République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA Fares de MEDEA

Faculté des Sciences et de la Technologie

Département de Sciences de la Nature et de la Vie

Filière Biologie

Mémoire de Fin d'Etude

Pour l'obtention du diplôme de Master académique en sciences Biologies

Spécialité : Biologie et pathologie cellulaire

Présenté par :

- BENAOUDA Asmaa

- NEZLIOUI Amina

- BOUSSILA Fouzia

Thème

Leucémie aigüe chez l'enfant et l'adulte

Encadreur:

- Mr. AINAS Mahfoud Grade : MCB Université de Médéa

Examinateur 1 : CHAMI Bouazza Grade : MAA Université de Médéa

Examinateur 2 : ABES Rachida Grade : MCA Université de Médéa

Année universitaire : 2020-2021

Dédicace

Je dédie ce travail en signe de respect et de reconnaissance :

*A celle qui a tout donné, tout sacrifié, à la femme qui règne sur mon cœur, " **ma mère** ".*

*A celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours souhaité me voir à la hauteur, " **mon père** ".*

*A mon mari **Abdelfetah**, qui m'a aidé à faire mieux dans la réalisation de ce travail.*

*A mon chèr frère **Abdeldjalil**, ma très chère sœur **Douaa** et mes adorables filles **Maram** et **Ines**, que dieu les garde.*

A tous les membres de ma famille petits et grands.

*A ma plus chèrecousine**Halla**et à tous mes amis*

A mes très chères collègues et toute la promotion 2021.

Aux patients leucémiques qui combattent contre la maladie.

*A la fin,Je dédie très chaleureusement ce travail à mes chères amies et mes binômes **NEZLIOUI Amina** et **BOUSSILA Fouzia**.*

Asmaa

Dédicace

Je dédie ce travail en signe de respect et de reconnaissance :

*A celle qui a tout donné, tout sacrifié, à la femme qui règne sur mon cœur, " **ma mère** ".*

*A celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours souhaité me voir à la hauteur, " **mon père** ".*

*A mon mari **Oussama**, qui m'a beaucoup soutenu et encouragé dans la réalisation de ce travail.*

*A mes jumelles sœurs **Meriem** et **Fatma Zohra** et mes petites sœurs adorables **Khadidja** et **Hadjer**, que dieu les garde.*

A tous les membres de ma famille petits et grands.

*A ma plus chère cousine **Chaima** et à tous mes amies*

A mes très chères collègues et toute la promotion 2021.

Aux patients leucémiques qui combattent contre la maladie.

*A la fin, Je dédie très chaleureusement ce travail à mes chères amies et mes binômes **BENAOUDA Asmaa** et **BOUSSILA Fouzia**.*

Amina

Dédicace

Je dédie ce travail en signe de respect et de reconnaissance :

*A celle qui a tout donné, tout sacrifié, à la femme qui règne sur mon cœur, " **ma mère** ".*

*A celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours souhaité me voir à la hauteur, " **mon père** ".*

*A mon mari **Fethi**, qui m'a encouragé et soutenu dans la réalisation de ce travail.*

A mes frères, mes très chères sœurs

A tous les membres de ma famille petits et grands.

*A mon plus chèr frère **Laarbi** et à tous mes amis*

A mes très chères collègues et toute la promotion 2021.

Aux patients leucémiques qui combattent contre la maladie.

*A la fin, Je dédie très chaleureusement ce travail à mes chères amies et mes binômes **NEZLIOUI Amina** et **BENAOUDA Asmaa**.*

Fouzia

Remerciement

Tout d'abord nous remercions Dieu pour nous avoir guidé vers le chemin de la lumière et du savoir, pour nous avoir donné le courage et la volonté afin de pouvoir réaliser ce travail, et nos parents pour leurs soutiens et leurs sacrifices.

Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce travail et en particulier notre Encadreur Mr. AINAS Mahfoud pour son aide et ses orientations précieuses.

Nous tenons également à remercier les membres du jury, pour l'honneur qu'ils nous ont accordé, en acceptant de juger notre travail.

Nous remercions aussi l'ensemble des enseignants de faculté des sciencesmqui ont contribué à notre formation.

Que tous ceux et celles qui nous ont apporté leur soutien et qui nous ont aidé de près ou de loin pour l'achèvement de ce projet trouvent ici l'expression de notre vive et sincère reconnaissance, en particulier nos familles et nos amies.

Et un grand merci pour le médecin qui nous a donné beaucoup de l'aide pour faire ce travail Dr. OUABAL Fatma Zohra.

ملخص :

لقد تطرقنا في هذا العمل إلى دراسة مرض اللوكيميا الحاد الذي يعتبر مرض العصر و الذي يصيب فئات عمرية مختلفة، حيث تعرفنا على أنواعه و خصائصه و كيفية الكشف عنه و الأعراض التي يسببها و كذا طريقة معالجته. كما تعرفنا على طريقة تصنيفه (عالميا و حسب منظمات أخرى).

بهدف التعرف أكثر على أسباب مرض اللوكيميا، قمنا بدراسة إحصائية لملفات المرضى المصابين بهذا المرض (43 مريض) من البالغين و الأطفال على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي بالبليدة (فرانس فانون) و مستشفى بن بولعيد تحت إشراف رؤساء الأقسام. تمت الدراسة من حيث الجنس، العمر، نوع اللوكيميا، الزمرة الدموية، الحالة العائلية، المنطقة الجغرافية، نوع العمل والحالة النفسية.

الكلمات المفتاحية : لوكيميا، النخاعي، اللمفاوي، علم الاوبئة.

Résumé :

Dans ce travail, nous avons étudié la leucémie aigüe qui est considérée comme la maladie de l'époque, elle affecte différents groupe d'âge, où nous avons appris ses types, ses caractéristiques, comment la détecter, les symptômes qu'elle provoque et son traitement. Nous avons également appris sa classification (internationale et selon d'autres organisations).

Afin d'en savoir plus sur les causes de la leucémie, nous avons mené une étude statistique des dossiers de patients leucémiques (43 patients) d'adultes et d'enfants au niveau du centre hospitalo-universitaire de Blida (Frantz Fanon) et le centre hospitalier (Ben Boulaid) sous la tutelle des chefs de service. L'étude a été menée en fonction du sexe, de l'âge, du type de leucémie, du groupe sanguin, de la situation familiale, de la zone géographique, du type de travail et de l'état psychologique.

Mots clés : leucémie aigüe, Myéloblastique, Lymphoblastiques, Epidémiologie.

Abstract:

In this project, we studied acute leukemia which is considered the disease of the time, it affects different age groups, where we learned about its types, characteristics, how to detect it, the symptoms it causes and its treatment as well as it's classification (international and according to other organizations).

In order to find more about the causes of leukemia, we conducted a statistical study of the files of patients with this disease (43 patients) of adults and children in the hospital of Blida (Frantz Fanon) and Ben Boulaid hospital, under the supervision of the head of

department. The study was conducted on the basis of gender, age, type of leukemia, blood group, family situation, geographic area, type of work and psychological status.

Keywords : acute leukemia, myeloid, Lymphoblastic, Epidemiology.

SOMMAIRE

Introduction générale.....1

CHAPITRE I : PHYSIOLOGIE DU SANG ET DU SYSTEME HEMATOPOIETIQUE

I.1. LE SANG.....2

I.1.1. Définition.....2

I.1.2. Fonctions du sang.....2

I.1.2.1. Transport.....2

I.1.2.2. Régulation.....2

I.1.2.3. Protection.....2

I.1.3. Composition du sang.....2

I.1.3.1. Plasma.....3

I.1.3.2. Eléments figurés.....3

I.1.3.2.a. Globules rouges (hématies ou érythrocytes).....3

I.1.3.2.b. Globules blancs (leucocytes).....3

A. Granulocytes.....4

A.1. Granulocytes neutrophiles.....4

A.2. Granulocytes éosinophiles.....4

A.3. Granulocytes basophiles.....4

B. Agranulocytes.....5

B.1. Lymphocytes.....5

B.1.1. Lymphocytes T (Thymo-dépendantes).....5

B.1.2. Lymphocytes B.....5

B.2. Monocytes.....5

I.1.3.3. Plaquettes (thrombocytes).....6

I.2. LA MOELLE OSSEUSE.....7

I.3. L'HEMATOPOÏESE.....8
I.3.1. Définition.....8
I.3.2. Propriétés des cellules souches hématopoïétiques.....8
I.3.3. Organes de l'hématopoïèse.....8
I.3.3.1. Organes lymphoïdes primaires.....8
I.3.3.2. Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques.....9
I.3.4. Production des cellules sanguines.....9
I.3.5. Différenciation des cellules sanguines.....10
I. 3.5.1. Lignée myéloïde.....10
I.3.5.2. Lignée érythrocytaire.....10
I.3.5.3. Lignée granulocytaire.....11
I.3.5.4. Lignée monocytaire.....11
I.3.5.5. Lignée plaquettaire.....11
I.3.5.6. Lignée lymphocytaire.....11
I.3.6. Régulation de l'hématopoïèse.....12
I.3.6.1. Régulation des leucocytes.....12
I.3.6.2. Régulation des plaquettes (mégacaryocytopoïèse).....13
I.3.6.3. Régulation des globules rouges.....13
I.3.7. Hémopathies.....13
I.3.7.1. Leucémies.....14
I.3.7.2. Syndromes immunoprolifératifs.....14

CHAPITRE II : LA LEUCEMIE AIGUE

II.1. Définition.....15
II.2. Mécanismes de leucémogénèse.....16
II.2.1. Oncogènes.....16

II.2.2. Autres événements géniques.....16
II.2.3. Conséquences.....16
a) Sur la cellule.....16
b) Sur l'hématopoïèse.....16
II.3. Facteurs de la leucémie aigue (causes).....17
II.3.1. Epidémiologie descriptive.....17
II.3.2. Epidémiologie analytique.....18
a- Facteurs constitutionnels « génétiques ».....18
b- Facteurs acquis.....18
c- Facteurs environnementaux.....18
II.4. Classification des leucémies aigues.....19
a) Classification FAB (franco-américano-britanique).....19
b) Classification de l'OMS.....21
1. Classification des LAL selon l'OMS.....22
Classification des LAL sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes.....22
LAL hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64).....22
LAL hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes.....22
LAL B avec t (12;21) (p13;q22).....22
LAL B avec t (1;19) (q23;p13.3).....22
LAL B avec t (9;22) (q34;q11.2).....22
LAL B avec anomalies du gène MLL (11q23).....22
LAL à cellules de Burkitt.....22
LAL T avec t (5;14) (q35;q32).....22
Classification des LAL sans anomalies génétiques significatives.....23
2. Classification des LAM selon l'OMS 2015.....23

c) Classification EGIL (European Group for the Immunological Caractérisation of Leukemia) 23

d) Classification Rai et Binet.....24

II.5. Grandes variétés des leucémies aigues.....24

II.5.1. Leucémies aigues myéloblastiques (LAM).....25

II.5.1.1. Physiopathologie de leucémies aigues myéloblastiques (LAM).....25

II.5.1.2. Epidémiologie de la leucémie aigue myéloblastique.....25

II.5.2. Leucémies aigues lymphoblastiques (LAL).....25

a- Leucémies aigues lymphoblastiques de type B.....26

b- Leucémies aigues lymphoblastiques de type T.....26

c- Leucémies aigues lymphoblastiques avec chromosome de Philadelphie (PH).....26

d- Leucémies aigues lymphoblastiques de type Burkitt.....26

II.5.2.1. Physiopathologie des leucémies aigues lymphoblastiques.....27

II.5.2.2. Epidémiologie des leucémies aigues lymphoblastiques.....27

II.6. Mécanismes de signalisation et nouvelles stratégies de traitement pour les cancers hématologiques.....28

II.7. Diagnostique.....31

II.7.1. Interrogatoire.....31

II.7.2. Examens biologiques.....31

II.7.2.1. L'hémogramme.....32

II.7.2.2. Frottis sanguin.....33

II.7.2.3.Myélogramme.....33

II.7.2.4. Biopsie osteo-médullaire.....33

II.7.2.5. Immunophénotypage.....34

II.7.2.6. Coloration cytochimique.....34

II.7.2.7. Examen cytogénétique.....35

II.7.3. Bilan de retentissement.....37

II.7.3.1. Bilan d'hémostase.....37
II.7.3.2. Bilan hydro-électrolytique.....37
II.7.3.3. Bilan microbiologique.....37
II.7.3.4. Autres examens.....37
II.7.4. Bilan d'extension.....38
II.7.4.1. Radiographie thoracique.....38
II.7.4.2. Radiographie du squelette.....38
II.7.4.3. Echographie abdominale.....38
II.8. Circonstances de découverte des leucémies aigues.....38
II.8.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l' hématopoïèse.....39
II.8.1.1. Un syndrome anémique.....39
II.8.1.2. Un syndrome infectieux.....39
II.8.1.3. Un syndrome hémorragique.....40
II.8.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral.....40
Hypertrophie des organes hématopoïétiques.....40
a) Adénopathies.....40
b) Splénomégalie.....41
c) Hépatomégalie.....42
II.8.3. Signes de gravité.....42
II.9. Traitement.....42
II.9.1. Les moyens.....43
II.9.1.1. Chimiothérapie.....43
II.9.1.2. Radiothérapie.....44
II.9.1.3. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques.....44
II.9.1.4. Thérapeutiques « ciblées ».....44
II.9.2. Conséquences de la chimiothérapie.....44

II.9.2.1. Toxicité hématologique.....44
a) L'anémie.....45
b) La thrombopénie.....45
II.9.2.2. Complications infectieuses.....45
II.9.2.3. Complications cardiaques.....45

CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES

III.1. Objectifs.....46
III.2. Population de l'étude.....46
III.2.1.Définition de population étudiée.....46
III.2.2.Type, lieu et durée de l'étude.....46
III.2.3. Critères d'inclusion.....47
III.2.4. Critères d'exclusion.....47
III.3.Matériels et méthodologie.....47
III.3.1 Matériels utilisés.....47
III.3.2. Méthodologie.....48
III.3.2.1. Prélèvement.....48
1- Sang.....48
2- Moelle osseuse.....48
III.3.2.2.Formule numérique sanguine (FNS) ou l'hémogramme.....49
III.3.2.3. Réalisation du frottis sanguin.....49
A. Fixation du frottis.....50
B. Coloration du frottis.....50
C. Séchage.....50
D. Observation microscopique.....51
III.3.2.4. Myélogramme.....52

Principe.....52
Technique.....52
Observation microscopique.....52
III.3.2.5. Coloration cytochimique au Noir Soudan B.....53
Principe.....53
Technique.....53
III.3.2.6.L'immunophénotypage.....54
Principe.....54
Technique.....54
III.3.2.7. Etude cytogénétique.....55
Principe.....55
Réactifs pour la culture et la sortie de culture cellulaire.....55
Technique.....55
A-Mise en culture.....55
B- La sortie de culture.....55
C- Choc hypotonique.....55
D- La fixation.....55
Caryotype.....56
A-Etalement.....56
B-Dénaturation et coloration.....56
C-Observation au microscope.....56
III.3.2.8. Cytogénétique moléculaire FISH (Hybridation in situ en fluorescence).....57
Technique.....57
III.4. Etude statistique.....57

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. RESULTATS ET INTERPRETATION.....58

IV.1.1. Résultats biologiques.....58

IV.1.1.1. Formule numérique sanguine (FNS).....58

A- Globules blancs.....58

B-Hémoglobine.....59

C- Plaquettes.....60

IV.1.1.2. Réalisation du frottis sanguin.....61

IV.1.1.3. Myélogramme.....62

IV.1.1.4. Coloration cytochimique.....63

IV.1.2. Résultats socio épidémiologiques.....64

L.A chez les adultes

IV.1.2.1. Répartition selon le sexe.....64

IV.1.2.2. Répartition selon l'âge.....65

IV.1.2.3. Répartition selon le type de LA.....66

IV.1.2.4. Répartition selon l'habitation.....67

IV.1.2.5. Répartition selon le groupe sanguin et selon le type de Rhésus.....68

IV.1.2.6. Répartition selon la profession.....70

IV.1.2.7. Répartition selon l'antécédent.....71

IV.1.2.8. Répartition selon la notion de consommation du tabac.....73

IV.1.2.9. Répartition selon la situation familiale.....74

L.A chez les enfants

IV.1.2.10. Répartition selon la nature psychologique.....77

IV.1.2.11. Répartition selon le type d'alimentation.....77

IV.1.2.12. Répartition selon le facteur cytogénétique.....78

Etude clinique.....78

A. Syndrome d'insuffisance médullaire.....78

B. Syndrome tumoral.....79

IV.2. DISCUSSION.....80

IV.2.1. Résultats biologiques.....80

IV.2.2. Résultats socio épidémiologiques.....81

Conclusion générale.....85

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE II

Tableau II.1. Cytologie LAM, classification " FAB " 2014 20

Tableau II.2. Cytologie LAL, classification " FAB " 2014.....21

Tableau II.3. Classification EGIL " LAL-B " 2016…….....23

Tableau II.4. Classification EGIL " LAL-T " 2016…….....24

Tableau II.5. Données de l'hémogramme de leucémie aigue.....32

Tableau II.6. Phases de chimiothérapie…….....43

CHAPITRE IV

Tableau IV.1. Répartition selon le taux de globules blancs.....59

Tableau IV.2. Résultats de la coloration au Noir soudan.....64

Tableau IV.3. Taux de leucémie selon le sexe (adultes).....65

Tableau IV.4. Répartition des patients (adultes) en fonction de l'âge.....66

Tableau IV.5. Nombre de patients (adultes) selon le type de LA.....67

Tableau IV.6. Nombre de patients (adultes) en fonction de leur groupe sanguin.....69

Tableau IV.7. Répartition des patients (adultes) selon le type de Rhésus.....70

Tableau IV.8. Répartition des patients (adultes) selon la profession.....71

Tableau IV.9. Répartition des patients (adultes) selon l'antécédent.....72

Tableau IV.10. Répartition des patients (hommes) selon l'exposition aux toxiques.....74

Tableau IV.11. Répartition des patients (adultes) selon la situation familiale.....75

Tableau IV.12. Nombre de patients (enfants) selon le sexe, tranche d'âge et type de LA.....76

Tableau IV.13. Répartition des patients (enfants) selon la nature psychologique.....78

Tableau IV.14. Répartition des patients (enfants) selon le type d'alimentation.....78

Tableau IV.15 Répartition des patients (enfants) selon le facteur cytogénétique.....79

Tableau IV.16. Fréquence des différents signes d'insuffisance médullaire.....79

Tableau IV.17. Différents aspect du syndrome tumoral des LA.....80

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I

Figure I.1. Les différents composants du sang dans les conditions physiologiques normales...6

Figure I.2. Observation des leucocytes du sang humain en microscopie optique après coloration au (MGG).....7

Figure I.3. Les différentes lignées de l'hématopoïèse.....12

CHAPITRE II

Figure II.1. Cytologie de la moelle…….....15

Figure II.2. Mécanisme de la leucémie….....17

Figure II.3. Un frottis du sang atteint par une leucémie lymphoblastique aigue de type "B".....26

Figure II.4. Les différents types des leucémies aigues myéloblastiques et lymphoblastiques.....27

Figure II.5. Illustration représentant les différents réseaux de voie de signalisation des deux isoformes de Bcr-Abl.....29

Figure II.6. Anomalies moléculaires impliquées dans la leucéogénèse.....30

Figure II.7. Modèle " two hits ".....31

Figure II.8. Les cellules lymphoïdes et les cellules monocytaires après la coloration cytochimique.....35

Figure II.9. Manifestations cytologiques et cliniques.....36

Figure II.10. Cytométrie de flux à partir d'une aspiration médullaire.....36

Figure II.11. Gingivorragies révélatrices d'une leucémie aigue d'un enfant.....40

Figure II.12. Polyadénopathies cervicales révélatrices d'une LAL-T chez un adolescent.....41

Figure II.13. Augmentation du volume de la rate (splénomégalie).....42

CHAPITRE III

Figure III.1. Réalisation du frottis sanguin…….....50

Figure III.2. Résultat de la coloration de MGG (original).....51

Figure III.3. Résultat de la réalisation de moelle osseuse (original).....52

Figure III.4. Réaction SBB…….....53

CHAPITRE IV

Figure IV.1. Répartition des patients selon leurs taux de leucocytes.....59

Figure IV.2. Répartition des patients selon leurs taux d'hémoglobine.....60

Figure IV.3. Répartition des patients selon leurs taux de plaquettes.....60

Figure IV.4. Répartition des patients selon le frotti sanguin.....61

Figure IV.5. Sang atteint par une leucémie lymphoblastique aiguë contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MGG.....62

Figure IV.6. Répartition des patients (adultes et enfants) selon le type de LA.....62

Figure IV.7. LAM (Myélogramme colorés au MGG d'une jeune fille âgée de 16 ans), présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer.....63

Figure IV.8. Résultat de la coloration au noir soudan.....64

Figure IV.9. Répartition des patients (adultes) selon le sexe.....65

Figure IV.10. Répartition des patients (adultes) selon l'âge.....66

Figure IV.11. Fréquences des LAM par rapport aux LAL.....67

Figure IV.12. Répartition des cas de LA selon l'habitation.....68

Figure IV.13. Répartition des patients (adultes) selon le groupe sanguin.....69

Figure IV.14. Répartition des patients (adultes) selon le type de Rhésus.....69

Figure IV.15. Répartition des groupes sanguins chez la population étudiée.....70

Figure IV.16. Répartition des patients (adultes) selon la profession.....71

Figure IV.17. Répartition des patients (adultes) selon l'antécédent.....72

Figure IV.18. Répartition des patients (adultes) selon leurs antécédents.....72

Figure IV.19. Répartition des patients (hommes) selon l'exposition au tabagisme.....73
Figure IV.20. Répartition des patients (adultes) selon la situation familiale.....74
Figure IV.21. Répartition des patients (enfants) selon le sexe.....75
Figure IV.22. Répartition des patients (enfants) selon les tranches d'âge.....76
Figure IV.23. Répartition des patients (enfants) selon le type de LA.....76

LISTE DES ABREVIATIONS

ABL : Abelson (proto-oncogene)

ABO : lettres de groupes sanguins

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADP :Adénosine diphosphate

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AKT (ou PKB) : Protéine Kinase B

AML : Acute Myéloïde Leukemia

ATCD : Antécédents

BCR : Break point Cluster Région

Bcr-Abl : Break point Cluster Région-abelson

BFU : Burst Forming Unit

CBF_{α} : Core Binding Factor (α)

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

CD22 : Classe de Différenciation 22

CD34 : Classe de différenciation 34

$CEBP_{\alpha}$: Protéine codée chez l'humain par le gène CEBP

CFU : Colony Forming Unit

CFU-B : Colony Forming Unit - Basophiles

CFU-E : Colony Forming Unit - Erythroïde

CFU-Eo : Colony Forming Unit - Eosinophiles

CFU-G : Colony Forming Unit - Granulocyte

CFU-GEM : Colony Forming Unit - Granulocyte, Erythrocyte, Mégacaryote

CFU-GEMM : Colony Forming Unit - GranuloErythro-Mégacaryo-Monocytaire

CFU-GM : Colony Forming Unit - Granulocyte et Monocyte

CFU-L : Colony Forming Unit - Lymphoïde

CFU-MK : Colony Forming Unit -MegaKaryocyte

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHUB : Centre Hospitalier Universitaire de Blida

CIgM : C Immunoglobulines M

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

CKIT : tyrosine – protéine kinase kit ou (CD117)

CO_2 : Dioxyde de carbone

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CSL :proteine have the capacity to activation

DAPI : Di AminidoPhenylIndol

EBV : Virus d'Epstein-Barr

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EDTA :EthylèneDiamineTétra-acitique

EGIL : European Group for the Immunological caractérisation of Leukemia

EPO :Erythropoïétine

ERK : Extracellular Signal-Regulated Kinase

EVI : Ecotropic Viral Integration

F : Femme

FAB : Franco-Américano-Britanique

FC : Fragment Crystallizable

FISH : Fluorescent In Situ H ydridization

FNS : Formule de Numération Sanguine

FSP : Frottis de Sang Périphérique

FTL_3 : récepteur transmembranaire à tyrosine kinase

GM-CSF : Granulocyte Macrophage – Colony Stumulating Factor

GR : Globules Rouges

Gr :Grossissement

GRB_2 : Growth factor Receptor Bound protein 2

G-6-PD : glucose – 6 – phosphate déshydrogénase

H : Homme

Hb : Hémoglobine

HB_S :Antibody s

HCl : Chlorure d'hydrogène

HCV : Hepatitis C Virus

HLA : HumanLeukocyteAntigen

HPN : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

HSV : Herpes Simplex Virus

HT : Hématocrite

HTA : Hypertension artériel

$HTLV_1$: Human T leukemia virus 1

$HTLV_2$: Human T leukemia virus 2

IgE : immunoglobuline E

IgS : Immunoglobulines S

IL-3 : Interleukine 3

INF_{gamma} : Interféron gamma

JAK-STAT : (JAK : Janus Kinase) système de transduction de signal

LA : Leucémie Aigue

LAL : Leucémie Aigue Lymphoïde

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LLA : Leucémie Lymphoblastique Aigue

LMA : Leucémie Myéloïde Aigue

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MGG : May-Grunwald-Geimsa

MLL : Mixed Lineage Leukemia

MPO :Myéloperoxydase

NaH_2PO_4 :Dihydrogénophosphate de sodium

NPM :Nucleophosmin (Nucleolarphosphoproteine)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBS : Phosphate Buffered Saline

PDGF : Platelet Derived Growth Factor

PF_4 : Platelet Factor 4

pH :potentielhydrogen

Phi :Philadelphie

PI_3K :Phosphoinositide 3 – Kinase

PKC :Proteine Kinase C

PLC : Phospholipase C

PNB : Polynucléaires Basophiles

PNE : Polynucléaires Eosinophiles

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

P210 : Protéine 210

P190 :Protéine 190

RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma

RARE care : Surveillance of RARE cancers in Europe

RAR_{α} : Retinoic Acid Receptor (α)

RAS : gene encode proteinesthatcan cause cancer

Rh : Rhésus

RPMI : Roswell Park Memorial Institute

SBB : Soil Biology and Biochemistry

SCF : Stem Cell Factor

SHC : transformingproteine (pour régulation apoptotique)

SMD : Syndrome Myélodysplasique

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

SOS : Système de Survie des Bactéries

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SRC : Signal Related to Cellular

SSC : Systemic Sclerosis

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TdT : Terminal déoxynucleotidylTransferase

TGF_{Beta} : Transforming Growth Factor (Beta)

TNF_{alpha} : Tumor Necrosis Factor (alpha)

TPO : Thrombopoïétine

VGM : Volume Globulaire Moyen

Vp-16 : Vepside (protocole de chimiothérapie)

$_{Beta}$TG : Beta Thromboglobulin

Introduction générale

La leucémie ou le 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 **(Nysten ,1858)**.

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**(Valensi, 2009)**.

Elle représente un groupe hétérogène de maladies différant par leur présentation clinique, leur origine cellulaire et par les mécanismes moléculaires impliqués dans leur pathogénèse.

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

- Les leucémies aigues lymphoïdes (LAL) ;

- Les leucémies aigues myéloïdes (LAM) **(SandlerDP ,Ross J)**.

Les travaux biologiques effectués sur les leucémies aigues, notamment en génétique moléculaire, ont permis ces dernières années de faire d'importants progrès dans la compréhension de la leucémogénèse.

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés basé sur la chimiothérapie, parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques ; la place du biologiste reste importante notamment pour ce qui concerne la réalisation des analyses au laboratoire, et interprète leurs résultats. Il participe ainsi au dépistage de pathologie, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission.

