *Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)*. Leukemia, 1995. **9**(10): p. 1783-1786.
99. Mathari .A and *Les caractéristiques cliniques et biologiques des leucémies aiguës*. 2015.
100. Salma B, *Le diagnostic clinique et biologique des leucémies aiguës*. 2010.
101. !!! INVALID CITATION !!! {}.
102. Jmili, N.B., et al., *Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës: à propos de 193 cas colligés au centre tunisien*. Revue Française des Laboratoires, 2005. **2005**(369): p. 23-28.