CHAPITRE I

PHYSIOLOGIE DU SANG ET DU SYSTEME HEMATOPOIETIQUE

I.1. LE SANG :

I.1.1. Définition :

C'est un tissu vivant spécialisé d'origine mésenchymateuse sous forme d'un liquide visqueux plus épais et plus dense que l'eau, de couleur rouge, circule dans les vaisseaux, le volume de ce tissu est compris entre 5-6 litres chez l'homme, 4-5 litres chez la femme et 250 ml chez le nouveau-né il est légèrement alcalin, son pH se situe entre (7,35-7,45), sa température est égale à 37°c. représente environ 7 à 10% du poids corporel total**(Paubel et al, 1999 ;Brunner et Suddarth, 2006).**

I.1.2. Fonctions du sang :

I.1.2.1. Transport :

Oxygène, nutriments, déchets métaboliques, transport des hormones des glandes endocrines vers leurs organes cibles.

I.1.2.2. Régulation :

- Maintien de la température corporelle.
- Maintien d'un pH normal et constitue une réserve alcaline (bicarbonates).
- Maintien du volume circulatoire pour irriguer toutes les parties de l'organisme.
- Maintien de la composition des liquides (homéostasie).

I.1.2.3. Protection :

- prévention de l'hémorragie avec formation d'un caillot sanguin formé par les thrombocytes.
- prévention de l'infection, car le sang transporte leucocytes et anticorps**(Dr LaouamriOkba, 2020).**

I.1.3. Composition du sang :

Suite à la centrifugation du sang on observe les principaux composants qui se répartissent enfonction de leur densité (le plus dense est au fond du tube)

On distingue :

I.1.3.1. Plasma :

De couleur jaunâtre et se compose d'environ 90% d'eau, il constitue la partie liquide du sang et contient plus de 100 solutés, dont des nutriments, des sels (électrolytes) des gaz respiratoires, des hormones, des protéines, des déchets et des produits du métabolisme cellulaire. Le plasma représente plus de 55% du volume du sang total dont le rôle est de transporter des solutés dans l'organisme et contribue aussi à y répartir la chaleur uniformément **(Elaine, 2008)**.

I.1.3.2. Eléments figurés :

Sont les globules sanguins vivants et les fragments cellulaires qui constituent environ 45% du volume du sang total **(Elaine, 2008)**. (Figure1).

I.1.3.2.a. Globules rouges (hématies ou érythrocytes) :

C'est une cellule dépourvue de noyau, à une forme d'un disque renflé en périphérie, elle contient des enzymes et d'hémoglobine qui donne la couleur rouge au sang et dont la fonction essentielle est de transporter l'oxygène des poumons aux tissus et du gaz carbonique des tissus vers les poumons. Cependant les enzymes sont essentiellement de la glycolyse aérobie et anaérobie comme la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PD) et le pyruvate kinase. Elles assurent le bon fonctionnement de la pompe à sodium qui donne au globule rouge la résistance à l'hémolyse (**Didier et al, 2001)**.

I.1.3.2.b. Globules blancs (leucocytes) :

Sont des cellules nucléés, contiennent des organites qui sont habituellement présents dans une cellule ; ils constituent donc les seules cellules complètes du sang, sont très mobiles grâce aux propriétés de leur cytoplasme, elles se fabriquent principalement dans la moelle osseuse, mais aussi dans la rate, les amygdales et dans tout le système lymphatique. Leurs rôle essentiel est l'élimination des agents pathogènes, tels que les bactéries et les virus en éliminant les cellules mortes et endommagées **(Elaine, 2008)**.

Selon la présence ou l'absence des granules dans le cytoplasme on distingue deux types de globules blancs :

A. Granulocytes :

Selon l'affinité tinctoriale de leurs granulations cytoplasmiques on peut distinguer : les neutrophiles, les éosinophiles, et les basophiles. A l'opposé des autres leucocytes du sang (monocytes et lymphocytes) leur noyau est plus au moins polylobé d'où le nom de polynucléaires. Ces trois catégories des granulocytes participent aux moyens de défense de l'organisme, avec des spécificités différentes **(Gérard, 2005)**.

A.1. Granulocytes neutrophiles :

Cellule de 10 à 12 µm de diamètre, son noyau possède deux à cinq lobes bien individualisés et le cytoplasme contient plusieurs types de granulations dont certaines de nature sécrétoire contiennent préférentiellement du lysozyme, des enzymes et de lacettoferrine. D'autres sont des lysosomes impliqués dans le processus de phagocytose où le granulocyte neutrophile, attiré par chimiotactisme vers le tissu conjonctif, il englobe les bactéries dans une vacuole de phagocytose pour que les lysosomes puissent déverser leur contenu enzymatique. Néanmoins cette destruction des bactéries est associée par la mort des neutrophiles et la nécrose du tissu avoisinant en entrainant la formation du pus **(Elghezal et Dorra, 2010)**.

Ces cellules sont aussi capables de lutter contre autres agents infectieux comme les virus, les levures et les mycoplasmes en éliminant les débris cellulaires **(Gérard, 2005)**.

A.2. Granulocytes éosinophiles :

Ils sont légèrement plus grands que les granulocytes neutrophiles, ils possèdent un noyau bilobé, de nombreuses et de volumineuses granulations qui sont colorées en rouge orangé sur un frotti. Ces cellules ont une activité phagocytaire dirigée contre les immunoglobulines E des sujets allergiques ou infectés par certains parasites, elles détruisent également les cellules cancéreuses et elles jouent un rôle modulateur dans la réaction d'hypersensibilité en neutralisant l'histamine **(Elghezal H et Dorra H, 2010)**.

A.3. Granulocytes basophiles :

Sont les moins abondants des granulocytes, leurs noyau est moins lobulé, les granulations sont basophiles, très volumineuses et recouvrant le noyau, la membrane plasmique est riche en récepteurs aux IgE qui entraine la dégranulation de ces cellules chez les personnes allergiques en entrainant une simple urticaire, une crise d'asthme ou un choc

anaphylactique qui est parfois mortel. Elles renferment essentiellement de l'histamine et de l'héparine **(Elghezal et Dorra, 2010)**.

B. Agranulocytes :

Sont dépourvus de granulation cytoplasmique visible, leurs noyau a une forme de sphère, d'ovale ou d'haricot, elles comprennent les lymphocytes et les monocytes.

B.1. Lymphocytes :

Ils possèdent un gros noyau violet qui occupe l'essentiel du volume de la cellule et ils ont tendance à se loger dans les tissus lymphoïdes. Selon leurs fonctions on peut distinguer deux principaux sous-groupes :

B.1.1. Lymphocytes T (Thymo-dépendantes) :

Représentent environ 70% des cellules immunitaires, sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire comme la défense contre les antigènes étrangers vivants avec allergie retardée (la réaction tuberculinique), ils comprennent les cellules T auxiliaires (T- helper) et les cellules T suppressives (cytotoxiques).

B.1.2. Lymphocytes B :

Représentent environ 20% des cellules immunitaires, originaires de la moelle osseuse, ils assurent la sécrétion des immunoglobulines par évolution en plasmocytes (immunité humorale) **(Harald, 2000)**.

B.2. Monocytes :

Sont les plus gros des leucocytes, ils se développent dans la moelle, puis sont libérés dans le sang, ils se déplacent vers les tissus où ils se différencient en macrophage, une fois parvenus dans les tissus, ils se transforment en macrophagocytes dont la fonction principale est la phagocytose extravasculaire, la dégradation des cellules sénescentes (hématies vieillies), la défense antitumorale et la lutte contre les infections chroniques comme la tuberculose. Ils interviennent également dans les processus de défense contre les bactéries, les champignons, les virus et les substances étrangères **(Elaine N. M, 2008 ; Brooker C, 2001)**.(Tableau I.1).

I.1.3.3. Plaquettes (thrombocytes) :

Se sont pas des cellules à proprement dit, sont de petites lamelles en circulation dans le sang, sont dépourvues de noyau, elles appartiennent au tissu myéloïde thrombopoïèse. Les plaquettes sont nécessaires au processus de coagulation qui se déroule dans le plasma à la suite de la rupture d'un vaisseau sanguin **(Elaine, 2008)**.

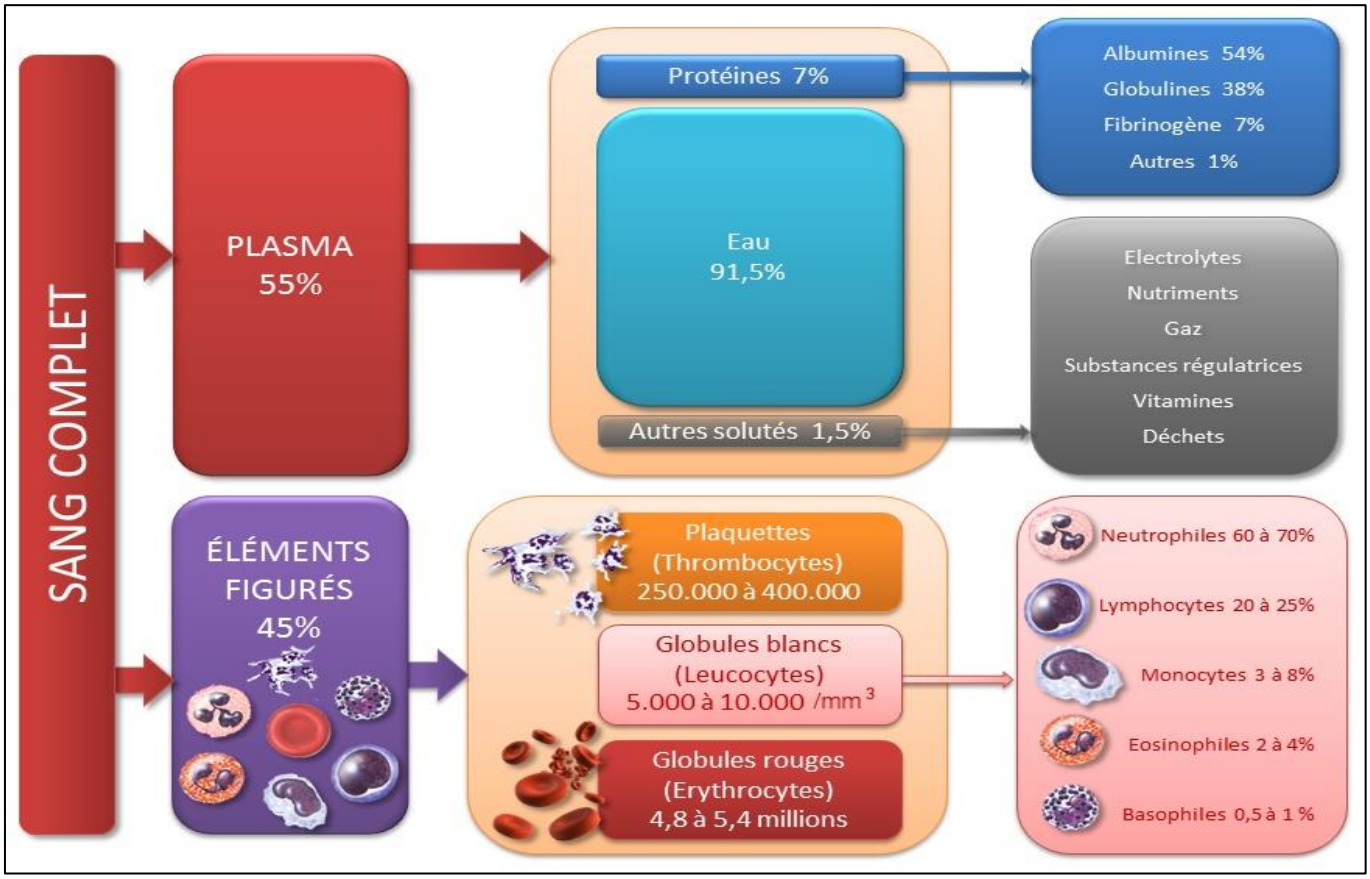


Figure I.1.*Les différents composants du sang dans les conditions physiologiques normales (pacomeleon.re)(Récap'IDE)*

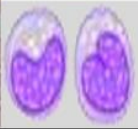
Nom	Image	Diagramme	Proportion	Diamètre	Cytoplasme	Noyau	Durée de vie
Neutrophile			40 à 75 %	12 µm	Clair, avec granulations non colorables	Trilobé	1 jour
Éosinophile			1 à 3 %	12 µm	Orangé, avec volumineuses granulations acidophiles	Bilobé	4 jours
Basophile			0 à 1 %	12 µm	Avec nombreuses granulations métachromatiques pourpres	Irrégulier, en trèfle	3 jours
Lymphocyte			20 à 40 %	7 µm	Mauve, situé en bordure, très minoritaire	Sphérique, dense	variable
Monocyte			2 à 10 %	17 µm	Gris bleuté, un peu granuleux	Central, En fer À cheval	1 jour

Figure I.2.*Observation des leucocytes du sang humain en microscopie optique après coloration au MGG (images de frottis sanguins grossissement ×40 et schématique de chaque type cellulaire)(biologie médicale)*

I.2. LA MOELLE OSSEUSE :

La moelle osseuse correspond au tissu situé au milieu des os de l'organisme. On distingue deux sortes de moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune. La moelle rouge est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des globules rouges, des plaquettes et de cellules immunitaires qui vont entrer en jeu dans la défense de l'organisme. Cette moelle rouge est active dans tous les os chez le jeune enfant, mais l'activité de cette moelle diminue avec le temps est n'est active à l'âge adulte quasiment exclusivement que dans certains os plats ou courts, dits spongieux. Dans les autres os dits os longs, une cavité centrale appelée cavité médullaire est de composition graisseuse : c'est la moelle jaune. "Plus globalement, l'hématopoïèse désigne l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production continue et régulée des cellules sanguines ayant pour but d'assurer l'équilibre du tissu hématopoïétique **(Dr Karim Maloum, hématologue à la Pitié-Salpêtrière).**

I.3. L'HEMATOPOÏESE :

I.3.1. Définition :

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes de différenciation et de maturation cellulaire qui aboutit à la formation des cellules sanguines, elle assure le remplacement continu de différentes cellules sanguines où il y aura un renouvèlement de 1 % des hématies, 10 % des plaquettes et la totalité des granulocytes, elle s'effectue donc à partir de cellules souches indifférenciées dont certaines d'entre elles vont se différencier pour générer les diverses lignées. Donc c'est un processus physiologique permet la production des globules rouges, blancs et plaquettes **(Benosman, 2010)**.

I.3.2. Propriétés des cellules souches hématopoïétiques :

Les cellules souches maintiennent une hématopoïèse stable, équilibrée, se durant toute la vie de l'individu, elles sont minoritaires en nombre, mais elles produisent des milliards de cellules sanguines qui sont multipotentielles et possèdent des marqueurs antigéniques spécifiques (CD34). Elles se caractérisent par deux propriétés fonctionnelles :

-L'autorenouvellement ; est une propriété spécifique à des cellules souches qui possèdent la capacité de se diviser pour donner naissance à des cellules filles qui sont identiques entre eux et identique à la cellule mère.

-La différenciation désigne la capacité de ces cellules à donner naissance aux différentes lignées hématopoïétiques et la production de cellules matures fonctionnelles. Elle comporte la maturation et la détermination qui définie l'orientation progressive d'une cellule souche ou de sa descendance vers une lignée spécialisée particulière tels qu'elle perte progressivement sa pluripotentialité et acquise a une nouvelle fonction.

- La maturation caractérise les étapes terminales de l'hématopoïèse où les cellules acquièrent des fonctions spécialisées pour leur vie adulte **(Gérard, 2005)**.

I.3.3. Organes de l'hématopoïèse :

Hématopoïèse se déroule sur deux organes.

I.3.3.1. Organes lymphoïdes primaires :

Constituent le lieu de maturation des lymphocytes où ils acquièrent un récepteur propre à chaque cellule. Ils comprennent le thymus et la moelle osseuse qui occupe les cavités

médullaires des os, sa masse représente environ 5% du poids corporel. Toutefois le thymus représente le principal organe de maturation et de développement des cellules T où les précurseurs de ces cellules migrent de la moelle osseuse vers le thymus pour devenir des lymphocytes matures avant d'être libérés dans les tissus lymphoïdes périphériques **(Vaubourdolle, 2007; Lydyard et al, 2002)**.

I.3.3.2. Organes lymphoïdes secondaires ou périphériques :

Sont occupé par les cellules issues des organes lymphoïdes primaires, constituent le lieu des différentes coopérations cellulaires aboutissant à une réponse immunitaire spécifique. Ils comportent :

-La rate : Est un organe lymphoïde secondaire plus volumineux, de forme ovale, situé dans l'hypochondre gauche. Au cours de la vie embryonnaire, la rate est d'abord hématopoïétique, comme le foie fœtal, mais après la naissance, elle comprend une pulpe rouge riche en macrophages qui sert surtout à la dégradation des hématies, et une pulpe blanche localisée autour des artérioles **(Lydyard et al ; 2002)**.

-Les ganglions lymphatiques : forment anatomiquement des chaînes ganglionnaires et sont reliés par les vaisseaux lymphatiques, sont dispersés dans tout l'organisme pour permettre la surveillance de nombreux territoires, ils drainent la lymphe et jouent le rôle de véritables filtres permettant d'optimiser les rencontres entre les cellules devant collaborer à la réponse immunitaire **(Lydyard et al, 2002)**.

I.3.4. Production des cellules sanguines :

La production des cellules sanguines commence durant la vie embryonnaire vers la troisième semaine du développement de l'embryon et se poursuit tout au long de l'existence de l'individu, des amas de cellules spécialisées se formant dans le sac vitellin certains donneront naissance aux cellules endothéliales de la paroi des vaisseaux et d'autres aux cellules sanguines. Cette origine est due aux nombreuses cytokines qui contrôlent l'hématopoïèse et qui sont libérées par l'endothélium vasculaire. Au cours du développement de l'embryon la production de cellules sanguines s'étend au delà du sac vitellin vers le foie, la rate, et la moelle osseuse. A la naissance le foie et la rate cessent de produire des cellules sanguines. Cependant la moelle osseuse reste à fonctionner jusqu'à l'âge de cinq ans, mais au cours de la croissance, les régions actives de la moelle se réduisent, de sorte que, les seules zones productrices de cellules sanguines sont situées dans l'os du bassin, dans les vertèbres et

dans l'extrémité des os longs de l'adulte. Bien que les zones productrices de cellules sanguines soient peu étendues chez l'adulte, la production peut reprendre, dans le foie dans la rate et dans les zones de la moelle osseuse inactive (jaune). Environ 25 % des cellules en développement sont des globules rouges, tandis que 75% sont destinées à devenir des leucocytes dont la durée de vie est beaucoup plus courte que celles des globules rouges **(Dee Unglaub, 2007)**.

I.3.5. Différenciation des cellules sanguines:

I. 3.5.1. Lignée myéloïde :

Les cellules souches totipotentes (CFU) subissent au premier niveau de différenciation pour entrer, soit dans la lignée lymphoïde en aboutissant à la production des lymphocytes sanguins, soit dans la lignée myéloïde pour produire tous les autres types des éléments figurés du sang. Cette cellule souche myéloïde appelée également GranuloErythro-Mégacaryo-Monocytaire (CFU-GEMM) va rapidement se différencier et se transformer en précurseur des érythrocytes (CFU-E), des thrombocytes (CFU-GEM), des éosinophiles (CFU-Eo), des basophiles (CFU-B) ou des monocytes (CFU-GM) **(CHEC - Dr. Chantal KOHLER)**.

I.3.5.2. Lignée érythrocytaire :

L'érythropoïèse est l'ensemble des processus biologiques et métaboliques de différentiation, de prolifération et de maturation cellulaire qui aboutissent à la formation des globules rouges. Le CFU-E se différentie en proérythroblaste, puis une succession de divisions cellulaires associées avec une maturation progressive aboutit à la formation d'érythroblastes basophiles I puis II, suivie d'érythroblaste polychromatophile I et enfin polychromatophile II. Au cours de cette série de devisions, une maturation cellulaire est observée avec une diminution du volume cellulaire, ce lui du noyau qui est associé à une perte progressive des organites cytoplasmique, la forte basophilie du cytoplasme et un chargement progressivement du cytoplasme en hémoglobine. Au stade de l'érythroblaste Polychromatophile II, le noyau est expulsé de la cellule pour former le réticulocyte, ce dernier contient encore quelques traces d'organites cytoplasmiques, quitte la moelle pour devenir une hématie dans le sang. La régulation de l'érythropoïèse se fait sous l'action de l'érythropoïétine qui est une glycoprotéine élaborée essentiellement par le rein. Les androgènes ont également une action positive explique la concentration plus élevée en hématies pour le sexe masculin.**(Elghezal et Dorra, 2010)**

I.3.5.3. Lignée granulocytaire :

La granulopoïèse prend naissance suite à la différenciation du CFU-GEMM en l'un des précurseurs des trois types de granulocytes : le CFU-Eo, le CFU-B ou le CFU-GM. Le CFU-Eo/B/GM se différencie rapidement en un myéloblaste qui se divise et produit des promyélocytes qui produisent des myélocytes caractérisés par la présence des grains spécifiques éosinophiles, basophiles ou neutrophiles. Les trois types de myélocytes se divisent pour donner les métamyélocytes, ces dernières subissent à une maturation sans division cellulaire pour devenir des granulocytes éosinophiles, basophiles ou neutrophiles.**(Elghezal et Dorra, 2010)**

I.3.5.4. Lignée monocytaire :

Le monocyte dérive d'une cellule souche commune avec les granulocytes neutrophiles c'est la granulo-monocytaire (CFU-GM). Néanmoins les étapes de différenciation de cette lignée ne sont pas bien élucidées et la maturation se fait après le passage du monocyte sanguin dans les tissus conjonctifs où il se transformera en macrophage.**(Elghezal et Dorra, 2010)**

I.3.5.5. Lignée plaquettaire :

Elle se dérive du CFU-GEM qui se transforme en mégacaryoblaste dont elle subit à un cytodiérèse pour devenir une énorme cellule multinuclée (le mégacaryocyte basophile) avec un cytoplasme granuleux. Enfin, le mégacaryocyte granuleux subit à une fragmentation de son cytoplasme pour donner un mégacaryocytethrombocytogène qui libère les plaquettes sous forme de fragments cellulaires dans la circulation sanguine. La régulation de la fabrication des plaquettes est mal connue, elle fait intervenir deux facteurs : La thrombopoïétine et l'interleukine 3 (IL3). **(Elghezal et Dorra, 2010)**

I.3.5.6. Lignée lymphocytaire :

Les précurseurs des lymphocytes se trouvent dans la moelle osseuse hématopoïétique, mais la plus grande partie de ces cellules se forment lors de la réaction immunitaire dans les formations lymphoïdes périphériques. Les cellules souches des lymphocytes sont très difficiles à isole et elles sont très mal connues **(Elghezal et Dorra, 2010)** (Voir figure I.2).

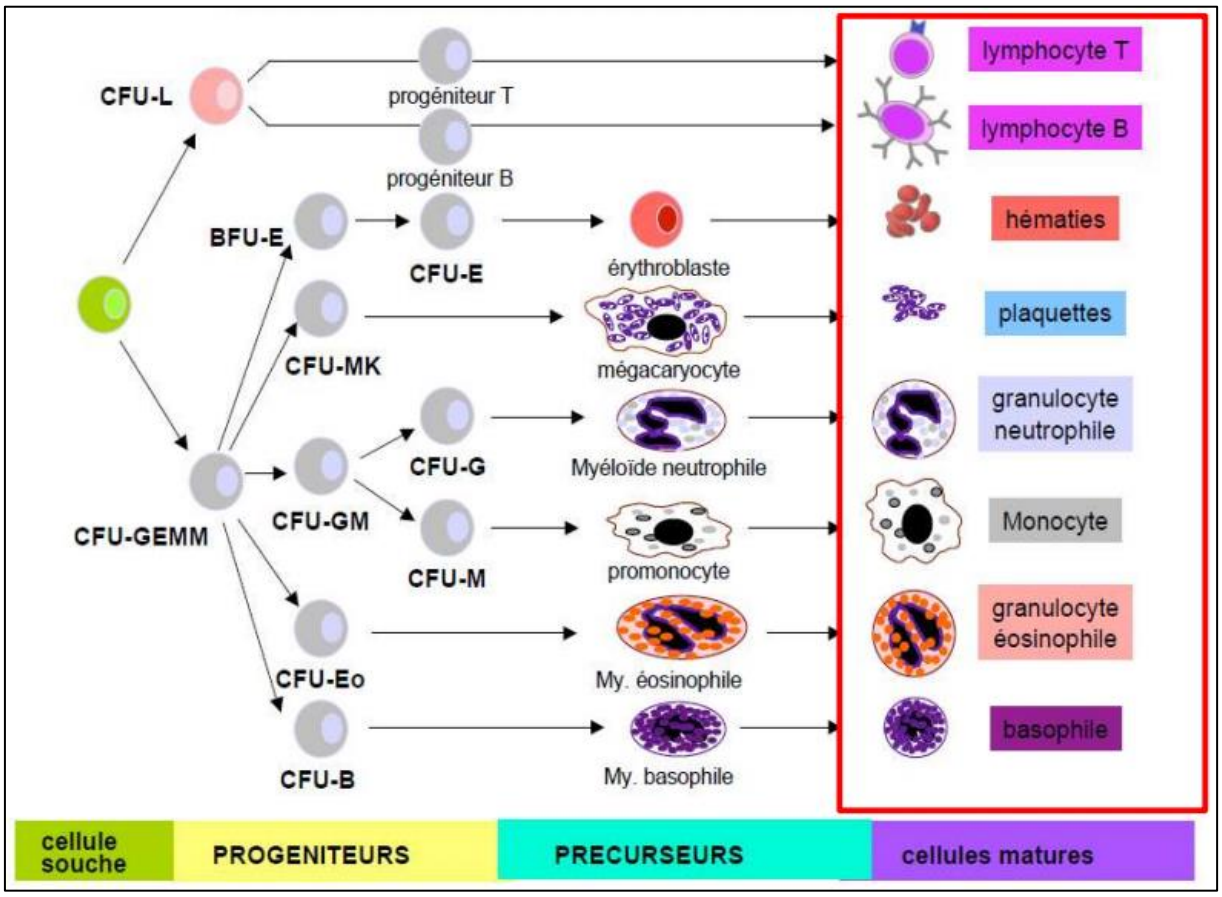


Figure I.3.*Les différentes lignées de l'hématopoïèse. (Maëlle Mauzon, 2011)*

I.3.6. Régulation de l'hématopoïèse :

Les facteurs qui contrôlent la production et le développement des cellules sanguines sont appelés cytokines (peptides ou des protéines), produites par une cellule en croissance. Parmi ces cytokines on trouve les facteurs de stimulation des colonies produits par les cellules endothéliales et certains leucocytes. Cependant d'autres facteurs sont des interleukines comme l'IL-3 **(Vaubourdolle, 2007)**.

I.3.6.1. Régulation des leucocytes :

Les facteurs de stimulation des colonies sont capables d'activer les colonies de leucocytes en culture comme les cytokines produites par les cellules endothéliales, les fibroblastes de la moelle osseuse et les globules blancs régulent la production et le développement des leucocytes **(Dee Unglaub, 2007)**.

I.3.6.2. Régulation des plaquettes (mégacaryocytopoïèse):

La thrombopoïétine (TPO) est une glycoprotéine principalement produite dans le foie et les reins, régule la maturation des mégacaryocytes, elle stimule également la croissance des progéniteurs primitifs multipotents en favorisant la prolifération des mégacaryocytes (MGC) pour augmenter la production plaquettaire. Sous l'effet des cytokines, IL-3, SCF et GM-CSF, la TPO est capable d'induire une maturation complète des cellules par expression des glycoprotéines membranaires, formation des structures intragranulaires et de fragmentation du cytoplasme en plaquettes. Cependant la régulation négative du mégacaryocytopoïèse est contrôlée par les interférons alpha et gamma en agissant sur la croissance des progéniteurs hématopoïétiques.

D'autres facteurs comme le PDGF, TGF beta, beta-TG, PF4 et la thrombospontine sont plus spécifique de la mégacaryocytopoïèse en affectant la prolifération et la maturation de ses progéniteurs**(Elaine, 2008 ; Gérard, 2005)**.

I.3.6.3. Régulation des globules rouges :

La production des globules rouges (érythropoïèse) est contrôlée par l'érythropoïétine (EPO) qui est une glycoprotéine produite par les riens. L'essentiel stimulateur d'EPO est hypoxie tels quelle induit la production d'un facteur de transcription (facteur 1 induit par l'hypoxie) qui active le gène codant pour la fabrication de l'EPO pour contribuer à l'hémostase en stimulant la production de globules rouges, l'augmentation de l'hémoglobine et de la capacité de transporter l'oxygène par le sang. Néanmoins le TNF alpha inhibe la croissance des CFU-E et l'INF gamma bloque les précurseurs érythroblastiques en favorisant tous les deux l'apoptose des globules rouges **(Dee Unglaub, 2007; Gérard, 2005)**.

I.3.7. Hémopathies :

La dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique est à l'origine des hémopathies qui peuvent être due à l'expression inadaptée de certains gènes, ou à des anomalies structurelles telles que les translocations chromosomiques. Les hémopathies sont toute caractérisées par l'accumulation de cellules hématopoïétiques qui sont bien différenciées peuvent se développer une maladie a évolution lente dite « chronique », ou immature caractéristique d'une maladie à évolution rapide dite « aiguë ». Selon le site initial de son développement, il se classe en deux principaux groupes (leucoses ou leucémies et syndromes d'immunoprolifératifs) **(Albert et al, 1993)**.

I.3.7.1. Leucémies :

Sont des proliférations clonales et malignes de cellules hématopoïétiques immatures qui envahissent la moelle osseuse, le sang périphérique et finalement les autres organes (ganglion, foie, rate, peau, viscère, système nerveux central) et qui sont restés bloquer dans leurs stades de différenciation **(Cissoko Lala N'Drainy, 2006)**.

I.3.7.2. Syndromes immunoprolifératifs :

Sont des hémopathies qui développent au niveau des organes lymphoïdes secondaires, ils regroupent un ensemble de pathologies ayant en commun la prolifération maligne de cellules immunocompétentes. Ils comportent la maladie de Hodgkin (MDH), les lymphomes, le myélome multiple et la maladie de Waldenstrom**(Le Gal M, 2010)**.

CHAPITRE II

LA LEUCEMIE AIGUE

II.1. Définition de la leucémie aigue :

La leucémie aigüe (font partie des hémopathies malignes) est la conséquence d'une prolifération clonale et maligne de la cellule souche hématopoïétique Le terme « aiguë » décrit une progression rapide. Selon la différenciation de cette cellule, la leucémie sera soit myéloïde (LMA), soit lymphoblastique (LLA). La leucémie aiguë se caractérise par l'accumulation dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou les autres tissus, de cellules hématopoïétiques immatures avec arrêt de la maturation (figure 3). Ceci est à l'origine des symptômes et des signes de la défaillance médullaire.Ces cellules immatures (blastes) ne fonctionneront pas bien avec les interférons produits par d'autres globules blancs qui deviennent cancéreuses et ne peuvent plus se spécialiser **(*Rev Med Suisse 2008)***.

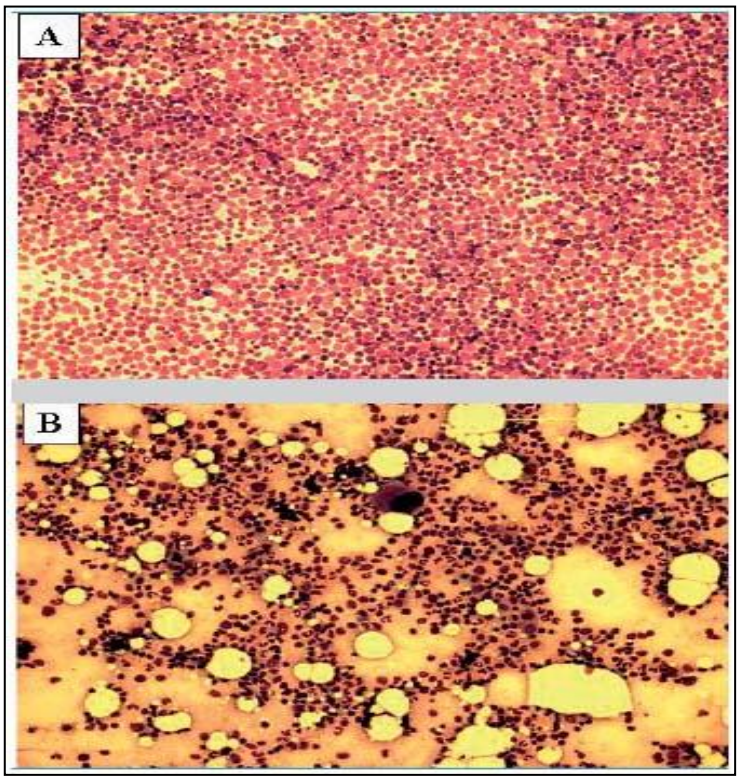


Figure II.1.*Cytologie de la moelle osseuse (Rev Med Suisse 2008)*

A. Moelle infiltrée à 100% par des cellules blastiques.

B. Moelle normale avec précurseurs hématopoïétiques représentés à tous les stades de la maturation et adipocytes.

II.2. Mécanismes de leucémogénèse :

La leucémogénése 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 (Figure II.2)**(Kelly LM GD et Passegue E, Jamieson CH, Ailles LE, Weissman IL).**

II.2.1. 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 **(Frohling S DH).**

II.2.2. 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 **(Bernard O).**

II.2.3. Conséquences :

a) Sur la cellule :

La transformation leucémique d'une CSH entraine une capacité de croissance exagérée et illimitée, ainsi une insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance **(Kelly LM GD)**.

b) Sur l'hématopoïèse :

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

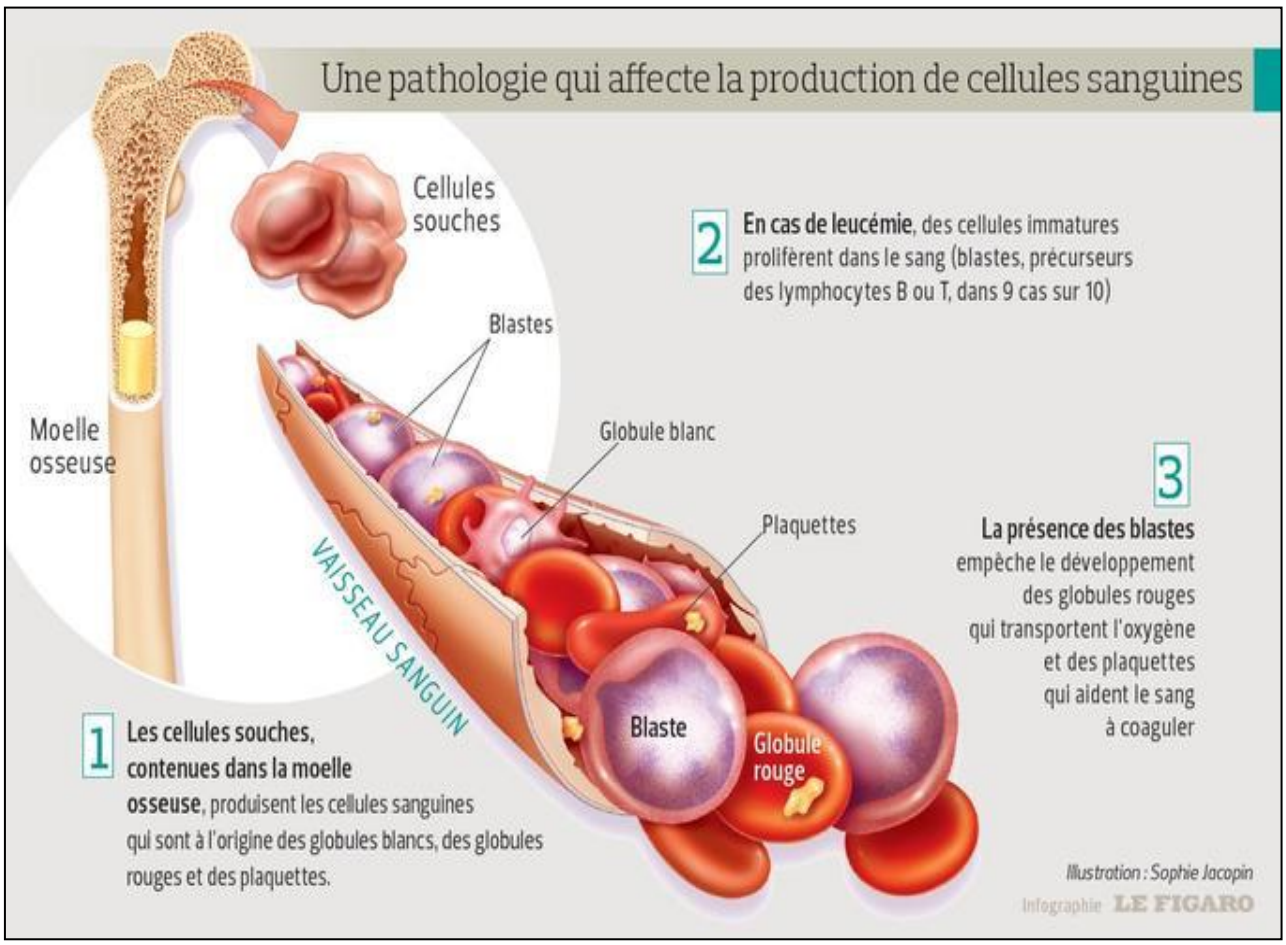


Figure II.2.*Mécanisme de la leucémie (le figaro santé)*

II.3. Facteurs de la leucémie aigue (causes) :

Selon la définition donnée par le groupe européen **RARECare**, les leucémies aigues sont des cancers rares représentant entre 10 et 15 % des hémopathies malignes, et 1 % de l'ensemble des cancers. Les LA sont le 18ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 17ème chez la femme**(Maynadié M, Troussard X.)**.

II.3.1. Epidémiologie descriptive :

La LAM est une pathologie tout âges confondus, plus fréquente que la LAL et qui touche surtout les adultes, elles représentent 75 à 80 % des leucémies aiguës de l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation .Selon les données du réseau **FRANCIM**, les LAM, tous types confondus, ont un taux d'incidence brute de 4,7/100000 h/an L'incidence des LAM augmente avec l'âge, avec une médiane de survenue au diagnostic autour de 68 ans.

Contrairement à la LAM , la LAL ne représente que 20 % des leucémies aiguës de l'adulte et s'observe plus fréquemment chez l'homme que chez la femme avec un taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en 2012 de 1,9 chez l'homme et de 1,2 chez la femme, une augmentation sensible de fréquence survient après 50 ans. Les formes de l'adulte représentent un tiers des cas. Ainsi, la LAL est considérée comme maladie orpheline chez l'adulte **(Huguet .FCR).**

Selon la revue algérienne d'hématologie, les leucémies aigues chez l'adulte sont dominées par les LAM dont l'incidence évaluée en 2010 est de 0,91/100.000 ha avec un âge médian au diagnostic de 44 ans, celle des LAL est de 0,47/100.000 ha avec un âge médian au diagnostic de 35 ans**(Belot A, Bossard N)**.

II.3.2. Epidémiologie analytique :

Dans la grande majorité des cas, les leucémies aigues 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 :

a- 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**(société canadienne du cancer)**.

- Déficit congénitaux : avec anomalies chromosomiques (trisomie 21, Neurofibromatose)

- Instabilité chromosomique : Syndrome de Bloom et Maladie de Fanconi.

-Déficit immunitaire : Ataxie télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich.

-Antécédents familiaux : Présence d'un jumeau leucémique.

b- Facteurs acquis :

-Antécédents d'hémopathies malignes : On site : les SMD, SMP, HPN.

-Agents infectieux : ‘‘HTLV-1’’, ‘‘EBV’’ (Satomi YM, Terufumi Y, Yasuki H and Akihisa K).

c- Facteurs environnementaux (Merlat A) :

-Médicaments cytotoxiques (chimiothérapie) :

- Agents alkylants antinéoplasique Chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan…)

- Inhibiteurs de topoisomérase II (Etoposide (VP-16), Cisplatine, Anthracyclines…)

-Agents physiques : L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou lors de radiothérapie), Radon, Radiations non ionisantes (champs électromagnétiques).

-Solvants organiques (toxiques professionnels) :

D'après des données expérimentales et épidémiologiques il existe une relation dose-effet entre l'importance de l'exposition au benzène et l'incidence de leucémies, d'où la confirmation de son caractère leucémogène. Le centre international de recherche sur le cancer (CIRC, 1982) considère qu'il existe des indices suffisants de cancérogénicité chez l'homme pour que le benzène figure dans le groupe.

-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.

-Tabagisme :

Environ 20 % des cas de LAM sont liés à la fumée du tabac, possiblement à cause du benzène que contient le tabac.

II.4. Classification des leucémies aigues :

Les leucémies aigues représentent un groupe hétérogène de maladies caractérisées par des profils cytologiques, phénotypiques et génétiques divers.

Le développement des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire a rendu la classification FAB dépassée. La classification actuelle est celle de l'OMS qui a inclut des critères pronostics de certaines anomalies génétiques **(Mandal A.2013)**.

a) Classification FAB (franco-américano-britanique) :

Ce type de classification base sur des caractères cytologiques, immunologiques et cytogénétiques qui classent la leucémie aigue myéloïde en huit (8) classes de M0 à M7 et la leucémie aigue lymphoblastique en trois (3) sous-types de LAL (L1, L2, L3) **(Sainty D, 2006)**.

Tableau II.1.*Cytologie LAM, classification "FAB" 2014*

	Définition	**Anomalies cytogénétiques**
LAM 0 (indifférenciée)	Inclassable par morphologie et cytochimie	-
LAM 1	> 90% de blastes sans maturation granuleuse, Corps d'Auer +/-	-
LAM 2	30 à 90% de blastes avec maturation granuleuse représentant > 10% de la cellularité, Corps d'Auer fréquents	t (8;21) (q22; q22)
LAM 3	Majorité de promyélocytes anormaux	t (15;17) (q24; q21)
LAM 4 Monoblastique	Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires Sang > 5 g/l cellules monocytaires. M4 avec éosinophile (M4Eo) : granulations	t (9;11) t (1;11) inversion ch16
LAM 5 **Sans maturation**	LAM 5a : peu différenciée 'monoblastes > 80% des cellules monocytaires) LAM 5b : différenciées (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)	Anomalie impliquant la bande 11q23
LAM 6 Erythroleucémie	Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse	-
LAM 7 Mégacaryoblastique	Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent	t (1;22) (p13;q13) anomalie du ch.21

Tableau II.2.*Cytologie LAL, classification "FAB" 2014*

	LAL 1	LAL 2	LAL 3 (Burkitt)
Taille de la cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène	Variable	Variable
Noyau	Régulier, normal	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N / C	Elevé	Moins élevé	Moyen
Basophile	Faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuole	Présence variable	Présence variable	Présente et volumineuse

b) Classification de l'OMS :

La nouvelle classification des leucémies aigues (LA) proposée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001, intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications (FAB) et du (EGIL).

Cependant, cette classification de l'OMS ne peut être appliquée que lorsque toutes les investigations sont terminées.

En attendant, il faut se baser, comme dans la pratique actuelle, sur les constatations morphologiques et immunophénotypiques rapidement évaluables, qui permettent de prévoir les anomalies génétiques dans un bon nombre de cas **(Coppo et al)**.

1. Classification des LAL selon l'OMS :

Classification des LAL sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :

- **LAL hyperdiploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64) :**
  - Leur fréquence est estimée à 20-25% des LAL chez l'enfant (surtout entre 2 et 10 ans);
  - Il s'agit le plus souvent de LAL communes (BII) non hyperleucocytaires;
  - Bon pronostic.
- **LAL hypodiploïdes à moins de 45 chromosomes :**
  - Leur fréquence est estimée à 5% environ;
  - Il s'agit habituellement de LAL B communes (BII) mais parfois aussi de LAL T dans 20% des cas;
  - Mauvais pronostic.
- **LAL B avec t (12;21) (p13;q22) :**
  - Fréquentent dans 25% des cas de LAL B de l'enfant;
  - Pronostic favorable.
- **LAL B avec t (1;19) (q23;p13.3) :**
  - Représentent 6% des cas de LAL B chez l'enfant;
  - Pronostic péjoratif.
- **LAL B avec t (9;22) (q34;q11.2) :**
  - Rares chez l'enfant (3 à 4%).
- **LAL B avec anomalies du gène MLL (11q23) :**
  - Leur fréquence chez l'enfant est estimée à 2-3% ;
  - Mais elles constituent 60% environ des LAL B de l'enfant de moins de 1 an.
- **LAL à cellules de Burkitt :**
  - Les formes leucémiques pures sont rares et ont été jusqu'à présent analysées avec les formes à forte masse tumorale que l'OMS individualise comme phases leucémiques de lymphome de Burkitt.
- **LAL T avec t (5;14) (q35;q32) :**
  - Présentent dans 25% des LAL T de l'enfant ;
  - Sont de mauvais pronostic

Classification des LAL sans anomalies génétiques significatives :

D'autres anomalies cytogénétiques sont mises en évidence dans les LAL, mais elles ne sont pas associées à des entités particulières. Il existe en outre des LAL B ou T pour lesquelles aucune anomalie génétique n'est pas actuellement détectée.

2. Classification des LAM selon l'OMS 2015 :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes ;
- LAM avec signes de dysplasie touchant plusieurs lignées ;
- LAM secondaires à un traitement cytotoxique par chimiothérapie ou radiothérapie ;
- LAM n'entrant pas dans les catégories précédentes.

c) Classification EGIL (European Group for the Immunological Caractérisation of Leukemia) :

C'est une classification base sur des critères d'immunophénotypage, cytométrie en flux et des marqueurs cellulaires, c'est la classification la plus utilisée aujourd'hui tels qu'elle classe les leucémies aiguës lymphoïdes en quatre sous groupes**(Bene M et al; 1955)**.

Tableau II.3.*Classification EGIL "LAL-B" 2016*

EGIL	Autre classification	Marqueurs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
B I	LAL pro B	CD19 + CD79a +/- cyt/m CD22 +/- (au moins deux des trios marqueurs)	TdT + CD10 – CigM - IgS -	CD15 +/- CD65 +/- BI My +
B II	LAL-B commune		TdT + CD10 – CigM - IgS -	CD13 et/ou CD33 BII My +
B III	LAL pré-B		TdT + CD10 + CIgM + Igs -	CD13 et/ou CD33 BIII My +
B IV	LAL B mûre		TdT - CD10 +/- CIgM + IgS +	CD13 et/ou CD33 BIV My +

TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transférase.

CIgM : immunoglobuline M intracytoplasmique.

IgS : immunoglobulinede surface (membranaire).

cyt/m CD22 : CD22intracytoplasmique ou membranaire

Tableau II.4.*Classification EGIL "LAL-T" 2016*

EGIL	Equivalent "physiologique"	Marqueurs	Autres marqueurs
T I	Pro T	cCD3 + CD7 + TdT + DR -	Aucun
T II	Pré T		CD2 + CD5 +/- CD3 - CD1 -
T III	T Cortical		CD2 + CD5 + CD4 +/- CD8 +/- CD1 + CD3 -
T IV	T Mûre		T IVa : CD2 + CD5 + CD3 + TCRa/b + CD4 + ou CD8 + T IVb : CD5 + CD3 + TCRc/d + CD2 -

d) Classification Rai et Binet :

Elle fonde sur l'examen clinique des territoires ganglionnaires, de la rate et du foie ainsi que sur le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes circulants.

Elle distingue 3 stades de leucémie A, B et C qui correspond successivement aux formes débutantes, aires ganglionnaires sans cytopénies et en fin cytopénie défini par anémie **(Smaili F, 2011)**.

II.5. Grandes variétés des leucémies aigues :

Selon le type cytologique des cellules blastiques, on distingue deux grandes variétés de leucémie aigue ; **lymphoblastiques** et **myéloblastiques(Smaili F, 2011)**.

Leucémie lymphoïde aigue : principalement chez les enfants et les jeunes adultes

Leucémie myéloïde aigue : principalement chez les adultes et rarement chez les enfants

II.5.1. Leucémies aigues myéloblastiques (LAM):

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes qui se caractérises par l'expansion clonale de cellules immatures (blastes) appartenant a la lignée myéloïde bloquées dans leur différenciation et ayant perdu leur capacité à répondre aux régulateurs de la prolifération. Elles ont pour origine soit la transformation d'une cellule souche, soit d'un progéniteur hématopoïétique myéloïde.**(Céline C, 2010)**.

II.5.1.1. Physiopathologie de leucémies aigues myéloblastiques (LAM) :

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une prolifération de cellules hématopoïétiques immatures prenant son point de départ dans la moelle osseuse et envahissant le sang périphérique puis, tous les organes. Ces cellules restent immatures, elles sont toutes semblables alors qu'elles devraient avoir chacun des caractères différents. Elles ne sont pas ordonnées comme le devraient être, elles ne meurent pas et elles présentent des blastes ce qu'est néfastes pour l'organisme. Ce phénomène est accompagne d'une insuffisance de production des éléments normaux du sang par moelle osseuse et des proliférations tumorales qui est responsable des complications (neutropénie, hémorragies) **(Carole G, 2007 ; Jean-Marie A, 1997)**.

II.5.1.2. Epidémiologie de la leucémie aigue myéloblastique:

Les leucémies aiguës d'origine myéloïde prédominent chez l'adulte : elles représentent 75-80% des cas de LA. L'incidence des LAM augmente avec l'âge, surtout après l'âge de 50 ans avec une prédominance masculine où le taux d'incidence moyenne standardisé sur la population mondiale est d'environ 2,2 cas pour 100 000 personnes/ années. Les LAM représentent également 15 % des leucémies aiguës chez l'enfant de moins de 15 ans.**(Lydvine R, 2010)**.

II.5.2. Leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) :

Il s'agit d'une prolifération médullaire monoclonale de cellules lymphoïdes jeunes, nommées lymphoblastes qui sont bloquées dans leur différenciation à cause d'une insuffisance médullaire, se sont donc des hémopathies malignes de la ligne lymphoïde avec transformation d'un précurseur lymphoblastique caractérisé par une suppression de l'hématopoïèse normale, l'infiltration des organes extramédulaires et la libération de cellules leucémiques dans le sang périphérique. Elles comportent :

a- Leucémies aigues lymphoblastiques de type B :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation des cellules B, elles touchent essentiellement les enfants (75% des cas moins de 6 ans) **(Vaubourdolle M, 2007)** (Voir figure II.2).

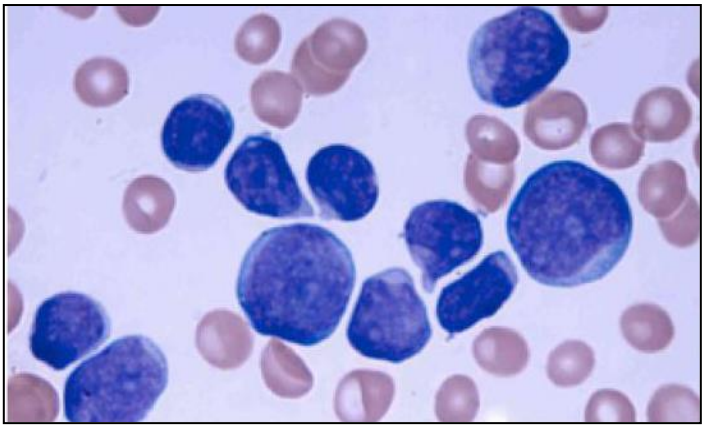


Figure II.3.*Un frottis du sang atteint par une leucémie lymphoblastique aigue de type B (Carole.G, 2007)*

b- Leucémies aigues lymphoblastiques de type T :

Elles impliquent des précurseurs lymphoïdes engagés dans la différenciation des cellules T, ces hémopathies à des précurseurs T représentent environ 15% des cas des LAL qui touche plus fréquemment les adolescents et les jeunes enfants majoritairement les garçons.

c- Leucémies aigues lymphoblastiques avec chromosome de Philadelphie (PH) :

Il correspond à un type de LLA dans lequel un échange de fragments de chromosome survient entre les chromosomes 9 et 22, provoquant une fusion entre deux gènes qui ne sont pas voisins à l'état naturel, cet échange de matériel aboutit à la production de protéines anormales qui sont impliquées dans le mécanisme de la leucémie. Ce type est très fréquent chez les personnes âgées, mais on peut l'observer à tout âge **(Bousquet M, 2008)**.

d- Leucémies aigues lymphoblastiques de type Burkitt :

Elles correspondent à une LLA pour lesquelles un échange de matériel génétique entre les chromosomes 8 et 14 est effectué. Elle représente moins de 5% de l'ensemble des LLA **(Ribera JM et Sancho JM, 2006)**.

II.5.2.1. Physiopathologie des leucémies aigues lymphoblastiques :

Le processus initial de leucémogenèse provient, comme tout les processus cancéreux, de la conjonction d'une accumulation de mutations activant des proto-oncogènes ou inhibant des gènes suppresseurs de tumeur. Dans le cas spécifique des leucémies, les principaux oncogènes impliqués sont situés au niveau des points de cassure des translocations chromosomiques qui leur sont associées. Dans certains cas, il y a apparition de protéines de fusion leucémogenèse intervenant soit dans la transmission du signal d'activation (kinases), soit dans la régulation de l'expression des gènes (facteurs de transcription) **(Vaubourdolle M, 2007)**

(Voir figure II.4).

II.5.2.2. Epidémiologie des leucémies aigues lymphoblastiques :

La fréquence des LAL augmente avec l'âge où le taux d'incidence standardisé est de 1,6 cas pour 100 000 personnes par an. Chez l'adulte ce type de maladie représente environ 25% de l'ensemble des LLA. Cependant chez l'enfant les leucémies aiguës étaient la première cause de cancer pédiatrique, environ 30 % de tous les cancers diagnostiqués a été porté par des enfants en dessous de 15 ans. La LAL est environ 5 fois plus fréquente que la LAM chez l'enfant **(Lydvine R, 2011)**.

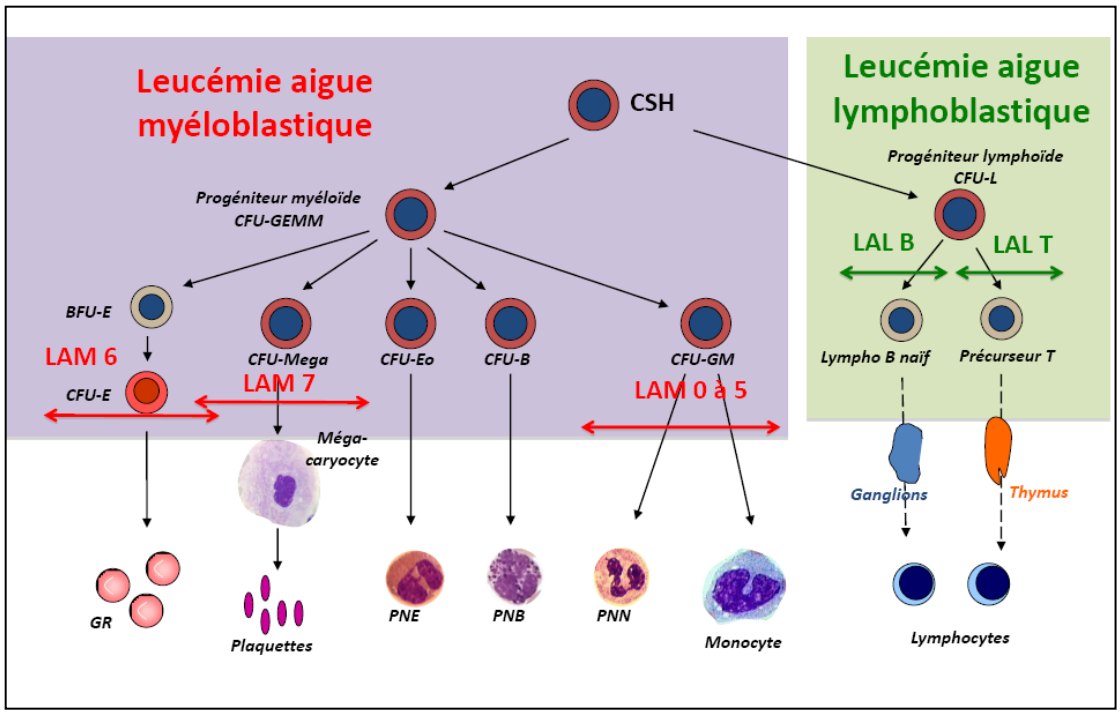


Figure II.4.*Les différents types des leucémies aiguesmyéloblastiques et lymphoblastiques (Carole G, 2007).*

II.6. Mécanismes de signalisation et nouvelles stratégies de traitement pour les cancers hématologiques :

La leucémie est un cancer des globules blancs du sang, cellules du système immunitaire produites par les cellules souches dans la moelle osseuse. Chez les patients atteints de leucémies, plusieurs modifications du matériel génétique ont été identifiées, dont la perte ou la duplication de certains gènes, ainsi que l'échange de matériel génétique entre chromosomes (translocation chromosomique). Ces changements génétiques se traduisent par l'expression de protéines altérées. Le laboratoire du Professeur Hantschel s'intéresse particulièrement à la protéine Bcr-Abl, uniquement exprimée après une translocation chromosomique dans certains types de leucémies. Bcr-Abl existe sous deux formes différentes, appelées isoformes : la plus longue, p210, est observée en cas de leucémie myéloïde chronique, alors que la plus courte, p190, est exclusivement associée à la leucémie aiguë lymphoblastique des cellules B, une forme agressive et très difficile à traiter qui mène au décès des patients en quelques mois.

Les mécanismes moléculaires conduisant à ces deux isoformes différentes de Bcr-Abl ne sont encore pas bien compris. De plus, il est important de développer des thérapies plus efficaces pour les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique.

La découverte de ces différences importantes au niveau des interactions et activations est susceptible d'expliquer comment ces deux isoformes sont capables d'induire différents types de leucémies. Ceci permet aussi de cibler de façon plus efficace les voies de signalisation de Bcr-Abl pour traiter les patients atteints de leucémies. Plus généralement, de telles études peuvent être appliquées à différents types de cancers pour acquérir des connaissances moléculaires plus détaillées des voies de signalisation qui engendrent des maladies malignes lorsqu'elles sont régulées de façon aberrante **(SinaReckel, Romain Hamelin, Sandrine Georgeon, Florence Armand, Qinfang Jolliet, Diego Chiappe, Marc Moniatte, Oliver HantschelLeukemia 23 January 2017)**.

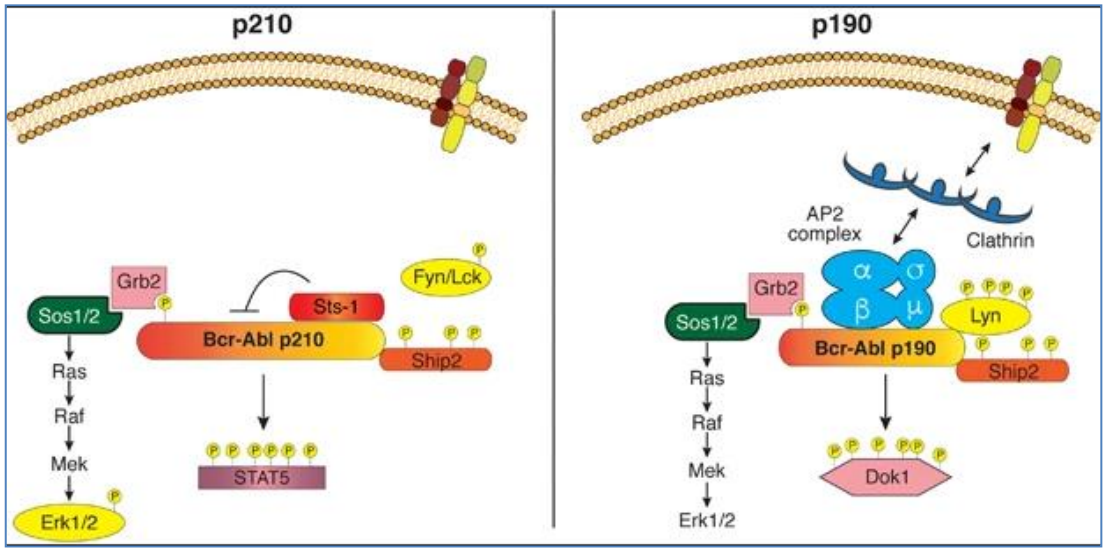


Figure II.5.*Illustration représentant les différents réseaux de voies de signalisation des deux isoformes de Bcr-Abl(Report-2016-Hantschel)*

L'origine monoclonale de la maladie est démontrée depuis longtemps et reste exacte. En revanche, le modèle classique selon lequel l'état de différenciation de la cellule qui subit l'événement leucémogène détermine le phénotype, bien que didactiquement utile parce que simple, est probablement faux. Ce modèle suppose que, par exemple, la leucémie est myéloblastique lorsque c'est un myéloblaste de la moelle osseuse qui devient malin. Un grand nombre d'arguments expérimentaux et cliniques montre qu'il faut plusieurs étapes de leucémogénèse pour aboutir à une LAM. La cellule sur laquelle porte le premier événement leucémogénèse et dont dérive tout le clone malin est en fait une cellule souche indifférenciée de la moelle osseuse qui est capable d'auto-renouvellement. Cette cellule va subir, avant de devenir véritablement leucémique, au moins deux étapes de leucémogénèse (et probablement plus) qui sont classés en mutations de classe I et mutations de classe II.

Les mutations de classe I aboutissent à une prolifération accrue ou à une inhibition de l'apoptose. Les mutations de classe II aboutissent à bloquer la cellule à un stade particulier de la différenciation, ce stade étant différent selon la mutation en cause. La conjonction des deux types de mutations aboutit à l'accumulation d'un clone malin bloqué à un stade donné de sa maturation, par exemple au stade myéloblastique. Les mutations de classe I correspondent à des mutations de gènes codant soit pour des récepteurs (KIT, FTL3), soit pour des protéines de transduction du signal RAS, ABL dans la t(9;22) (figure II.6). Certaines de ces mutations

ont un impact pronostic. Les mutations de classe II modifient les propriétés de régulation de la transcription de certaines protéines : CBFα (AML1) dans la t(8;21) des LAM2 , Protocole national AML-MA 03 18 RARα dans la t(15;17) des LAM3, MLL dans différentes translocations impliquant la bande 11q23 au cours des LAM5 par exemple (voir figure II.5 et figure II.6: modèle two hits). Aussi, certains facteurs ou affections prédisposants au développement des LAM ont été identifiés.

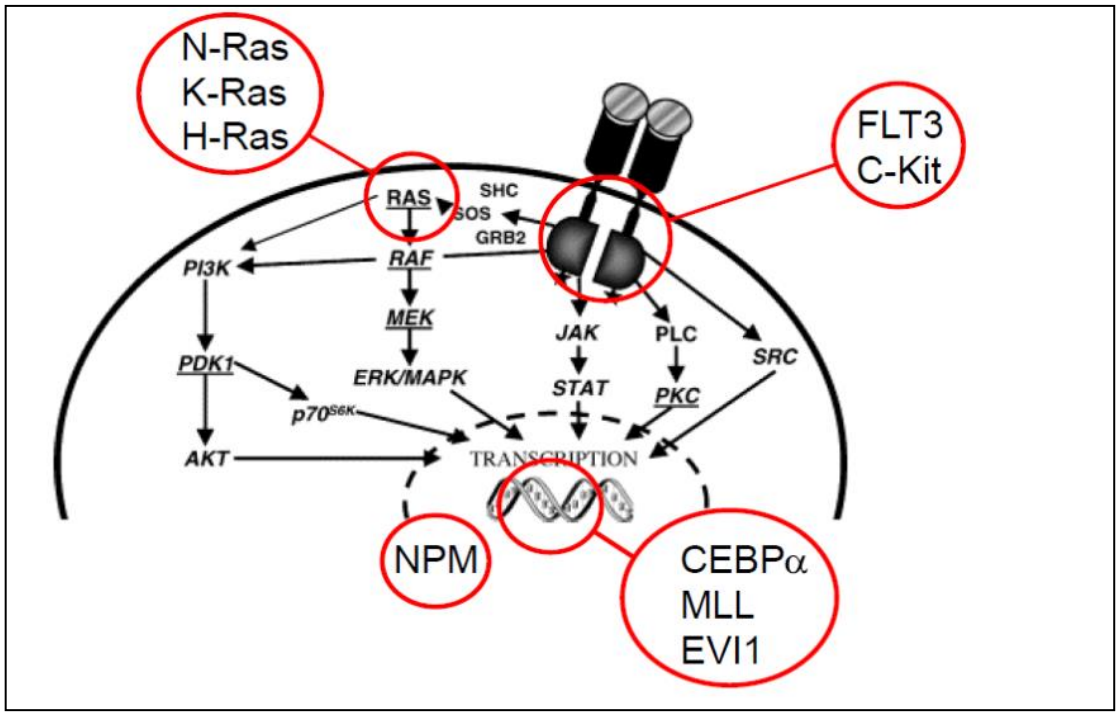


Figure II.6.*Anomalies moléculaires impliquées dans la leucéogénèse(Gilliland, BrHaematol 2002)*

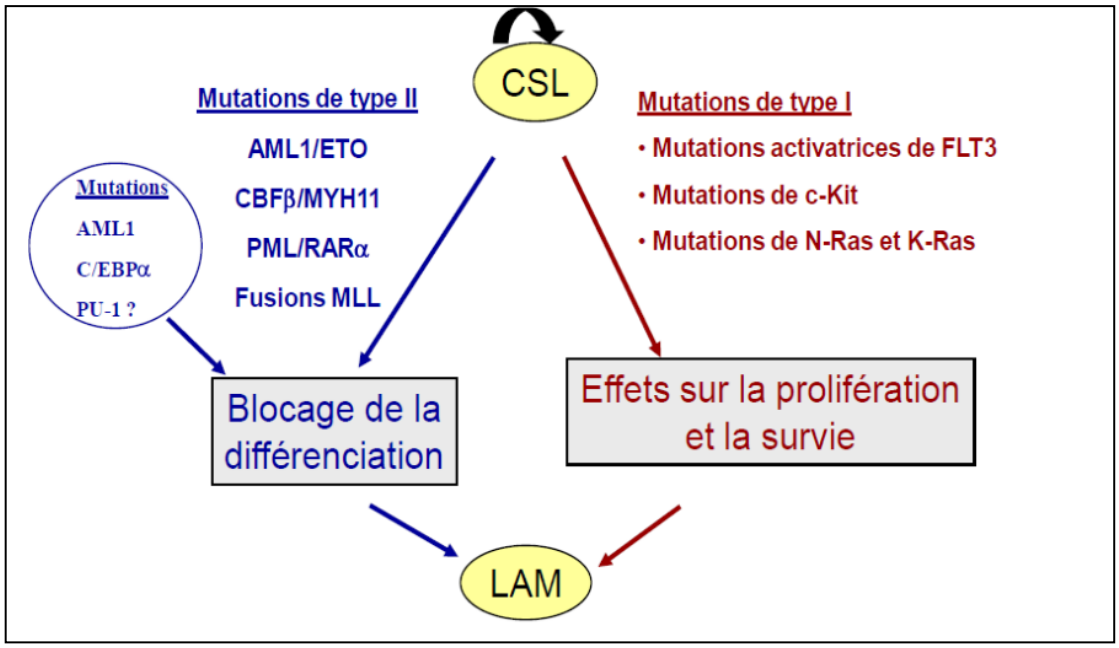


Figure II.7.*Modèle" two hits " (Gilliland, BrHaematol 2002)*

II.7. Diagnostique :

II.7.1. Interrogatoire :

L'interrogatoire doit relever :

- Les comorbidités ;
- Le contexte psychosocial ;
- La nature des antécédents onco-hématologiques (SMD, SMP, …..) ;
- Antécédents de syndrome hémorragique ;
- Antécédents familiaux de cancers ou d'hémopathies ;
- Les résultats d'hémmogrammes antérieurs ;
- La notion d'exposition à des toxiques ou à des rayonnements ionisants (maladie professionnelle) **(Löwenberg B DJ, Burnett A. Mouko, F. Nkanta-Etokabeka& P. Senga)**

II.7.2. Examens biologiques :

Une série d'examens s'impose pour poser le diagnostic le plus exact possible qui repose sur l'analyse du sang et de la moelle. Les critères diagnostiques reposent sur la morphologie des cellules au microscope, la cytochimie (enzymes actives dans le cytoplasme cellulaire donnant une coloration spécifique), la présentation clinique, l'immunophénotypisation des

blastes par cytométrie de flux, la cytogénétique et la recherche de certains marqueurs moléculaires.

II.7.2.1. L'hémogramme :

L'hémogramme est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Ce type de diagnostique permet aux spécialistes de détecter les anomalies de l'un des composons du sang tels qu'une simple prise du sang suffit pour cet examen qui consiste à compter le nombre et à observer la forme des cellules sanguines. En présence d'une leucémie, certaines valeurs peuvent varier fortement comme le nombre élevé de globules blancs qui représente une signe caractéristique d'une leucémie, en revanche de la leucémie aiguë qui se traduit par une diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes, et parfois même le nombre de globules blancs **(Broccard N et Durrer A, 2005; Harald T 2006)**.

Tableau II.5.*Données de l'hémogramme de leucémie aigue*

	FNS	**FSP**
LAM	- Anémie : quasi – constante modérée à très sévère (hémoglobine = 5 à 13 g/dL) arégénérative (réticulocytes bas), normo chrome normocytaire. - Leucopénie franche (< 1 G/L) sans blastes circulants, jusqu'à l'hyperleucocytose majeure (100-500 G/L), constituée essentiellement de cellules tumorales. - Neutropénie fréquente avec parfois agranulocytose (< 0.5 G/L) nécessitant la démarche d'urgence correspondante. - 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)	Dans 60% des cas : pas d'anomalies morphologiques des GR. Si non : diverses anomalies reflétant la dysérythropoïèse : poïkilocytose, hématies ponctuées, double population d'hématies, présence d'érythroblastes circulants. Blastes : nombre variable (parfois presque 100%); un nombre > 20% évoque d'emblée d'une LA.

LAL	Anémie, parfois profonde (Hb parfois < 7 g/dL) normochrome, normocytaire, arégénérative (réticulocytes bas). - Leucocytes : Tout peut s'observer, de la cytopénie franche (< 1 G/L, sans blastes) jusqu'à l'hyperleucocytose majeure (> 100 G/L) constituée essentiellement de blastes. - Neutropénie fréquente, parfois sévère (< 0.5 G/L) nécessitant une démarche d'urgence. - Lymphocytes : nombre normal ou diminué. - Une hyhperéosinophilie est possible au diagnostique d'une LAL. - Thrombopénie dans la majorité des cas, pouvant être majeure (< 10 G/L).	- Il n'y a pas de dysmyélopoïèse (neutrophiles, hématies, plaquettes) dans les LAL au diagnostique. Une érythromyélémie avec blastose modérée (15-30%) est classiquement décrite pour le lymphome de Burkitt disséminé, correspondant à l'ancienne LAL 3 – FAB.

II.7.2.2. Frottis sanguin :

L'examen d'un frottis sanguin permet d'établir le premier type des cellules qui ont une origine leucémique où il s'agit de préciser le sous-groupe des globules blancs anormal, mais également le stade de maturation auquel l'anomalie apparaît pour pouvoir déterminer le type de leucémie **(Lanz S, 2011)**.

II.7.2.3.Myélogramme:

L'analyse du sang ne donne pas toujours une vision suffisamment précise de la maladie c'est pour cette raison qu'une analyse de la moelle osseuse est indispensable en réalisant un myélogramme ou un examen cytologique **(NagamaïBeleoli C, 2010)**.

II.7.2.4. Biopsieosteo-médullaire:

Rarement nécessaire pour le diagnostique, elle est surtout effectuée en cas d'échec de la ponction de la moelle osseuse, ou dans certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la moelle inaspirable témoignant en général d'une myélofibrose associée (situation rare chez l'enfant) **(Debru, C ; Triadou, P)**.

II.7.2.5.Immunophénotypage :

Cette technique consiste à prélever des cellules du sang ou de la moelle osseuse afin d'identifier des marqueurs de surface présents sur les cellules leucémiques. Cette méthode permet de déterminer les sous-groupes des leucémies et de cibler le traitement. Elle consiste également à chercher des divers antigènes membranaires ou intra-cytoplasmiques, mais aussi confirme le stade de différenciation ce qui est indispensable pour le diagnostic, la classification et l'évaluation des traitements des hémopathies malignes particulièrement les leucémies aiguës **(Lanz S, 2011)**.

Profil des cellules leucémiques:

L'analyse des données fournies par la cytométrie en flux permis de montrer des cellules leucémiques qui se différent à celles qui sont normales et qui sont en cours de maturation. On peut distinguer trois grands types d'anomalies :

- Absence d'expression de marqueurs présent au stade de maturation de la lignée dont elle issue la cellule leucémique.

- Niveau d'expression anormal (hypo ou hyper expression) d'un marqueur présent pour un stade de maturation donné.

- Expression anormal de marqueurs d'autres lignées par les cellules leucémiques **(Husson B, 2002)**.

II.7.2.6.Coloration cytochimique :

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, parfois utile pour différencier la LAL d'une LAM. Nous utilisons la coloration myéloperoxydase ou noir soudan :

- LAM : Si blastes > 3%

- LAL : Si blastes < 3%

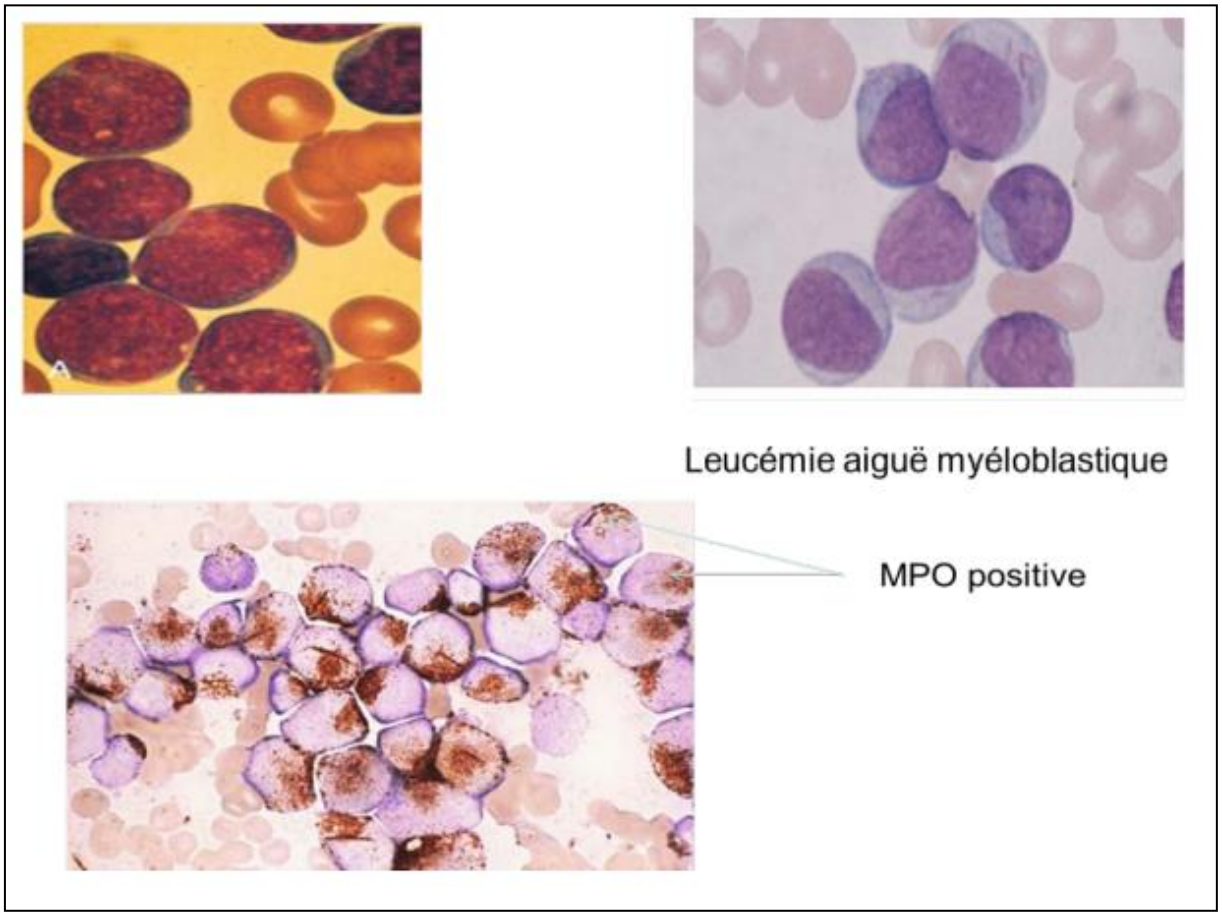


Figure II.8.*Les cellules lymphoïdes et les cellules monocytaire après la coloration cytochimique(Dr. B BENZINEB)*

II.7.2.7. Examen cytogénétique:

Il consiste à analyser les chromosomes des cellules cancéreuses tels qu'il est possible de détecter des anomalies génétiques comme le chromosome Philadelphie **(Lanz S, 2011)**.

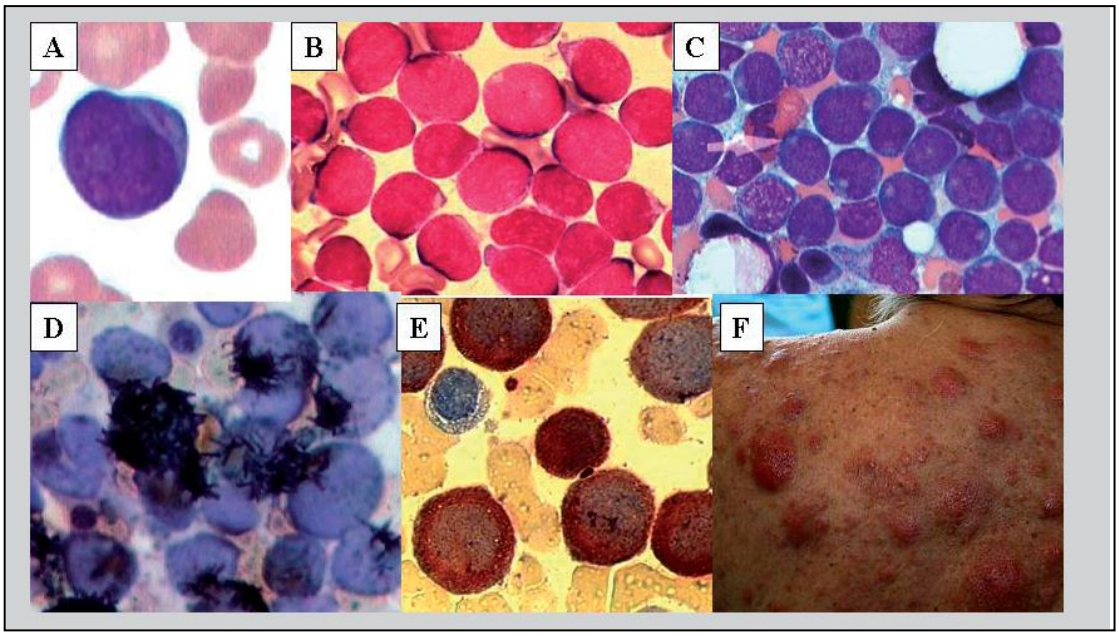


Figure II.9.*Manifestations cytologiques et cliniques (Rev Med Suisse 2008)*

A. Cellule blastique dans le sang périphérique. On reconnaît un bâtonnet d'Auer.

B. Cellules blastiques sans différenciation (LLA).

C. Avec tendance à la différenciation (LMA M2).

D. Blastes positifs pour la peroxydase confirmant une origine myéloïde.

E. Blastes positifs pour l'estérase monocytaire indiquant un phénotype monoblastique.

F. Infiltration de la peau par des cellules blastiques en cas de leucémie aigue.

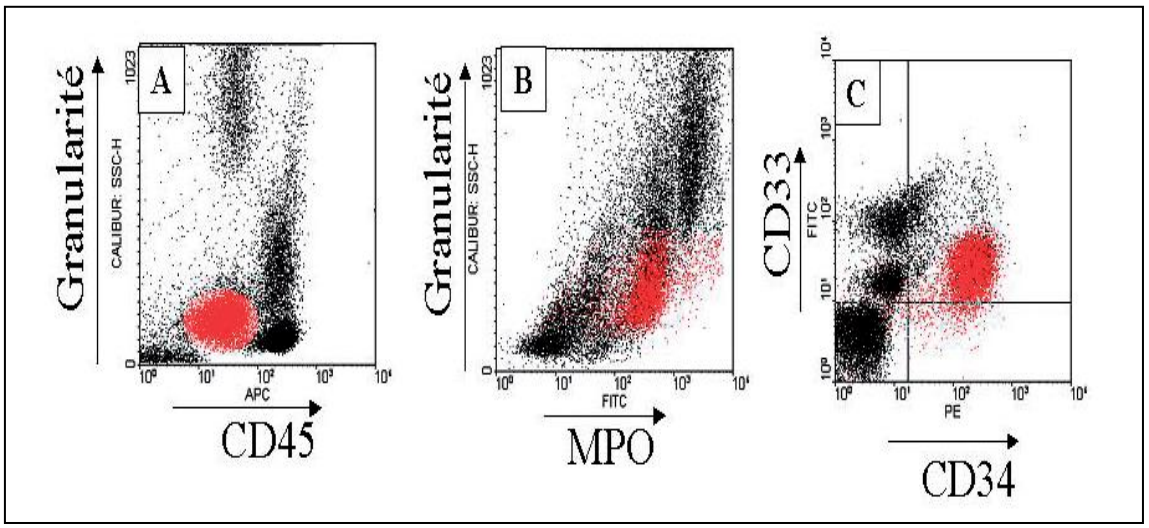


Figure II.10.*Cytométrie de flux à partir d'une aspiration médullaire(Rev Med Suisse 2008)*

On trouve une population blastique de phénotype LMA sans maturation :

A. Population cellulaire homogène de granularité (SSC) basse avec expression faible du CD45.

Cette population constitue 30% de la totalité des globules blancs analysés.

B. Expression de l'enzyme myéloperoxydase (MPO) au niveau intracytoplasmique.

C. Expression des marqueurs CD34, CD33 dans la même population cellulaire.

II.7.3. Bilan de retentissement :

II.7.3.1. Bilan d'hémostase :

Doit être fait d'une façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies: les LAL les LAM 4 et 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3. Il comporte : le temps de Quick, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation et la présence de complexes solubles**(Lanz S, 2011)**.

II.7.3.2. Bilan hydro-électrolytique (Lanz S, 2011):

A la recherche de toutes anomalies métaboliques qui doivent être corrigées avant le début du traitement. Il comporte :

- L'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire a l'infiltration par des cellules blastiques.

- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes

II.7.3.3. Bilan microbiologique :

En cas de fièvre, l'enfant doit subir les prélèvements selon les données cliniques (ECBU, prélèvement de gorge et de tout foyerinfectieux, coproculture si diarrhée), et de façon systématique, des hémoculturesrépétées**(Lanz S, 2011)**.

II.7.3.4. Autres examens :

Groupage, ABO, Rh, RAI, bilan hépatique , échographie cardiaque , typage HLA , sérologie HSV,HBS , HCV**(Huguet .FCR)**.

II.7.4. Bilan d'extension :

Elle est pratiquée plus ou moins systématiquement selon les centres, et permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau du liquide céphalorachidien, témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic, elle permet aussi de faire l'injection intrathécale de cytostatiques.

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique) et de la glycorachie. La cytocentrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR. Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules leucémiques**(Huguet .FCR)**.

II.7.4.1. Radiographie thoracique :

Elle est obligatoire pour déceler un élargissement médiastinal, présent chez 70 % des patients atteints de LAL T, des signes de leucostase en cas de forte hyperleucocytose, des images évoquant une infection…**(Huguet .FCR)**.

II.7.4.2. Radiographie du squelette :

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant Elles objectivent des signes évocateurs: « les bandes claires métaphysaires » **(Huguet .FCR)**.

II.7.4.3. Echographie abdominale :

Réalisée à la recherche d'adénopathies profondes ou des épanchements intra-abdominaux ou pour confirmer la présence d'une hépato-splénomégalie qui n'est pas franche à l'examen clinique**(Huguet .FCR)**.

II.8. Circonstances de découverte des leucémies aigues :

Il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique très variable, souvent d'apparition brutale, avec un mode de révélation initiale pouvant aller du bilan d'une asthénie à un tableau beaucoup plus grave d'insuffisance médullaire profonde et d'infiltrats tissulaires (syndrome tumoral)**(Huguet .FCR).**

II.8.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l' hématopoïèse:

Insuffisance médullaire est liée à l'accumulation des cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse et/ou l'arrêt de différenciation des cellules qui peuvent être Souches, ou progénitrice de la lignée lymphoïde dans la (LAL) ou de la lignée myéloïde Dans la (LAM). Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

-Un syndrome anémique ;

-Un syndrome infectieux d'origine granulocytaire ;

-Un syndrome hémorragique d'origine plaquettaire.

Les signes d'insuffisance médullaire associent à des degrés divers :

II.8.1.1. Un syndrome anémique (Huguet .FCR et Cécile B PH) :

L'anémie peut s'exprimer par :

- Une pâleur cutané-muqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée. - Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale.

- Une dyspnée d'effort voire de repos.

- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.

- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

II.8.1.2. Un syndrome infectieux (Huguet .FCR et Cécile B PH):

Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38.5°c) avec ou Sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents Sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon…

Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie. Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500/mm3.

Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, On parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique.

II.8.1.3. Un syndrome hémorragique :

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut être dû aussi un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 (L.A promyélocytaire) ce qui met en jeu le pronostic vital. La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, D'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements Muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies. Le tableau hémorragique est présent chez environ 50 % des patients porteurs d'une LAL. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil Génito-urinaire ou le système nerveux central**(Cécile B PH).**



Figure II.11.*Gingivorragies révélatrices d'une leucémie aigue d'un enfant (Harald T)*

II.8.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique.

Dans la LAM il est présent surtout dans les formes myélomonocytaires LAM4, et Monoblastiques LAM5, il est habituellement absent dans les formes promyélocytaireLAM3.

Hypertrophie des organes hématopoïétiques(F.Bauduer) :

a) Adénopathies :

Les adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires…) sont davantage observées dans les LAL, (80 % des cas). Les adénopathies profondes (médiastinales, abdominales responsable de douleur, et individualisable a l'échographie) sont très évocatrices

de LAL de type T et peuvent Occasionner un syndrome compressif. Les LAL3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de Croissance rapide. Ces ADP sont symétriques, fermes, mobiles, du caractère indolore et de taille modérée.



Figure II.12.*Polyadénopathies cervicales révélatrice d'une LAL-T chez un adolescent(Harald T)*

b) Splénomégalie :

C'est un élément commun au cours des LAL (75 % des cas), et des LAM (50 %) dans les formes monocytaires, elle est franchement palpable, parfois très volumineuse atteignant ou dépassant l'ombilic, et de consistance ferme.



Figure II.13.*Augmentation du volume de la rate (splénomégalie)(F.Bauduer)*

c) Hépatomégalie :

Une hépatomégalie associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5.

II.8.3. Signes de gravité :

Plusieurs cas de figure imposent une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence :

-Une hyperleucocytose :(supérieure à 50 G/l) syndrome de leucostase.

-Un syndrome hémorragique sévère : témoin d'une CIVD ou d'une fibrinolyse devant faire évoquer le diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire et imposer la mise en route du traitement spécifique (acide tout-trans-rétinoïque, transfusions plaquettaires)dans les heures qui suivent le diagnostic .

-Des troubles métaboliques : (insuffisance rénale, syndrome de lyse cellulaire).

-Un syndrome fébrile : imposant une antibiothérapie à large spectre **(Huguet .FCR)**.

II.9. Traitement :

Le bute de traitement de la leucémie aigue est double:

- Obtenir une rémission (disparition de la maladie détectable) ;

- Eviter les rechutes.

Ce traitement repose principalement sur une chimiothérapie intensive, et s'accompagne au moins dans sa phase initiale d'une insuffisance médullaire sévère et prolongée. De plus en plus les stratégies sont adaptées aux facteurs pronostiques**(A. Kim Ritchey, M.D)**.

II.9.1. Les moyens :

II.9.1.1. Chimiothérapie :

Différents médicaments sont utilisés, toujours associés de façon à bénéficier de différents mécanismes d'action et à empêcher certaines résistances. Les anthracyclines et la cytosine arabinoside sont la base du traitement des LAM. On les utilise aussi dans les LAL, avec d'autres drogues plus spécifiques de cette maladie comme la vincristine, l'asparaginase, le méthotrexate (intraveineux et/ou intrathécale), et les corticoïdes**(Boissel N)**.

Tableau II.6.*Phases de chimiothérapie*

Phase de traitement	Chimiothérapie
Induction	Corticoïdes, asparaginase vincristine +/- Anthracyclines
Consolidation	Aracytine, methotrexate, 6 mecaptopurine +/- ,Cyclophosphamide, vp-16, asparginase (risque très élevé)
Réinduction	Cure (s) x 1 ou 2 (selon facteur de risque) avec drogues utilisées durant l'induction / consolidation
Traitement d'entretien	6-mercaptopurine, methotrexate
Prévention ou traitement méningé	Injection intrathécales (methotrexate +/- Aracytine, corticoïdes) +/- radiothérapie Cranienne (12 ou 18 Gys): risque très élevé

II.9.1.2. Radiothérapie :

Elle n'est utilisée que dans deux indications : irradiation prophylactique ou curative des localisations neuroméningées (LAL de l'adulte et leucémies aiguës monoblastiques), et irradiation corporelle totale utilisée en préparation aux greffes de cellules souches hématopoïétiques.

II.9.1.3. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques :

Allogénique : les cellules sont prélevées chez un donneur sain, HLA identique, familial ou non. L'allogreffe permet de réaliser une préparation chimio- et/ou radiothérapique à visée cytotoxique, mais elle a également un effet curatif propre du fait de réaction immunitaire anti-leucémique du greffon. Par contre, elle est responsable d'une mortalité toxique élevée(autour de 15 %) et ne peut pas être proposée aux sujets âgés.

Autogreffe : les cellules sont prélevées chez le malade en rémission. Dans ce cas, on ne bénéficie pas d'effet immunitaire anti-leucémique et le seul intérêt de l'autogreffe est de pouvoir réaliser une préparation chimio/radiothérapique intensive**(Bertrand a,Y)**.

II.9.1.4. Thérapeutiques « ciblées » :

Dans certaines leucémie, on utilise des agents à visée différenciante (cas de l'acide rétinoïque dans les LAM3) ou bloquant spécifiquement un signal intracellulaire dérégulé(cas des inhibiteurs de tyrosine-kinases dans les prolifération avec chromosome Philadelphie)**(Boissel N).**

II.9.2. Conséquences de la chimiothérapie (Tabone M):

Le traitement chimiothérapique peut entrainer des complications immédiates ou tardives et nécessite donc une surveillance précise.

II.9.2.1. Toxicité hématologique :

- Les cellules souches hématopoïétiques sont sensibles aux traitements cytostatiques. Il en résulte l'apparition d'une aplasie plus ou moins profonde dans les 5 à 10 jours suivant un traitement conventionnel.

- Il est nécessaire que durant cette période l'enfant bénéficie de numérations régulières afin de déceler certaines perturbations hématologiques nécessitent le retour en milieu hospitalier.

a) L'anémie :

Nécessite une transfusion si l'Hb est inférieure à 8 g/dl ou si elle est mal tolérée.

b) La thrombopénie :

S'exprime par des hématomes, purpura, saignement des gencives…

Elle contre-indique, durant tout le temps du traitement, l'administration d'aspirine ou d'AINS, les injections intramusculaires ou les gestes invasifs. Si le taux des plaquettes est inferieur à 30 000 plaquettes/mm3 on peut discuter la transfusion du culot plaquettaire.

La leucopénie :- source d'infections qui peuvent être gravissimes**(Larsen C).**

II.9.2.2. Complications infectieuses :

Les premières phases de traitement nécessitent l'utilisation de chimiothérapies aplasiantes, durant lesquelles les enfants sont soumis à un risque infectieux important, bactérien et fongique. Toute fièvre survenant en période d'aplasie justifie l'usage d'une antibiothérapie à large spectre et en cas de persistance on ajoute un traitement antifongique systémique**(Larsen C).**

II.9.2.3. Complications cardiaques :

Sont dues à l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, …) à cause des perturbations des taux de kaliémie dont ils sont responsables **(Larsen C).**

CHAPITRE III

MATERIELS ET METHODES

III.1. Objectif :

L'objectif de notre étude est de déterminer les caractéristiques cytologiques, immunologiques et génétiques des leucémies aiguës chez l'enfant et l'adulte au niveau du centre hospitalo-universitaire de Blida.

- Evaluer le test de diagnostic effectué par les médecins traitants.

-Etablir étude épidémiologiques à travers les différentes informations obtenus sur population leucémique (Leucémie aigüe).

III.2. Population de l'étude :

III.2.1. Définition de population étudiée :

Notre travail a porté sur 43 patients mâles et femelles âgés entre 5 ans et 90 ans atteints de leucémie aigüe.

III.2.2.Type, lieu et durée de l'étude :

En ce qui concerne l' étude biologique : La collecte de données clinique et biochimique est faite à partir du service d'hématologie « CHU Blida Unité Frantz-Fanon».

Le stage s'est déroulé sur une période de 3 mois (avril à juin) avec visite d'autres services hématologique dont l'Hôpital Ben Boulaid - Blida.

Concernant l'étude épidémiologique : Nous avons étudié les dossiers archivés des patients diagnostiqués entre 2020-2021.

-Analyse et discussion des résultats obtenus.

Ces dossiers ont servi de base pour l'exploitation des données dans une fiche préétablie (Annexe 1) qui a permis de rassembler les principaux caractères cliniques de chaque patient

Cette fiche comporte les items suivants :

- Données géographiques (indentification, date et lieu de naissance, résidence,

Lieu de prise en charge, date de diagnostic).

- Données anthropologiques (âge et sexe).
- Données cliniques.

- Motifs de consultation.
- Données biologiques.
- Les moyens de diagnostic utilisés : (cytologie-cytochimie-cytométrie en flux et cytogénétique).
- Aspects évolutifs.

III.2.3.Critères d'inclusion :

Dans notre enquête, nous avons inclus les patients adultes (âge >20 ans) diagnostiqués à Hôpital Frantz Fanon et les patients enfants diagnostiqués à l'Hôpital Ben Boulaid, des deux sexes, atteints de leucémie aiguë confirmée; leur diagnostic a été confirmé par les hémobiologistes au niveau du service d'hémobiologie «Dr OUABAL Fatma Zohra».

III.2.4. Critères d'exclusion :

Pour cette étude, nous avons exclus :

- Tous patients diagnostiqués hors du service d'hémobiologie CHU Blida.

- Tous les patients admis n'ayant pas bénéficié d'un myélogramme.

- toute forme d'hémopathie autre que la leucémie aigüe.

- Les patients dont les dossiers sont inexploitables.

NB :Le consentement a été obtenu auprès du chef de service d'hématologie clinique CHUB (Pr BRADAI).

III.3.Matérielset méthodologie:

III.3.1.Matérielset appareils utilisés :

- Gangs, Seringue, garrot, sparadrap, compresse.
- Tubes EDTA.
- Lame et lamelle.
- Pointes standard en boites.
- Pointes stériles en plastique.
- Micropipettes à différents volumes de 5 microlitres jusqu'à 1000 microlitres

• Les flasques de culture.

•Microscope optique

• Automate pour analyse hématologique type SYSMEX XP300.

• Incubateur pour culture cellulaire (5% de CO2).

• Centrifugeuse

• Réfrigérateurs à 4° C, un congélateur à -20° C.

• Cytométrie en flux type BD FACS Calibur.

• Thermobrite : équipement pour dénaturation et hybridation pour FISH

III.3.2. Méthodologie :

III.3.2.1.Prélèvement :

1- Sang :

– Mettre des gants Faire une antisepsie de la peau.

– Poser le garrot (maximum 1 minute) et rechercher la veine, à prélever rapidement. Ponctionner.

– Desserrer le garrot dès le premier tube (Tube EDTA mauve).

– Veiller au bon remplissage de tubes Retirer le tube tout en maintenant le corps de prélèvement Homogénéiser le tube dès le retrait du corps de prélèvements par 5 à 10 retournements lents.

– Retirer l'aiguille tout en comprimant la veine avec un coton. Le patient assure la compression pendant 2 à 3 minutes.

–Une étiquette avec l'identité du patient, la date du prélèvement et l'heure de prélèvement doit être apposée sur le tube en laissant le niveau de sang apparent.

2- Moelle osseuse :

– Insère une aiguille dans l'os de bassin ou de sternum. Ces os-là présentent le double avantage d'être faciles d'accès et suffisamment fins pour être transpercés facilement. La

ponction de moelle osseuse dure moins de 15 minutes et se fait le plus souvent sous anesthésie locale.

III.3.2.2.Formule numérique sanguine (FNS) ou l'hémogramme :

L'hémogramme est un examen biologique automatisé de routine permettant l'analyse quantitative des éléments figurés du sang.

Les nombreuses informations fournies par cette analyse multiparamétrique peuvent notamment suggérer des diagnostics spécifiques et révéler une affection hématologique de façon fortuite et à un stade précoce, permettant une prise en charge clinique adéquate**(Lévy-Lambert E).**

L'automate utilisé dans le laboratoire d'hémobiologie CHUB est SYSMEX XP300

Il doit comporter :

-La numération des cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes)

-Détermination des constantes hématologiques :

- Taux d'hémoglobine (Hb)

- Volume globulaire moyen (VGM) : VGM= Ht /nombre de GR (en millions) ×10

- Hématocrite (Ht) : rapport en % entre le volume moyen occupé par les hématies et le volume total du sang.

-TCMH (Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) : masse moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge.

-CCMH (Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) : c'est un pourcentage moyen du volume de l'hémoglobine par rapport à celui des GR.**(Dr. Ziouani)**

III.3.2.3.Réalisation du frottis sanguin :

L'examen du frottis de sang au microscope constitue un complément essentiel du comptage par automates. L'étude qualitatif (forme ; taille et volume) des éléments figurés du sang sont réalisée comme suivant :

- Déposer une goutte du sang de taille moyenne à 0.5 cm sur le bord droit d'une lame.

- Etaler par capillarité la goutte au contact de l'arête d'une lamelle tenue à 45 degrés.

- Pousser rapidement la lamelle vers la gauche de la lame de façon à étaler le sang en une couche mono cellulaire (ne pas répéter l'opération plusieurs fois sur la même lame)

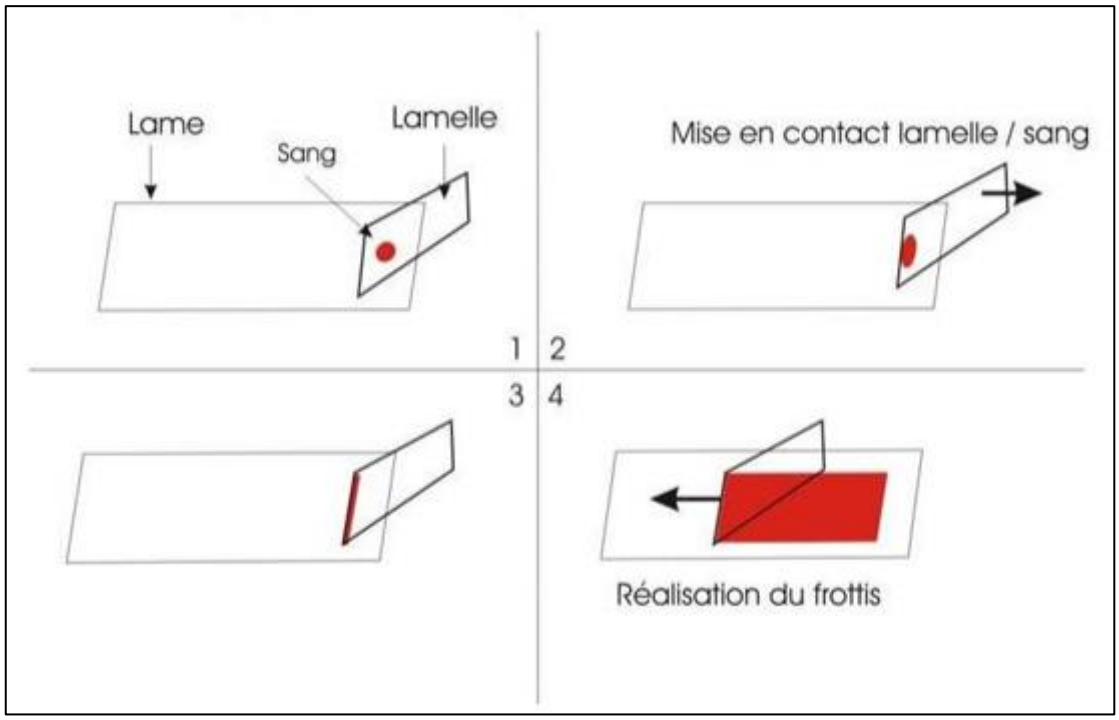


Figure III.1. *Réalisation du frottis sanguin*

A. Fixation du frottis :

-Déposer 10 à 15 gouttes de May-grünewaldGiemsa sur le frottis et couvrir pour éviter l'évaporation. Pendant 3 minutes.

-Eviter de colorez le frottis avant de l'avoir fixé en raison de l'explosion des cellules

B. Coloration du frottis :

- déposer 10 à 15 gouttes d'eau tamponnée (pH=7) et mélanger par rotation de la lamependant une minute.

- Recouvrir de Giemsa pendant 15 minutes.

- Egoutter.

-rinçage à l'eau.

C. Séchage :

-Laisser sécher la lame à l'air en position inclinée, après avoir essuyé la face inférieure de la lame avec du papier filtre.

-Attendre au moins 5 minutes et posséder à l'examen microscopique du frottis.

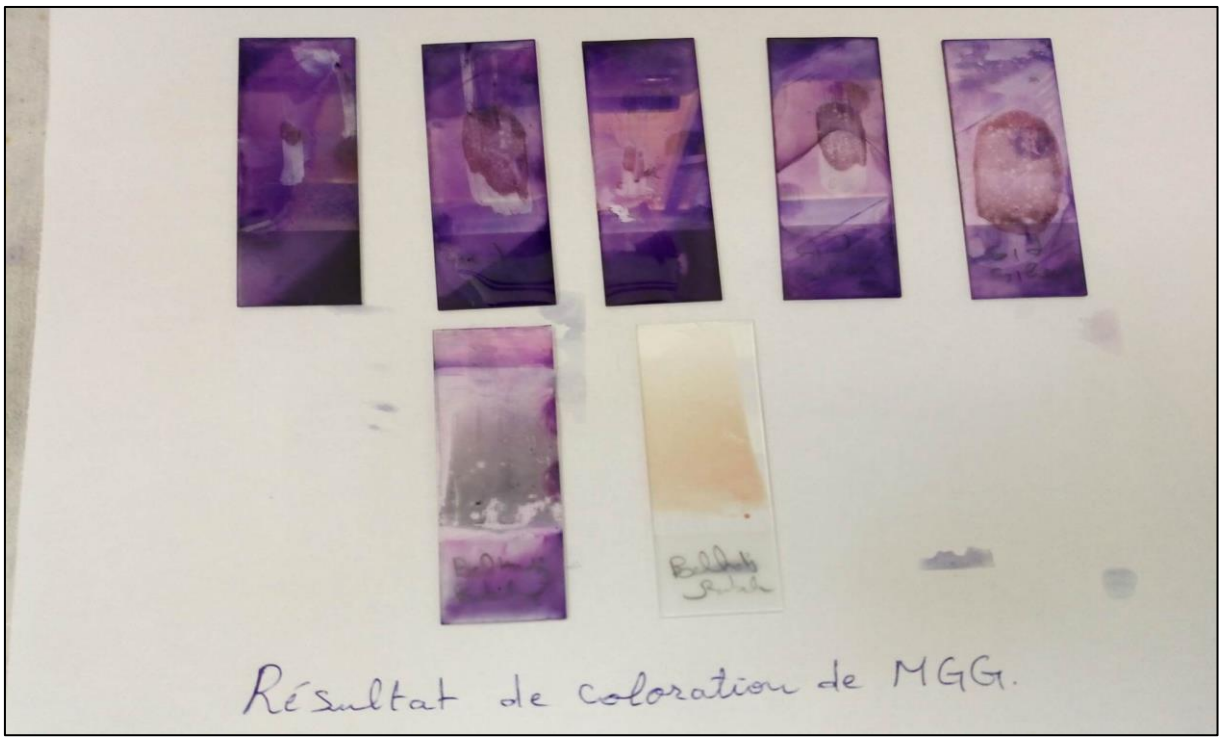


Figure III.2. *Résultat de la coloration de MGG (original)*

D. Observation microscopique :

Au faible grossissement (obj.x10) : permet de contrôler la qualité du frottis et d'apprécier la richesse cellulaire.

Au fort grossissement (obj.x100 à immersion) : L'étude microscopique consiste à:

- Observer la morphologie des cellules sanguines.

- Etablir la formule leucocytaire.

- La détection des éventuelles anomalies dans les 3 lignées sanguines.

Des précurseurs immatures peuvent être également rencontrés déterminant la myélémie ou l'érythromyélémie voir des blastes

III.3.2.4.Myélogramme :

Principe :

Le myélogramme ou examen cytologique de la moelle est une étude quantitative et qualitative des cellules médullaires réalisé après ponction osseuse (au niveau du sternum chez l'adulte), aspiration et étalement sur lames.

Technique :

- une goutte de moelle est déposée sur une lame et un frottis est réalisé.

- Les lames sont alors séchées à l'air puis identifiées.

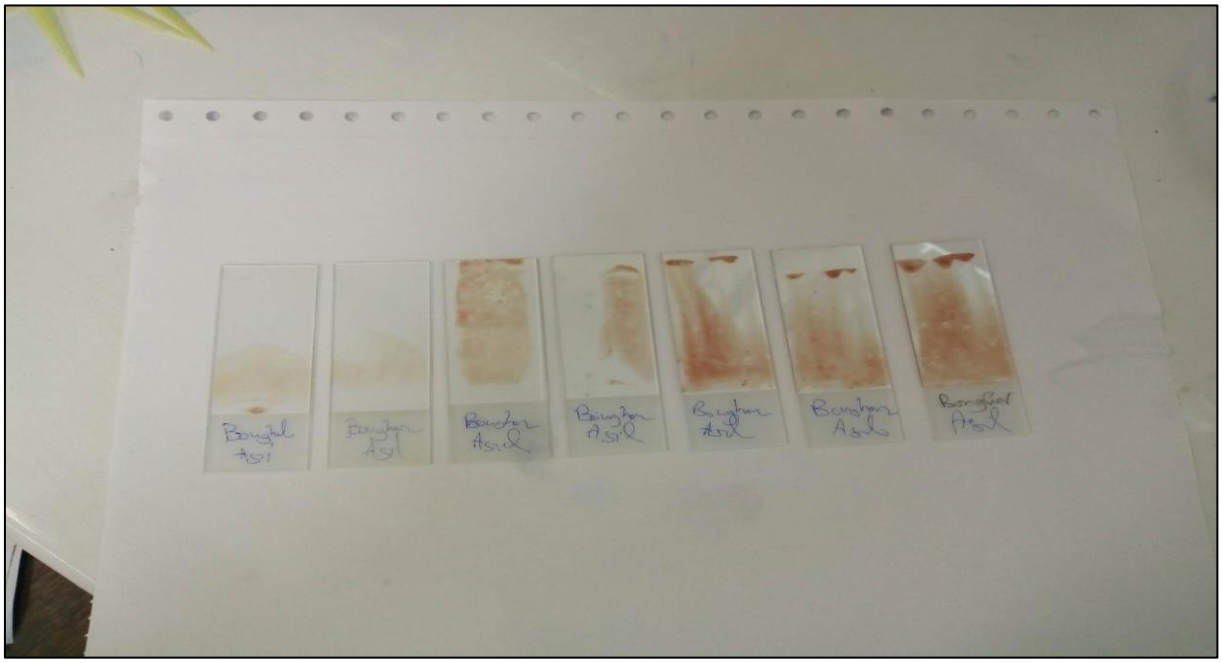


Figure III.3. *Résultat de La réalisation de moelle osseuse (original)*

Observation microscopique :

La lecture des frottis médullaires comporte plusieurs étapes successives :

- Examen au faible grossissement : appréciation générale des frottis et recherche des cellules rares.

- Examen au fort grossissement : appréciation morphologique générale.

- Réalisation du décompte en % des éléments cellulaires

III.3.2.5. Coloration cytochimique au Noir Soudan B :

Principe :

Le Noir du Soudan B colore les lipides, tels que les stérols, les lipides neutres et des phospholipides, en raison de la solubilité du colorant dans des particules lipidiques. Ces lipides sont présents dans les granules primaires et secondaires des neutrophiles, et dans les granules lysosomales des monocytes**(Li C-Y, Yam LT).**

Technique :

· laver les lames dans de l'alcool à 70°

· préparer à chaud une solution saturée dans de l'alcool à 70°

· colorer durant 15 minutes à 2 heures dans une cuve à coloration fermée

· rincer à l'alcool à 70°

· rincer à l'eau

· colorer les noyaux au carmin aluné ou à la safranine

· monter à la glycérine gélatinée ou au conservateur de Hoyer

IMPORTANT :

· La fixation doit être rapide (24 heures maximum ; réduire à 12 pour des petites pièces)

· La fixation doit être réalisée dans du formol à 10 ou 20 %**(F.Bauduer).**

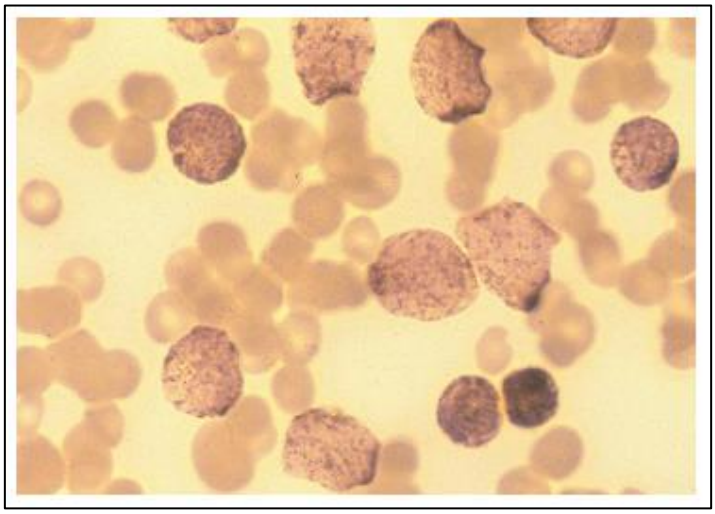


Figure III.4.*Réaction SBB. La positivité augmente avec la maturité de la cellule myéloïde (moelle osseuse, × 1000)(Bernadette F. RodakCytochemistry).*

III.3.2.6.L'immunophénotypage:

Principe :

La cytométrie en flux se définie comme l'étude précise de cellules isolées ou de particules individualisées entraînées par un flux liquide. Il s'agit d'un procédé de caractérisation individuelle, quantitative et qualitative qui consiste à analyser les signaux optiques ou physiques émis par les particules lors du passage devant le faisceau lumineux d'un laser **(Arnoulet, Béné 2011)**

Technique :

-Prélavage pour le marquage des immunoglobulines de surface IgS (empêchent la fixation des anticorps fluorescents sur les cellules)

- On prend 200 µl de sang total dans un tube Falcon

- On procède au 1er lavage avec 3 ml de PBS (cell-wash), puis on mélange au vortex,

- On rajoute 3 ml de PBS et on procède à un 2ème lavage.

-Ajouter 20 µl des anticorps monoclonaux et mélanger le contenue des tubes

- Incubation pendant 20 – 30 minutes à l`obscurité.

- Verser dans chaque tube 2 ml du vert-lyse, puis incuber pendant 10 minutes à l'obscurité.

- Centrifuger les tubes à une vitesse de 1500 tours /5 minute.

- On effectue 2 lavages avec 3 ml de PBS.

- Centrifuger une autre fois tous les tubes à une vitesse de 1500 tours /5 minutes.

- Ajouter 250 µl de facs flow dans les tubes.

- En fin, on procède à la lecture au cytomètre**(Xu, McKenna, Wilson, Karandikar, Schultz, Kroft, 2006)**

III.3.2.7. Etude cytogénétique:

Principe :

L'observation et la classification des chromosomes sont effectuées au cours de la métaphase, étape du cycle cellulaire où les chromosomes sont bien individualisés et peuvent être visualisés au microscope. Il est donc nécessaire d'obtenir des cellules en division pour en faire l'analyse**(Thirumulu Ponnuraj Kannan, Bin AlwiZilfalil)**.

Réactifs pour la culture et la sortie de culture cellulaire :

Milieu basal RPMI-1640 complété avec de la L-Glutamine, du sérum fœtal bovin (FBS) et des antibiotiques (gentamicine). Le milieu ne contient aucun mitogène ou milieu conditionné (milieu congelé, prêt à l'emploi après décongélation)

Technique:

A-Mise en culture

Le prélèvement est acheminé aussitôt au laboratoire où une mise en culture est effectuée dans un milieu contenant du RPMI(Roswell Park Memorial Institute), du sérum de veau fœtal, de la L. Glutamine et des antibiotiques. Cette préparation est mise en incubation dans une étuve à CO2de 24h à 72h selon le type de leucémie aiguë.

B- La sortie de culture :

20 à 30 minutes (selon la technique) avant la sortie de culture, mettre la colchicine pour bloquer les mitoses en métaphase.

C- Choc hypotonique :

Réalisé avec le KCL, il sert à libérer les noyaux (pour les cellules en interphase) et chromosomes (cellules en métaphase). Cette étape est indispensable pour l'obtention d'un étalement correct des chromosomes.

D- La fixation:

Se fait avec la solution de carnoy (de l'acide acétique et du méthanol) qui maintient la forme du noyau et fixe les mitoses.

- A la fin de ces étapes, on obtient un culot cellulaire clair qu'on doit conserver à +4 ou à -20 avant de procéder aux étalements cellulaires (FISH, ou Caryotype).

•NB : Pour une bonne dilution du culot cellulaire : pour 1/3 de culot, mettre 2/3 de surnageant**(Thirumulu Ponnuraj Kannan, Bin AlwiZilfalil)**.

•Caryotype :

Le caryotype se fait en plusieurs étapes :

A- Etalement :

L'étalement est la réalisation de préparations chromosomiques sur des lames à partir de culots cellulaires fixés, soit pour FISH ou caryotype.

• Pour un bon étalement il faut respecter les conditions de température (23 ˚C - 25˚C) et un taux d' humidité de 30 à 40% pour avoir des mitoses bien éclatées et des noyaux bien séparés.

B-Dénaturation et coloration :

Technique de marquage permettant de mettre en évidence des structures Pour reconnaître spécifiquement chaque paire chromosomique.

Il existe deux principales techniques de marquage en bandes des chromosomes:

- La technique des bandes G : sont obtenues par digestion trypsinique modérée des chromosomes. Elles sont les plus utilisées en raison de leur facilité d'obtention.

- La technique des bandes R : consiste à faire un traitement thermique à 87 ˚c en milieu salin suivie d'une coloration au Giemsa**(R S Verma, H A Lubs)**.

C-Observation au microscope :

Les chromosomes observés au microscope optique sont photographiés et classés selon le format standard. Le résultat de classement constitue le caryotype.

•Au diagnostic :il est nécessaire d'analyser (comptage et identification des chromosomes) au moins 20 mitoses.

NB :En cas d'anomalie non clonale, il est souhaitable de confirmer ou d'infirmer une éventuelle clonalité soit en analysant plus de mitoses ou de réaliser une étude en cytogénétique moléculaire (FISH) **(Thirumulu Ponnuraj Kannan, Bin AlwiZilfalil)**.

III.3.2.8. Cytogénétique moléculaire FISH (Hybridation in situ en fluorescence):

C'est une technique qui permet de révéler par fluorescence grâce à des sondes d'ADN des séquences complémentaire sur les chromosomes étudiés.

• Chaque analyse ne permet d'identifier que l'anomalie ciblée, les sondes utilisées font suite à de précédentes analyses (anomalie suspectée sur caryotype)**(Cherfi, Taoussi, Djouabi, Abad 2016).**

Technique :

La FISH se fait dans une chambre noire (technique et lecture).

Les sondes FISH : Il peut s'agir de sondes locus, de peintures chromosomiques ou de sondes centromériques ou télomériques.

• Les étapes de la FISH après étalement des lames :

- Prétraitement des lames.

- Application des sondes.

- Dénaturation et incubation au Thermobrite (température ; humidité).

- Lavage et contre coloration au DAPI.

- La lecture au microscope à fluorescence.

III.4. Etude statistique :

Nous avons établi une base de données sur le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 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 2010.

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

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSION

IV.1. RESULTATS ET INTERPRETATION :

IV.1.1. Résultats biologiques :

Notre travail est basé sur l'étude de la morphologie des composants sanguins des patients atteints par la leucémie selon un bilan de diagnostique, ce dernier a été réalisé dans le service d'hématologie à partir de la formule numérique sanguine (FNS) qui représente le premier indicateur de l'anomalie.

IV.1.1.1. Formule numérique sanguine (FNS) :

A- Globules blancs :

Cette étude montre un chiffre variable de leucocytes:

Le taux de GB a varié entre 1500 et 75400 /mm3.11 patients soit 25.51% des cas ont présenté un taux de GB normal, 7 patients avaient une leucopénie (16.27 % des cas) et 25 patients ont eu une hyperleucocytose (58.13 % des cas).Les résultats d'GB ont résumé dans le tableau ci-dessous:

Tableau IV.1.*Répartition selon le taux de globules blancs*

Taux de GB (U / mm³)	**Nombre de cas**	**Pourcentage**
GB < 4	7	16.27
4 < GB < 10	11	25.58
10 < GB	25	58.13
TOTAL	43	100

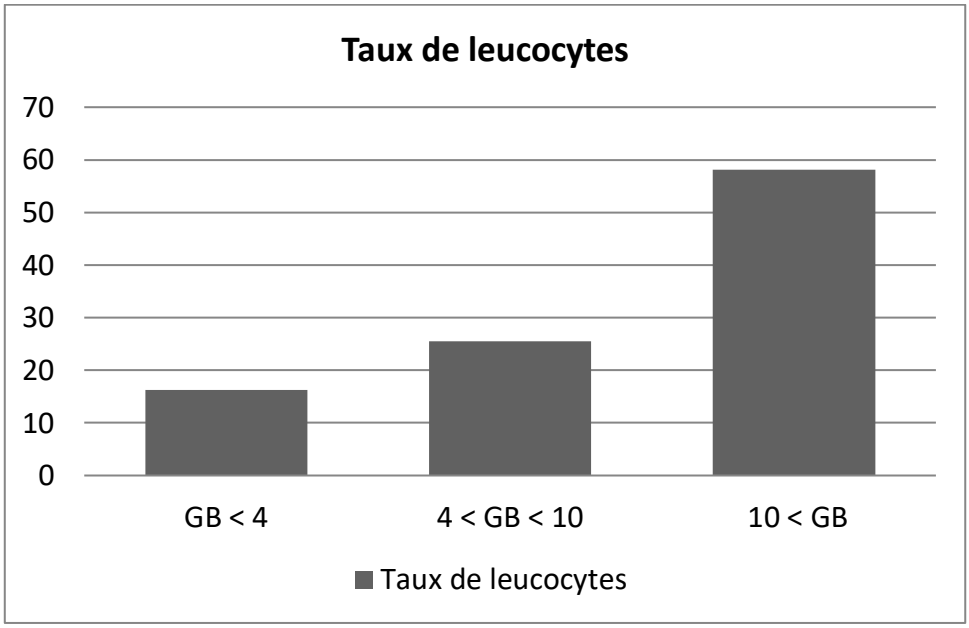


Figure IV.1.*Répartition des patients selon leurs taux de leucocytes*

B-Hémoglobine :

L'anémie est présente chez la majorité de nos patients soit 95.34% des cas, Les taux d'hémoglobine ont varié entre 5.6 g/dl et 11.8 g/dl avec une médiane de 7.5 g/dl.

- 25 patients soit 58.14 % des cas ont une anémie légère avec un taux d'hémoglobine entre 7 et 13 g/dl.

- 16 patients soit 37.21% des cas ont une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 7.5 g/dl.

- Seulement 2 patients soit 4.65 % des cas ont présenté un taux d'hémoglobine normal.

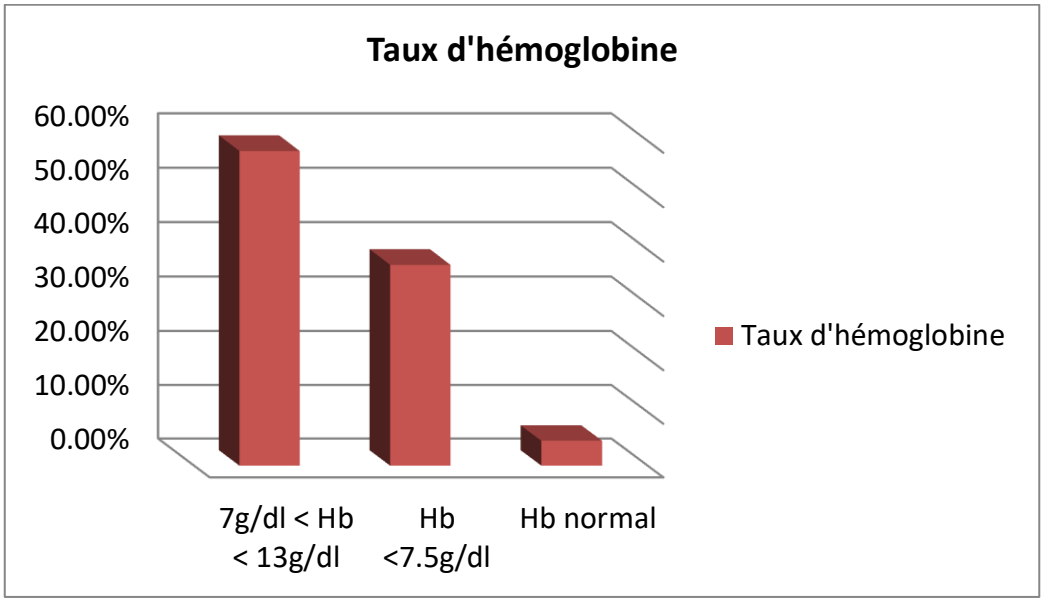


Figure IV.2.*Répartition des patients selon leurs taux d'hémoglobine*

C- Plaquettes :

Dans notre série le taux de plaquettes varie de 25 à 218 G/l. La répartition des patients en % selon le taux en plaquette sont résumé dans la figure IV.3.

- La thrombopénie est présente chez la majorité de nos patients, soit 90,7% des cas, 3 patients parmi 43 ont eu un taux normal de plaquettes (soit 6.98 %), 16 patients avaient une thrombopénie majeure avec un taux < 50 G/l, soit 37.21 % des cas, 24 patients avaient un taux entre 50 et 150 G/l, soit 55.81% des cas.

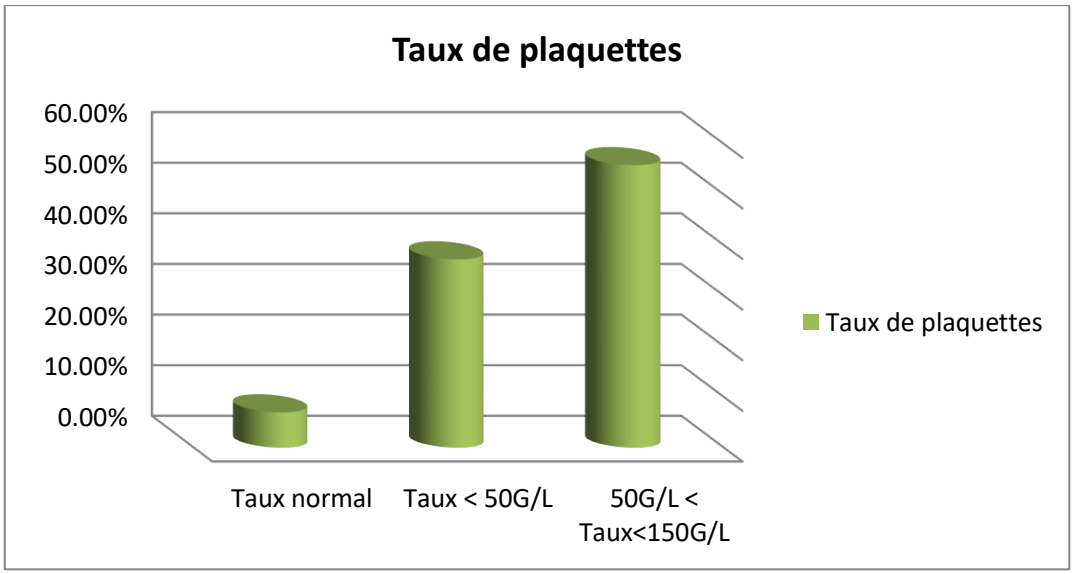


Figure IV.3.*Répartition des patients selon leurs taux de plaquettes*

IV.1.1.2. Réalisation du frottis sanguin :

La réalisation du frottis sanguin est effectué sur 34 dossiers parmi 43 ce qui représente 79.07 % des cas. Les résultats montrent l'absence des blastes dans 6 cas (soit 17.65% des cas) et leurs présents dans 28 cas (soit 82.35%) (Figure IV.4).

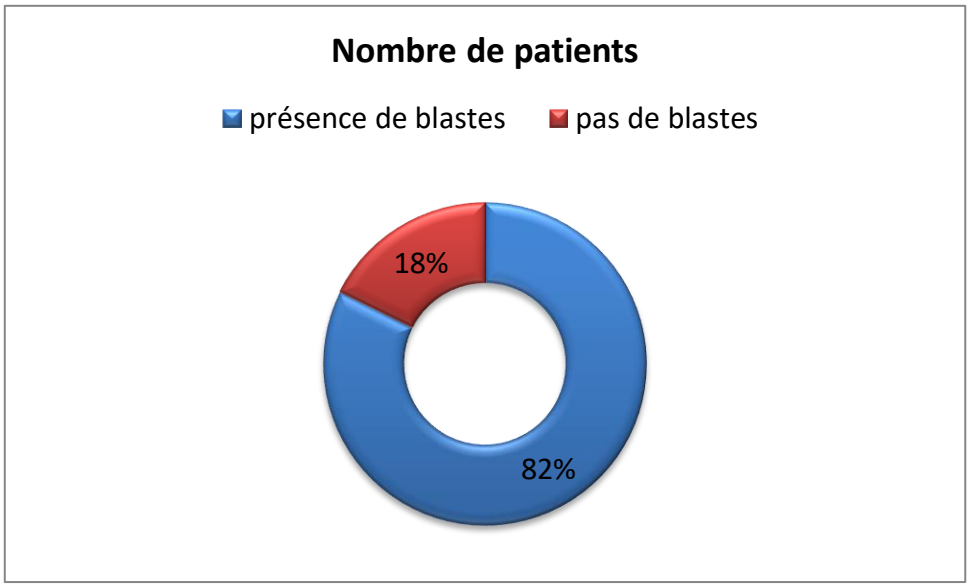


Figure IV.4.*Répartition des patients selon le frotti sanguin*

Le frottis sanguin révèle une Infiltration de blastes ≥ 20 %, une prédominance de la thrombopénie et de la lymphocytose, et diminution des cellules hématopoïétiques normales chez tous les cas de frottis.

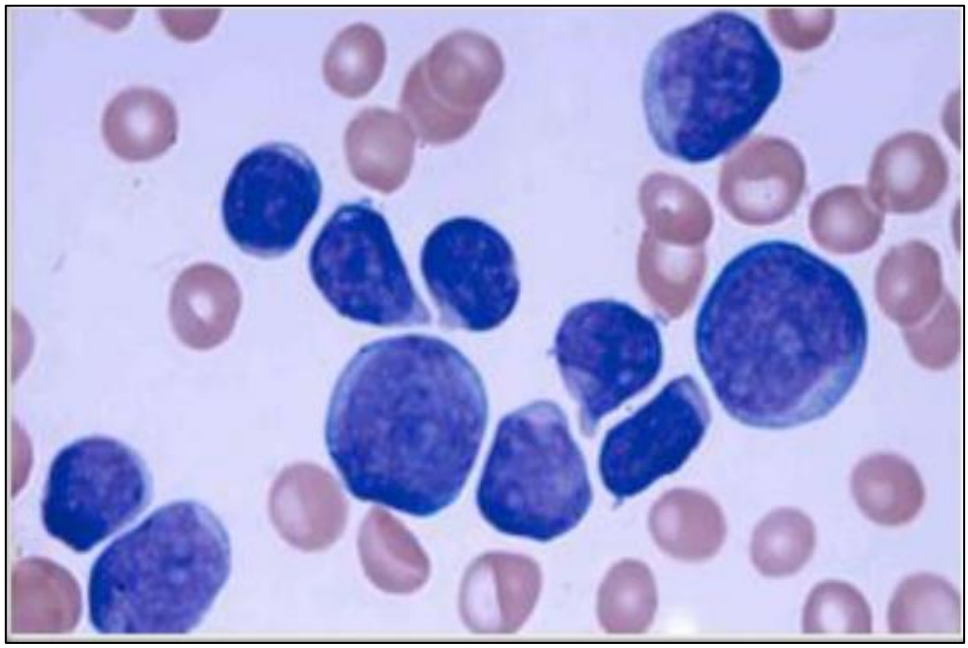


Figure IV.5. *Sang atteint par une leucémie lymphoblastique aiguë contenant des blastes représentés en violet et des globules rouges en rose agrandis 1000 fois et colorés au MGG.*

IV.1.1.3. Myélogramme :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme (33 patients adultes et 10 enfants). Chez 19 cas, la LA a été considéré comme lymphoblastique (soit 44.19 %)(LAL) et dans 24 cas a été considéré comme myéloblastique (soit 55.81%)(LAM).

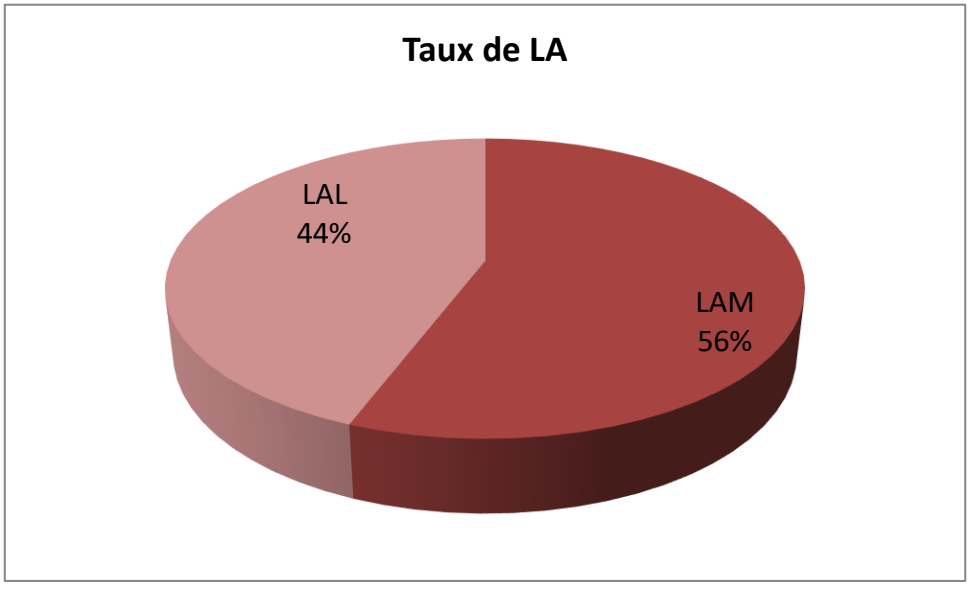


Figure IV.6. *Répartition des patients (adultes et enfants) selon le type de LA*

- Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

● LA lymphoblastiques : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.

● LA myéloïdes : blastes contenant souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs bâtonnets rouges (azurophiles) appelés corps d'Auer (figure IV.7).

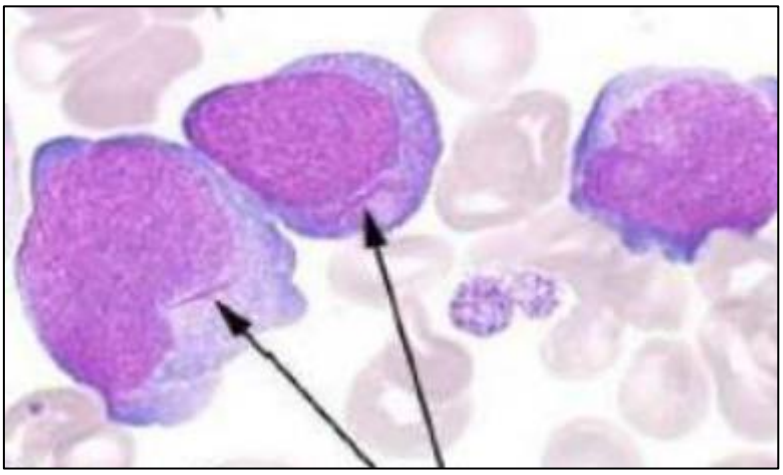


Figure IV.7.*LAM (Myélogramme colorés au MGG d'une jeune fille âgée de 16 ans), présence d'un bâtonnet rouge (flèche) appelé corps d'Auer*

IV.1.1.4. Coloration cytochimique :

La coloration cytochimique a donné des résultats :

- Négative dans les LAL et positive dans les LAM.

Elle était réalisée sur la totalité des frottis médullaires de notre série.

La réaction est positive dans 24 cas, soit 55.81 % des cas, alors que dans 44.190 % la coloration au NS est négative (figure IV.8).

Tableau IV.2.*Résultats de la coloration au Noir soudan*

	Nombre de patients	**Fréquence**
NS-	19	44.19 %
NS+	24	55.81 %
Total	43	100 %

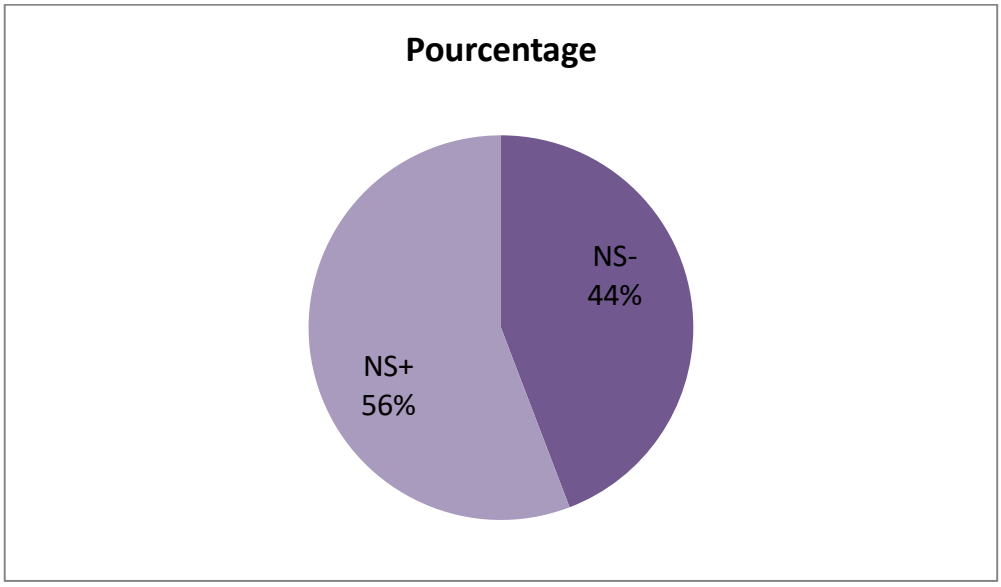


Figure IV.8.*Résultat de la coloration au noir soudan*

IV.1.2. Résultats socio épidémiologiques :

Nous avons étudié une série de 43 personnes dont 33 cas d'adultes et 10 cas d'enfants au milieu hospitalier de Blida.

LA chez les adultes

IV.1.2.1. Répartition selon le sexe :

A partir des données recueillies, nous avons pu classer les malades selon le sexe.Les résultats ont résumé dans le tableau ci-dessous:

Tableau IV.3.*Taux de leucémie selon le sexe (adultes)*

	Nombre de patients	**Taux de leucémie (%)**
Femme	16	48.48
Homme	17	51.51
TOTAL	33	100

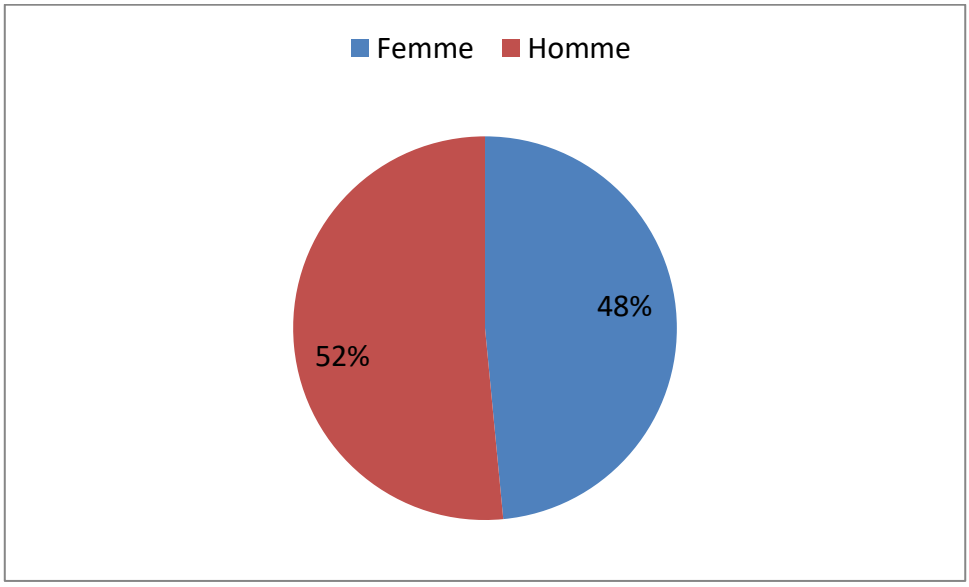


Figure IV.9.*Répartition des patients (adultes) selon le sexe*

En prenant le sexe comme un facteur pronostique dans notre travail, une prédominance masculin a été observée (51.51%) par rapport au sexe féminin qui représente un taux d'atteinte de 48.48% pendant les 3 mois d'étude. Avec sexe ratio :

H/F=1,08 ce qui fait 1,08 F=1 H

IV.1.2.2. Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge médian de survenue des LA tous types confondus, quel que soit le genre, est de 45 ans [30-50[.

L'âge moyen de notre série était de 40 ans.

La tranche d'âge [50-90[était la plus représentée avec 21 patients soit 63.64 %.

Tableau IV.4.*Répartition des patients (adultes) en fonction de l'âge*

Tranche d'âge	[20 ;30[	[30 ;50[	[50 ;90[
Nombre de patients	4	8	21
Pourcentage (%)	12.12	24.24	63.64

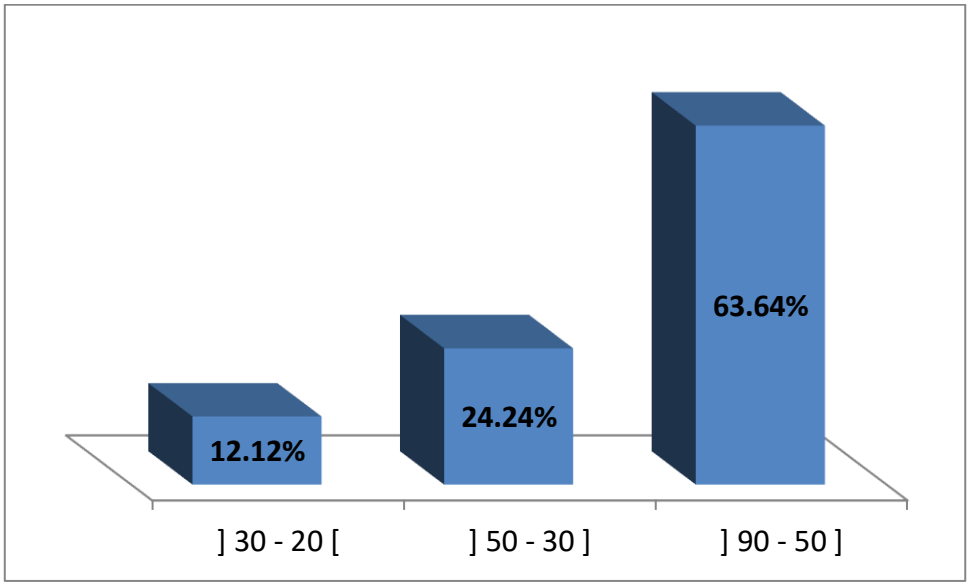


Figure IV.10.*Répartition des patients (adultes) selon l'âge*

Une prédominance de la pathologie à été observée chez les patients âgés de (50à90) ans, néanmoins nous constatons que le jeune adulte peut être touché.

Notons ici que le plus jeune patient de notre série est âgé de 15 ans.

IV.1.2.3. Répartition selon le type de LA :

Parmi les 33 patients, on a trouvé 22 cas atteint par LAM (soit 66.67 %) et 11 cas atteint par LAL (soit 33.33%).

Les résultats ont résumé dans le tableau et le graphe ci-dessous:

Tableau IV.5.*Nombre de patients (adultes) selon le type de LA*

Type de leucémie aigue	LAM	LAL
Nombre de patients adultes	22	11

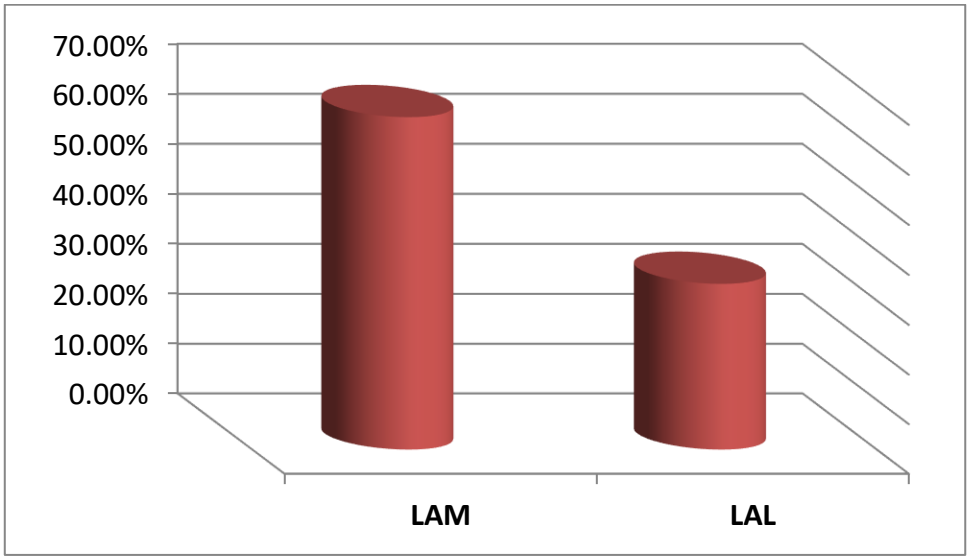


Figure IV.11.*Fréquences des LAM par rapport aux LAL*

IV.1.2.4. Répartition selon l'habitation :

La répartition géographique des patients en fonction de leur lieu de résidence montre qu'une grande majorité d'entre eux sont de Blida soit 30.30 % des cas.

Les patients venant d'autre wilayas étaient au nombre de 23 patients soit 69.67 %.

7 patients soit 21.21 % venant de la wilaya de Médéa. 4 patients soit 12.12 % sont de la wilaya d'Alger.3 patients soit 9.09 % sont de la wilaya de Tipaza et 3 de Chlef.2 patients soit 6.06 % sont de la wilaya d'Aindefla.1 patient soit 3.03 % est de la wilaya de Djelfa, 1 de Béjaïa, 1 de Ghardaïa et 1 de Sétif.

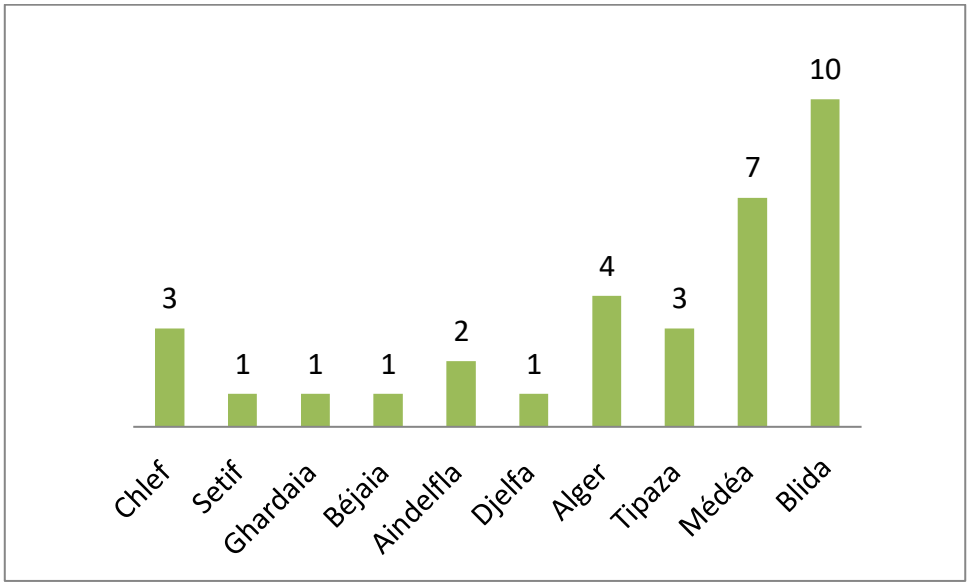


Figure IV.12.*Répartition des cas de LA selon l'habitation*

Selon la répartition géographique, la clinique d'hématologie située à Blida reçoit tous les patients des différents régions, à noter que la provenance de la majeur partie des patients qui est estimée à 30.30% sont de la wilaya de Blida dû à la localisation de cette clinique. On remarque par la suite une prévalence dans des différentes villes.

IV.1.2.5. Répartition selon le groupe sanguin et selon le type de Rhésus :

Les résultats des fréquences des différents groupes sanguins montrent que le groupe sanguin O avec rhésus positif est majoritaire avec une fréquence de 39.39 % (13cas) chez la population étudiée, le groupe sanguin B avec rhésus positif présente aussi une fréquence importante de 33.33 % (11 cas),On remarque par la suite une prévalence de groupe A+ de 12.12 % (4cas) .Les groupes sanguins O et B avec rhésus négatif étaient absents, les groupes AB+, AB- et A- représentent les plus faibles taux avec des valeurs correspondant respectivement à 6,06 % (2 cas), 3.03 % (1cas) et 6.06 % (2 cas)(Figure IV.15).

Tableau IV.6.*Nombre de patients (adultes) en fonction de leur groupe sanguin*

Groupage	A	B	O	AB
Nombre de patients	6	11	13	3
Pourcentage (%)	18.18	33.33	39.39	9.09

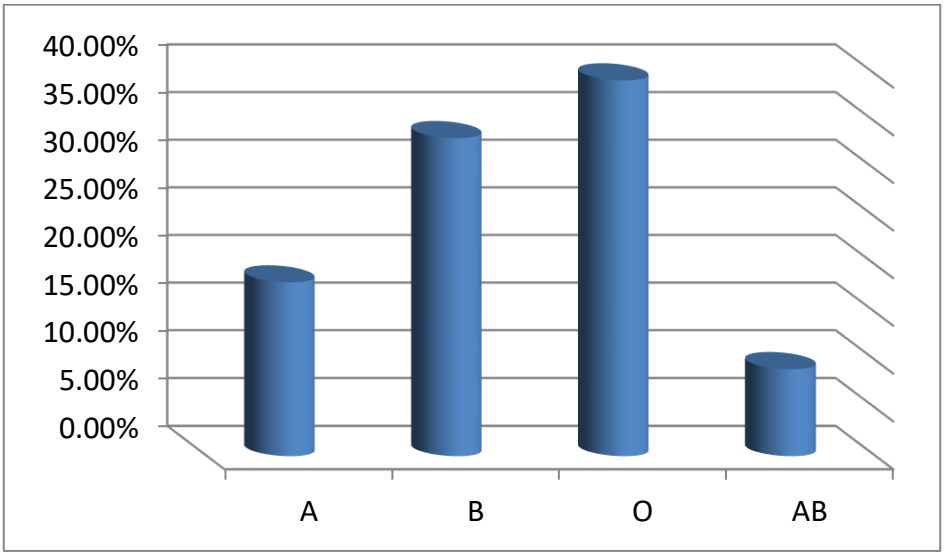


Figure IV.13.*Répartition des patients (adultes) selon le groupe sanguin*

Dans notre population étudié; on note une prédominance de LA chez les patients dont leur groupe sanguin est O et B.

Tableau IV.7.*Répartition des patients (adultes) selon le type de Rhésus*

Rhésus	Rh+	Rh-
Nombre de patients	30	3
Pourcentage (%)	90.91	9.09

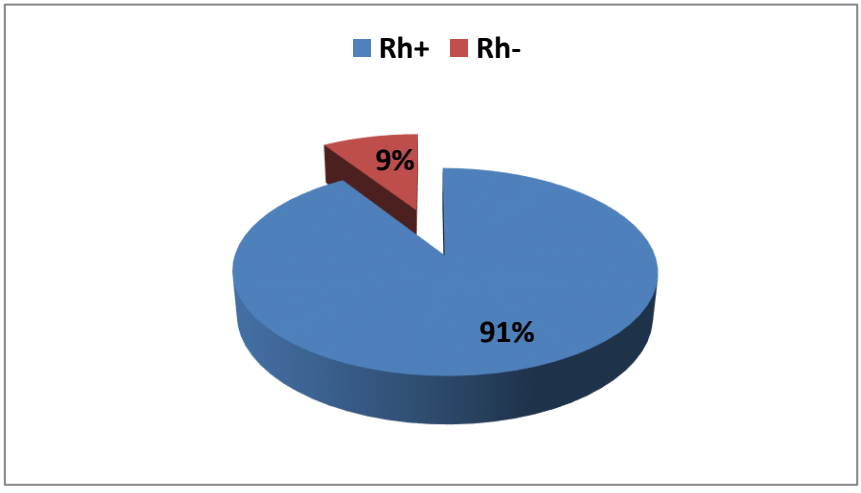


Figure IV.14.*Répartition des patients (adultes) selon le type de Rhésus*

Selon l'étude graphique, la population qui ont un Rhésus positif (Rh+)sont plus exposés à cette maladie.

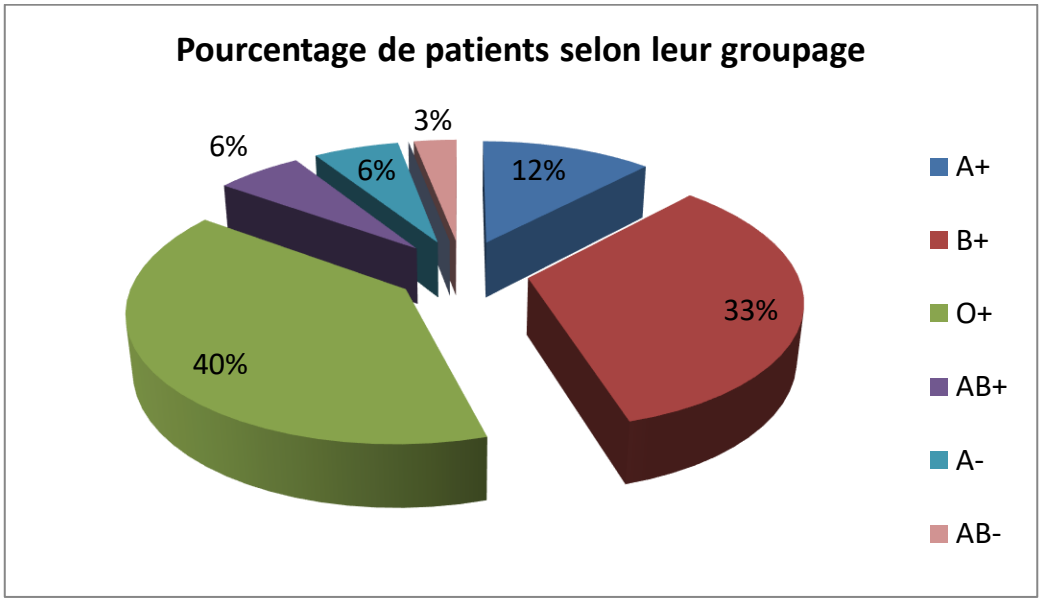


Figure IV.15.*Répartition des groupes sanguins chez la population étudiée*

IV.1.2.6. Répartition selon la profession :

Nous rapportons dans nos résultats, une répartition de la population malade selon la profession mais sans connaitre vraiment les risques professionnels ou domestiques (produits cancérigènes) qui peuvent influencés sur l'incidence de cette maladie.

Tableau IV.8.*Répartition des patients (adultes) selon la profession*

Profession	Nombre de patients	Fréquence
Fonctionnaire	1	3.03
Plombier	2	6.06
Journalier	1	3.03
Taxieur	2	6.06
Fellah	3	9.09
Agent de sécurité	1	3.03
Maçon	1	3.03
Soudeur Sonatrack	1	3.03
Sans profession	19	57.58
Retraité	1	3.03
Etudiant	1	3.03
Total	**33**	**100**

Dans notre série,19 patients soit 57.58 % étaient sans profession.La profession de Fellah était présente chez 3 patients soit 9.09 % des cas, on a 2 taxieurs et 2 plombiers soit 6.06 % (figure IV.16).

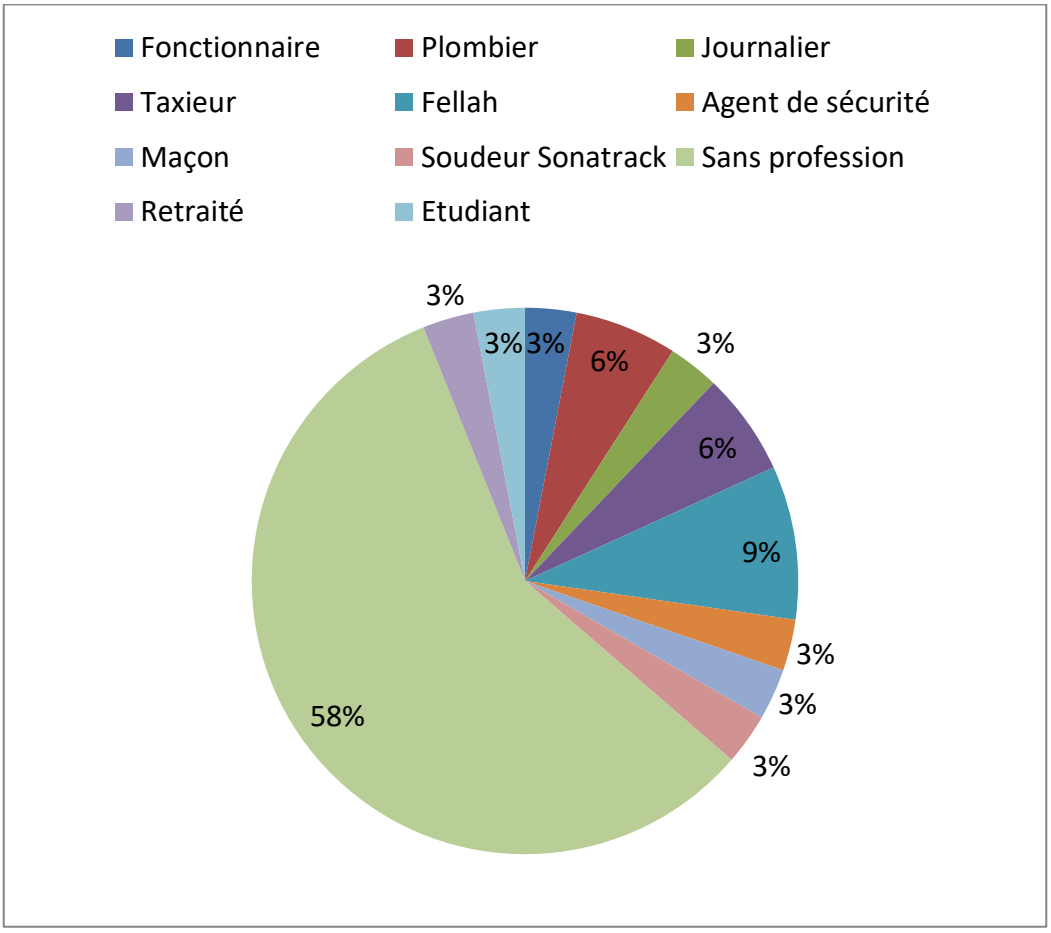


Figure IV.16.*Répartition des patients (adultes) selon la profession*

IV.1.2.7. Répartition selon l'antécédent :

A partir des données recueillies, nous avons pu classer les malades selon leurs antécédents. Les résultats ont indiqués au tableau suivant :

Tableau IV.9.*Répartition des patients (adultes) selon l'antécédent*

	Ont ATCD	N'ont pas
Nombre de patients	21	12

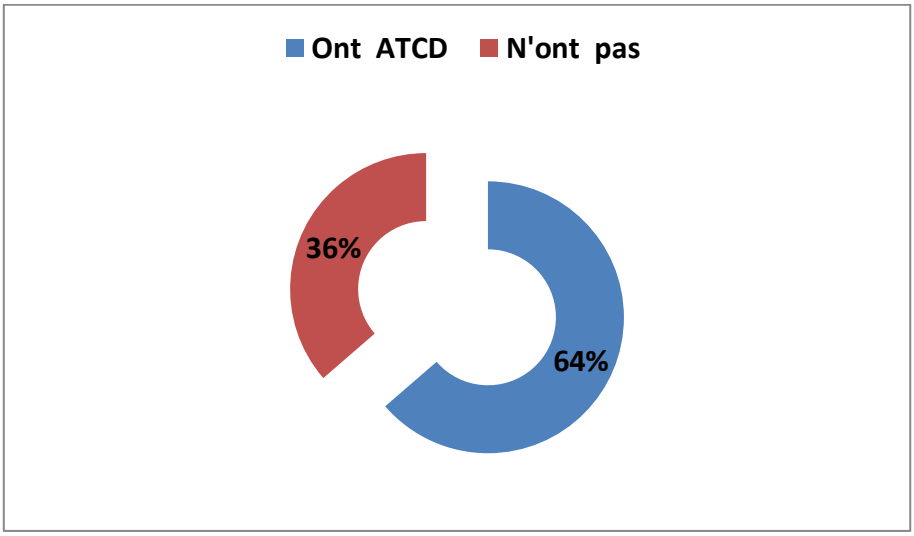


Figure IV.17.*Répartition des patients (adultes) selon l'antécédent*

ATCD: antécédents

Parmi les cas étudiés, ils existent 64 % ont des antécédents médicaux et personnels(les diabétiques; allergiques; asthmatique et les personnes avec HTA…), chirurgicaux…etc

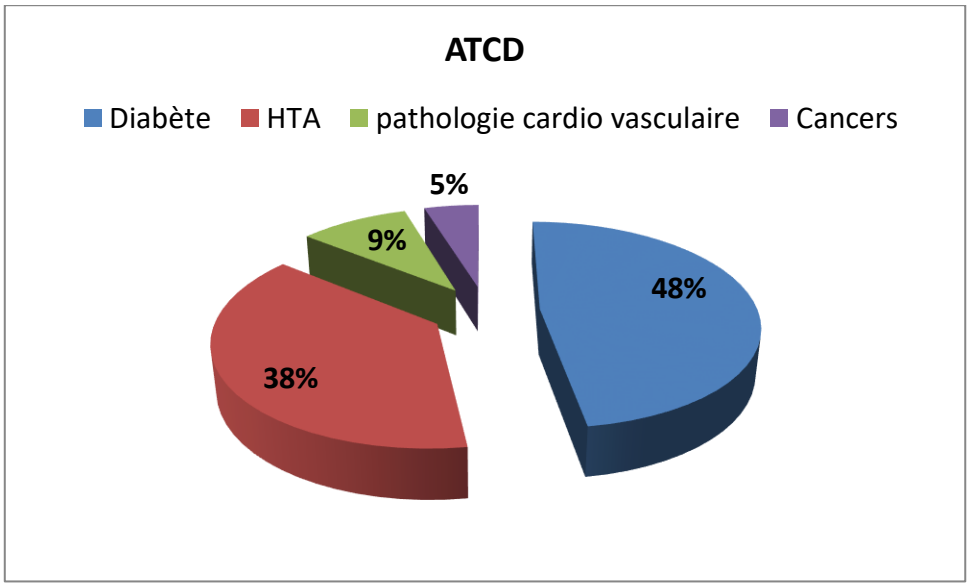


Figure IV.18.*Répartition des patients (adultes) selon leurs antécédents*

Parmi les antécédents pathologiques on a :

10 diabétiques soit (47.62 %), 8 patients avec HTA soit (38.10 %), 2 cas des pathologies cardiovasculaires soit (9.52 %) et 1 seul patient qui a déjà un autre type de cancer soit (4.76 %).

IV.1.2.8. Répartition selon la notion de consommation du tabac :

Les habitudes tabagiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau IV.10.*Répartition des patients (hommes) selon l'exposition aux toxiques*

Exposition aux toxiques	Fumeurs	Non fumeurs	Total
Nombre de patients	10	7	17

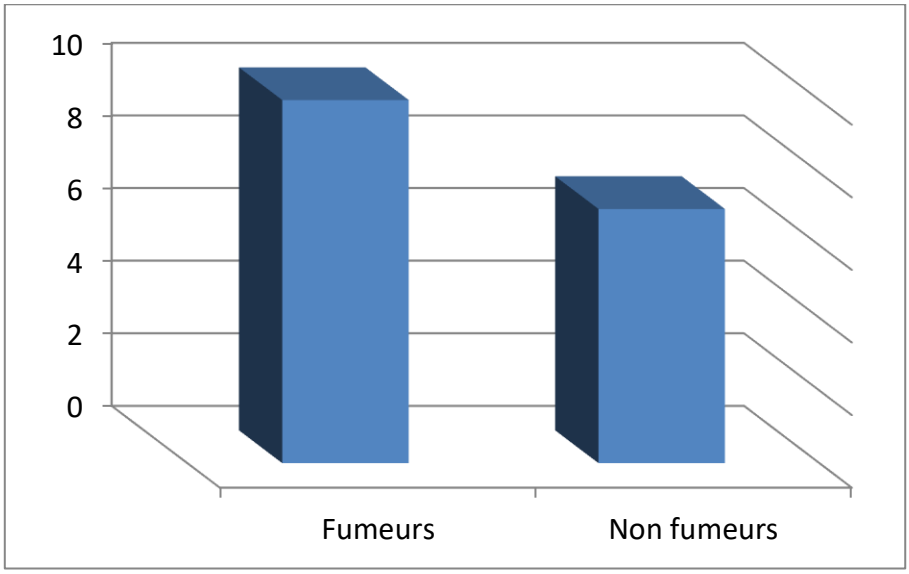


Figure IV.19.*Répartition des patients (hommes) selon l'exposition au tabagisme*

Parmi les patients (hommes),il y a 10(soit 30.30%) de notre population générale sont fumeurs. Un de ces patients a trois ans de toxicomanie, notre enquête a révélé que 100% des femmes sont non-fumeurs

En prenant le tabac comme une cause dans un cas de leucémie aigue. Les substances cancérigènes de la fumée du tabac aboutissent dans la circulation sanguine, où elles provoquent des dommages.

IV.1.2.9. Répartition selon la situation familiale :

Les résultats indiquent que les mariés dans la population étudiée sont les plus touchés avec une fréquence de 79 % (26 cas) par rapport aux autres.

Célibataire avec une fréquence de 12.12 % (4cas);

Divorcé avec une fréquence de 3.03 % (1cas);

Veuve avec une fréquence de 6.06 % (2cas).

Tableau IV.11.*Répartition des patients (adultes) selon la situation familiale*

	Marié	Célibataire	Divorcé	Veuve
Situation familiale (%)	78.79	12.12	3.03	6.06

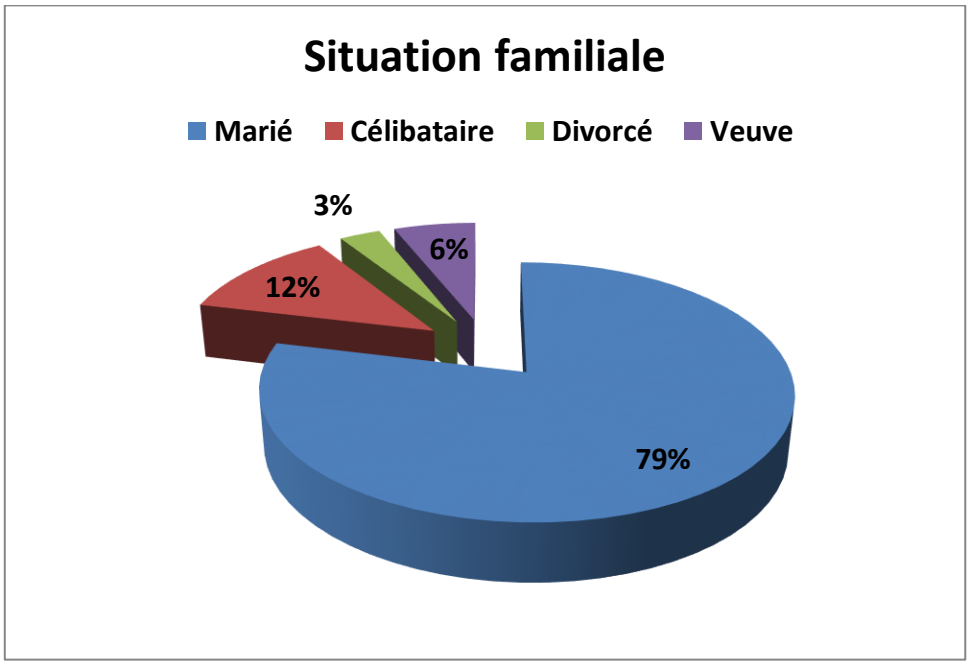


Figure IV.20.*Répartition des patients (adultes) selon la situation familiale*

Les résultats indiquent que les mariés dans la population étudiée sont les plus touchés avec une fréquence de 78.79 % par rapport aux célibataires avec une fréquence de 12.12 %.

L.A chez les enfants

Les leucémies aigues représentent l'affection maligne la plus fréquente environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant.

Le tableau résume la répartition selon le sexe, tranche d'âge et selon le type de LA.

Tableau IV.12.*Nombre de patients (enfants) selon le sexe, tranche d'âge et type de LA*

Sexe	**Fille**		**Garçon**
Nombres de patients	3		7
Total	20		
Tranche d'âge	**[0-5[**	**[5-10[**	**[10-15]**
Nombres d'enfants	1	6	3
Type de LA	**LAL**		**LAM**
Nombres d'enfants	8		2

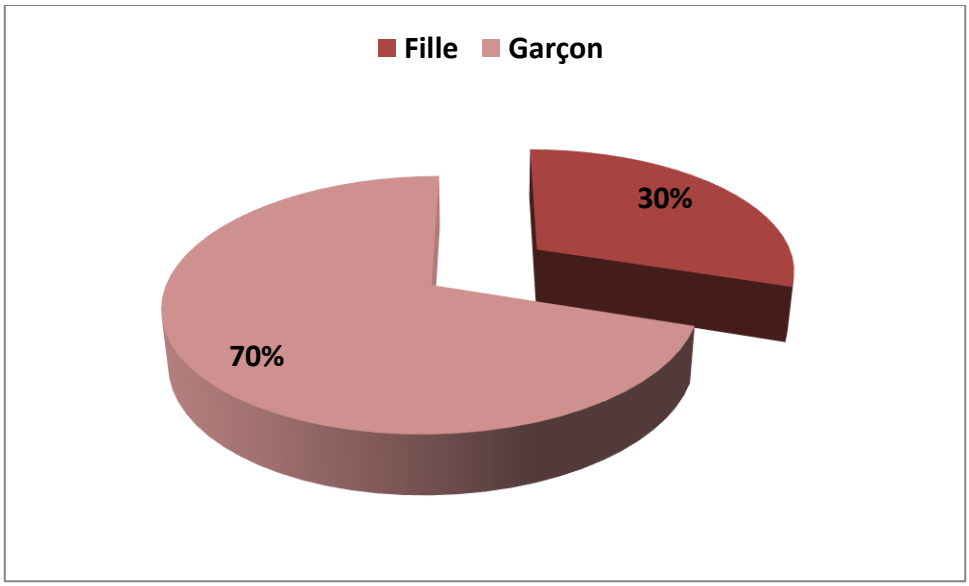


Figure IV.21.*Répartition des patients (enfants) selon le sexe*

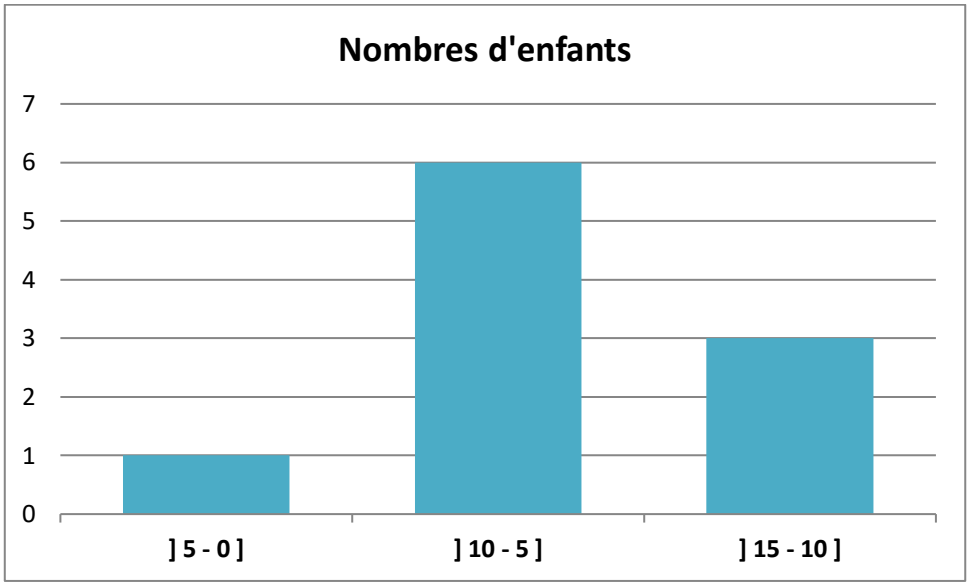


Figure IV.22.*Répartition des patients (enfants) selon les tranches d'âge*

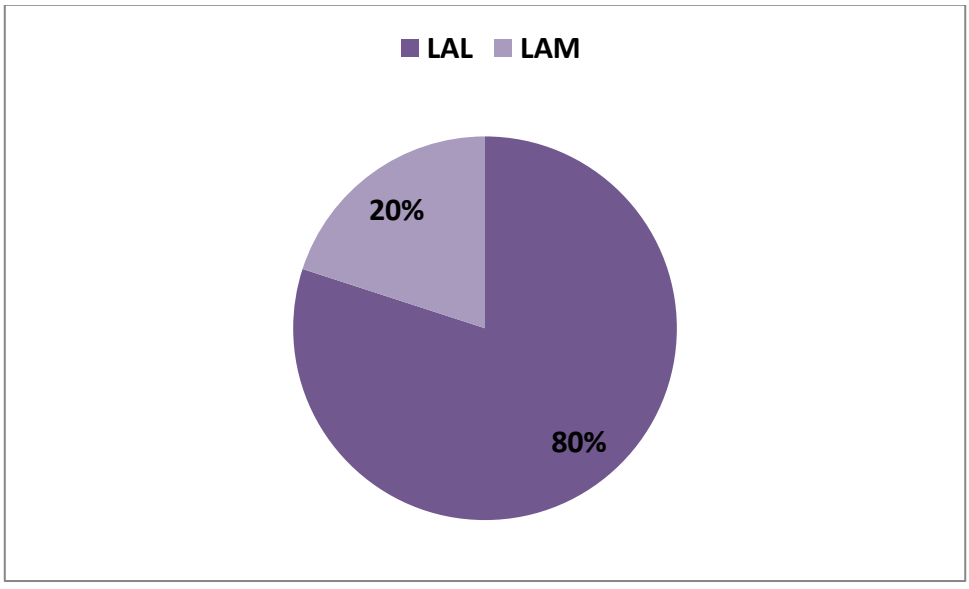


Figure IV.23.*Répartition des patients (enfants) selon le type de LA*

Dans notre série de 10 malades, une fréquence variable des LAL et des LAM soit respectivement 80% et 20%. On note que les enfants les plus touchés ont un âge entre 5 ans et 10 ans (6 cas) soit 60%,

On observe qu'il y'a une prédominance masculine (70%) avec une sex-ratio de 2.33 pour les leucémies aigüe (tous types confondus).La leucémie semble être une maladie liée à chromosome x.

IV.1.2.10. Répartition selon la nature psychologique :

A partir des donnés recueillies, nous avons pu classer les enfants leucémiques selon leurs nature psychologique calme et stresse (tableau IV.13).

Tableau IV.13.*Répartition des patients (enfants) selon la nature psychologique*

L'enfant est(ou a été) plutôt	Nombre	Pourcentage %
Calme	7	70
Stressé	3	30

Dans le tableau ci-dessus, notre résultat montre la présence d'enfants stressés qui représentent la fréquence 30%.

Possible que le stresse est un facteur favorisant l'apparition de la leucémie.

IV.1.2.11. Répartition selon le type d'alimentation :

Les résultats de notre étude permettent de faire certains remarques.

Tableau IV.14.*Répartition des patients (enfants) selon le type d'alimentation*

Alimentation	Enfants
Lait, produits lactés	4
Chips	3
Limonades, sodas	2
Autres (pipits de tournesol et sucrerie)	1

Le tableau ci-dessus montre des fréquences élevées des aliments reçus par les enfants leucémiques telle que le lait représente 40% ensuite le chips représente 30% puis limonades et sodas (20%) ; et une faible fréquence en sucrerie et pipete de tournesol (10%).

Ces alimentations pourrait être la cause de cette maladie multifactorielle suit à leur composition : les conservateurs, les colorants, les additives, le plastique et les boites en carton peut être des produits cancérogenèse.

IV.1.2.12. Répartition selon le facteur cytogénétique :

Le tableau ci-dessous présente la répartition de l'ensemble des malades que nous avons enquêtés suivant le facteur cytogénétique.

Tableau IV.15.*Répartition des patients (enfants) selon le facteur cytogénétique*

	Filles	Garçons
Trisomie 21	0	1

Dans notre étude, on a trouvé un facteur cytogénétique qui est : la trisomie 21, ce qui pourrait être la cause qui déclenche cette maladie.

Etude clinique

A. **Syndrome d'insuffisance médullaire :**classe en 3 catégories SA, SH, SI.

Tableau IV.16.*Fréquence des différents signes d'insuffisance médullaire* (enfants)

Signes d'insuffisance médullaire	**Nombre de cas**	**Pourcentage %**
Syndrome anémique (SA)	10	100
Syndrome hémorragique(SH)	5	50
Syndrome infectieux(SI)	3	30

Syndrome anémique : Il est présent chez tout les cas étudiés, c'est-à-dire dans 100 % des cas, dominé par une pâleur cutané- muqueuse d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante qui attire l'attention de l'entourage et motive la consultation.

Syndrome hémorragique : Observé chez 5 enfants, soit 50% des cas. Cette hémorragie est parfois cutanée (purpura, ecchymose,..) parfois intéresse les muqueuses (épistaxis, gingivorragies…).

Syndrome infectieux : Présent chez 3 enfants parmi les 10 étudiés, soit 30% des cas, due à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire. 10 patients ne présenté pas un syndrome infectieux.

B. Syndrome tumoral :

Splénomégalie : Retrouvée chez 3 enfants, soit une fréquence de 30 %, elle est de volume variable : modérée, moyenne ou volumineuse.

Adénopathies : Présentes chez 4 patients soit 40 % des cas, et atteint les différentes chaines ganglionnaires accessibles à la palpation.

Atteinte osseuse : Retrouvée chez 2 enfants soit (20 % des cas).

Tableau IV.17.*Différents aspect du syndrome tumoral des LA*

Aspects du syndrome tumoral	Nombre	Pourcentage %
Splénomégalie	3	30
Hépatomégalie	2	20
Adénopathie	4	40
Atteinte osseuse	2	20

IV.2. DISCUSSION :

IV.2.1. Résultats biologiques :

A travers les bilans biologiques nous avons étudié les caractéristiques biologiques afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de L.A sur la symptomatologie clinique.

L'hémogramme qui oriente vers le diagnostic de L.A, montre le plus souvent l'atteinte de trois lignées ; blanche, rouge et plaquettaire.

Dans notre série, Une hyperleucocytose a était observée chez 58.13 % dont 15,2% des patients avaient une hyperleucocytose majeure supérieure à 50 G/l. avec un seul cas objectivant un taux de GB égal à 93.54 G/l.

La leucopénie est retrouvée dans 16.27%.

Nous avons aussi constaté que 95.34% ont présenté une anémie d'intensité variable, modérée à très sévère, suivie de la thrombopénie dans 90,7% des cas

La baisse du nombre de globules rouge entraîne une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang. Or, c'est ce pigment qui assure le transport de l'oxygène, depuis les poumons, dans tout l'organisme. L'anémie se traduit donc par un moindre apport en oxygène.

La présence d'une anémie nécessite des transfusions sanguines en fonction de sa profondeur et de son retentissement sur l'activité du malade.

Des transfusions de culot globulaire ont été données dans 46% des cas.

Nos résultats concordent bien avec de nombreuses études ; nous citons parmi elles, l'étude rétrospective étalée sur 3 ans réalisée à CHU Tlemcen en 2018 par LACHACHI.S qui a trouvé 95,34 % des cas présentant une anémie, 55% des cas avec une hyperleucocytose majeure.

Concernant le résultat du frottis sanguin, ce dernier a montré une forte blastose qui envahisse le lymphocyte avec un changement de taille de cette cellule qui devient très grande.

Les blastes ont été présents dans 28 cas (soit 65.11%). Parmi les cas ayant des blastes, le taux cellules leucémiques a été supérieur à 20.000/mm3 dans la majorité des cas.

Le myélogramme permet de poser le diagnostic de L.A, d'apprécier la richesse médullaire et le degré d'envahissement médullaire par les blastes qui doit être supérieur à 30% pour parler de LA.

Dans notre série La blastose médullaire a varié de 40 à 95% .et la classification ont montré que 44.18% des cas ont présenté une LAL et 55.81% ont eu une LAM.

L'examen morphologique des frottis médullaires et la réaction cytochimique au Noir soudan nous ont permis de typer les leucémies aiguës de notre série selon la classification FAB.

Nos résultats se rapportant à la classification FAB, retrouvent, que sur l'ensemble des leucémies aiguës recensées dans notre série, 55.81 % sont de lignée myéloïde et 44.19 % sont de lignée lymphoïde.

IV.2.2. Résultats socio épidémiologiques :

La cause exacte de la leucémie est inconnue, mais plusieurs facteurs de risque peuvent soulever la possibilité d'obtenir des leucémies. Ceux-ci comprennent les antécédents médicaux ainsi que des facteurs environnementaux et de mode de vie,…etc.

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

Répartition selon Sexe:

Le sexe est un facteur pronostique connu, dans notre travaille, il ya une prédominance masculin chez les adultes avec un sexe ratio 1.08 et c'était (51.51%)et aussi chez les enfants on une prédominance masculin avec un sexe ratio 2.33 et c'était (70%) selon le registre. Nos résultats concordent bien avec ceux de **Mbensa L et al en 1993** ont déclaré qu'une prédominance masculin a été observée au cours de leurs travaux où le taux des sujets leucémiques était 63,23%. Ce résultat a été confirmé par **NgamaïBele Oli Carine en 2010** tels qu' a trouvé une prédominance de 72,30% chez le sexe masculin touchés par la même maladie.

En Algérie, les patients se répartissent entre 978 (52,1%) de sexe masculin et 899 (47,9 %) de sexe féminin avec un sexe ratio de 1,08 **(Benakli, 2009)**.

Les caractéristiques avoisinent celles rapportées dans la littérature. Ainsi, en ce qui concerne le pourcentage des hommes atteints de la leucémie aigues, on remarque qu'il touche beaucoup plus que les femmes ; cette variation importante liée au sexe est en rapport direct avec la consommation tabagique de même pour l'âge médian, le chiffre indiqué dans cette étude 60ans est proche de celui rapporté dans la littérature **(Hamdi ,2010)**.

Âge :

La plupart des leucémies sont vues chez les patients au-dessus de l'âge de 50. Les patients diagnostiqués avec LA sont habituellement des adultes et les personnes âgées. Tout, est néanmoins plus courant dans la petite enfance. En revanche Il est seulement de 39 ans en Algérie pour les LAM selon Benakli **(Benakli, 2009)** et de 33 ans pour les LAL selon **Boudjerra 2009**.

Cependant, la plupart des études épidémiologiques observent une médiane d'âge des LAM de 65 ans **(Deschler et al,.2006)**.

On lui propose que les chromosomes des globules blancs des personnes âgées soient les dégâts fragiles et plus enclins et des modifications d'ADN qui peuvent mener à la leucémie. Avec l'âge, il y a une capacité réduite de l'ADN de se réparer et de se protéger contre les dégâts. Il a pu également y avoir les dégâts de radicaux libres à l'ADN chez les personnes âgées.

Notre résultat montre également, que la tranche d'âge des enfants les plus touchés était de 5 à 10 ans ce qui est concordé avec les résultats de **Mbensa L et al en 1993** qui ont précisé la classe d'âge des enfants leucémique entre 5 et 9 ans. **NagamaiBele Oli Carine en 2010** a déjà trouvé que les enfants les plus atteins ont un âge de 8 à 10 ans.

Groupe sanguin

Le groupe sanguin O avec rhésus positif est majoritaire avec une fréquence de 39.39 % **.**

C'est possible qu'un déficit de l'antigène H, qui conduit à une modification du groupe sanguin du malade en groupe O. Ce déficit peut disparaitre avec la rémission de la maladie. Même si les affaiblissements antigéniques sont essentiellement observés pour le système ABO, le système Rhésus peut également subir un affaiblissement antigénique

(D. Bordessoule 2018).

Région d'habitation:

Nos patients étaient majoritairement originaires de Blida, Cela pourrait s'expliquer par le fait que le myélogramme n'est réalisé que dans le centre hospitalier universitaire.

ATCD

Parmi les antécédents pathologiques, le diabète occupe le premier rang, l'hypertension artérielle le suit de près les pathologies cardiovasculaires et les cancers sont moins fréquents.

Une étude française démontre l'augmentation des antécédents médicaux (diabète, HTA) chez les patients atteints d'une LA à un pourcentage estimée de 70% de la maladie **(Kessouf E ; 2018)**.Ces résultats sont proches de ceux de notre étude qui comprenne 64 % d'antécédents médicaux

La profession

Dans notre étude, ce cancer est plus fréquent chez les personnes qui n'ont pas une profession (l'état mental et les conditions financières). Mais aussi il est fréquent chez les agriculteurs et les employés.

De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires. L'exposition aux pesticides et biocides(pesticides utilisés dans les habitations) se fait essentiellement par contamination alimentaire(chaîne alimentaire et eau) et par les voies respiratoires et cutanées.

Un lien entre leucémie et utilisation professionnelle de pesticides en milieu agricole a été mis en évidence **(Viel et Richardson ,1991)**.

Alimentation et le tabagisme

Dans notre étude on trouve des fréquences élevées des aliments reçus par les enfants leucémiques telle que le lait représente 40% ensuite le chips représente 30%.

30.30 % des fumeurs parmi les patients adultes

Ces mode de vie pourrait être la cause de cette maladie multifactorielle suit à leur composition.

Selon un article français : un régime riche en fruits et légumes et d'autres antioxydants peuvent aider à éviter contre les dégâts d'ADN provoqués par les radicaux libres et peuvent avoir ainsi un rôle en réduisant le risque de cancers y compris les leucémies. Le tabac accru est associé à un risque accru de leucémie. Les cigarettes contiennent les agents tels que le benzène et d'autres produits chimiques qui ont été liés aux leucémies.

Trisomie 21

Dans notre étude, on a trouvé un seul enfant qui a la trisomie 21.

Il existe de plus en plus de preuves cliniques indiquant que les patients atteints de trisomie 21 présente également une incidence élevée de leucémie, mais les mécanismes sous-jacent restent à découvrir .L' élucidation de ces mécanismes a été entravée par les difficultés

rencontrées pour isoler développées suffisamment de cellules souches hématopoïétiques chez les patients. **(Blood 20018).**

Syndrome d'insuffisance médullaire

Les trois signes qui le constituent : Fièvre, Hémorragie et Pâleur sont le plus souvent le mode de révélation de la L.A et par conséquent le mode de consultation. Ces trois signes peuvent être présents soit de façon isolée ou associée.

-Syndrome anémique

C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas. Il est fait d'une pâleur cutanéo- muqueuse trouvée dans 100% des cas de notre série ce qui est conforme à la littérature **Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G** et **de Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF**

-Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique peut être fait d'hémorragies cutanées muqueuses ou viscérales révélant parfois la LAM.

Il a été retrouvé chez 50 % des malades de notre série. Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées. Mais dans notre série, l'hémorragie n'a jamais été le seul motif de consultation, elle a été toujours associée à l'un ou les deux signes d'insuffisance médullaire (Fièvre, pâleur) ce qui est conforme à la littérature de **Wiernik PH. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds**et de **Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF.**

Syndrome tumoral

Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM (**Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G**).

Ce syndrome a été présent majoritairement dans notre série sous forme d'adénopathies (40% des cas). Les chaines cervicales sont les plus touchées.

La splénomégalie a été présente chez 30 % et a été de volume variable allant de modérée à volumineuse.

Conclusion générale

La leucémie aigue est un ensemble hétérogène de maladies dont les caractéristiques initiales et l'évolution sont très différentes d'un groupe à l'autre. C'est une maladie grave et difficile à traiter. Elle nécessite un traitement curatif associé à un traitement symptomatique.

Les "LA" surtout les formes hyperleucocytaires, se caractérisent par une rapidité d'installation en quelques jours à un mois ; un syndrome tumoral omniprésent ; un risque élevé de décès précoce par des troubles métaboliques et hémorragiques et un pronostic de guérison faible en l'absence d'un traitement très agressif, les plus souvent sous couvert de greffe de moelle osseuse.

Notre étude a porté sur les sujets atteints de leucémie aigues, hospitalises au niveau de service d'hématologie de CHU de Blida durant la période de l'étude, pour étudier les facteurs susceptibles dans l'apparition de cette maladie

Nous avons constaté :

Qu'elle touche les hommes plus que les femmes (52 % et 48 %) ;

Que les leucémies aigues myéloblastique (LAM) sont plus fréquentes que les leucémies

Aigues lymphoblastiques (LAL) (70% pour 30%) ;

Que les adultes les plus touchés ont un âge entre 50 ans et 90 ans (63.64 % des adultes) ;

Qu'elle touche les garçons plus que les filles (70 % et 30%); que les enfants les plus touchés ont un entre 5 ans et 10 ans.

En fin, ce travail a permis de noter un certain nombre de points importants :

La nécessité de mettre au point un registre hospitalier des hémopathies malignes en attendant un registre régional ou national.

L'absence des centres régionaux de traitement d'hémopathies malignes.

En plus des progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques, obtenir des résultats

meilleurs dans notre contexte n'est pas un but facile à atteindre car plusieurs problèmes se posent.

Références bibliographiques

01. A. Kim Ritchey, M.D.

    Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment

    Children's Hospital of Pittsburgh

02. Albert N. Verdy E, Potron G, Isnard F., (1993).

    Hématologie Tome II. Ellipses, Paris.

03. Arnoulet C., Béné MC. et al : Four- and five- color flow cytometryanalysis of leukocytedifferentitayionpathways in normal bonemarrow : a reference document based on a systematicapproach by the GTLLF and GEIL. ClinicalCytometry, 2010

04. Arch Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J.

05. Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention.

    Pédiatre2011 ; 2 : 988-999

06. Brunner et Suddar., (2006). Soins infirmiers en médecine et en chirurgie, Boeck, Canada.

07. Blood 2018.Etude de la pathogénèse du syndrome de Down sujet à la leucémie à l'aide de CSPiprovenants de patients atteints de trisomie 21.

08. Broccard N, Durrer A., (2005). Les leucémies d'adultes. La ligue contre le cancer.

09. Bernadette F. RodakCytochemistry .HEMATOLOGY: CLINICAL PRINCIPLES AND APPLICATIONS. Fourth Ed. Elsevier Inc. Chap.30

10. Boissel N.

    Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës

    Réanimation 15 (2016) 278–284

11. Bertranda,Y

    Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aigues de l'enfant

    Revue Française des Laboratoires, juin 2012, N ° 344

12. Belot A, Bossard N, Jougla E, Benhamou E, Delafosse P, et al.

    Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005.Rev

Epidemiol SantePublique 2008;56: 159–75.

13. Cissoko Lala N'Drainy Sidibé., (2006). Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G. Docteur en médecine. L'université de Bamako la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
14. coopératif du groupe algérien d′étude des LAL sur une période de 04 ans(jan2010- dec 2013)
15. Cissoko Lala N'Drainy Sidibé., (2006). Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G. Docteur en médecine. L'université de Bamako la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
16. Christian. B

    Leucémies aigues lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 2014.
17. C. BENNET
18. Coursd'hématologie

    Faculté de médecine –Tours- 2018
19. Claude P.

    Biologie moléculaire et leucémies aigues

    Revue Française des Laboratoires, juin 2012, N ° 344
20. Collignon A MM, Maynadié M, et al. .

    Leucémies aiguës myéloïdes.In: Estimation nationale de l′incidence des cancers en France entre
21. Cécile B PH.

    Leucémies aiguës. La revue du praticien. 2015;65.
22. Dr LaouamriOkba.Maitre assistant en anesthésie réanimation .Université Ferhat Abbas Sétif. Faculté de médecine 2020.
23. Didier M. Aspar J. Monique A. Brigitte B. Anne-Marie De Sivra, Ginet F, Marie Ange Masson Mosca, Michèle M, Anne Marie N, Christine P, Martine P., (2001). Transfusion. Estem. Paris.

24. Dr Karim Maloum, hématologue à la Pitié-Salpêtrière. Article mis à jour le 15/05/20 17
25. DeeUnglaub S., (2007). Physiologie humaine un approche intégrée. Pearson éducation. France.
26. Dr LaouamriOkba .Maitre assistant en anesthésie réanimation . Université Ferhat Abbas Sétif. Faculté de médecine.
27. Didier M. Aspar J. Monique A. Brigitte B. Anne-Marie De Sivra, Ginet F, Marie Ange Masson Mosca, Michèle M, Anne Marie N, Christine P, Martine P., (2001). Transfusion. Estem. Paris.
28. Dr Karim Maloum, hématologue à la Pitié-Salpêtrière. Article mis à jour le 15/05/20 17
29. DeeUnglaub S., (2007). Physiologie humaine un approche intégrée. Pearson éducation. France.
30. DrZiouani . cours biochimie .université Yahia FaresMedea
31. Debru, C ; Triadou, P

    Les leucémies aiguës: une vue historique des classifications, Med Sci (Paris), 1996;12, (4):4915

32. Elaine NM B., (2008). Biologie humain principes d'anatomie et de physiologie. Nouveaux Horizons. Canada.
33. Elghezal H, Dorra H., (2010). Histologie du tissu sanguin et de l'hématopoïèse. Faculté de médecine de Sousse
34. Elaine NM B., (2008). Biologie humain principes d'anatomie et de physiologie. Nouveaux Horizons. Canada.
35. F.Bauduer. Aspects cliniques des leucémies aiguës. EncyclMédChir 2002;8

    Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10

36. Facteurs de risque des leucémies aiguës société canadienne du cancer.Disponible sur:

    http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocyticall/risks/?region=qc Consulté le 15/01/2018

37. F.Bauduer.

    Aspects cliniques des leucémies aiguës. EncyclMédChir 2002;8

38. Gérard S., (2005). Hématologie clinique et biologique, Arnette, France.
39. Gérard S., (2006). Leucémies aiguës. Hématologie clinique et biologique. 2ème édition. Arnette. France.

40. Harald T., (2000). Atalas de poche hématologie. Médecine science Flammarion. France.
41. HURTWITZ CA, SCHELL MJ, PUI CH , et al.

Adversepronostic factors in 251 children treated for acute myeloid leukemia. Med PediatrOncol 2013; 21: 1-7

42. Huguet .FCR.

Leucémies aiguës de l′adulte. EMC - Traité de Médecine Akos. 2012 juillet 2012;7.

43. Huguet .FCR.

Leucémies aiguës de l′adulte. EMC - Traité de Médecine Akos. 2012 juillet 2012;7.

44. Kelly LM GD.

Genetics of myeloid leukemias.Annu Rev Genomics Hum Genet 2002 ; 3 : 179-98.

45. Lydyard P.M., Whelan A. et Fonger M.W., (2002). L'essentiel en immunologie. Berti. Paris.
46. l′incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 Hémopathies malignes Institutde veille sanitaire 2013:52-5.
47. Le Gal M., (2010). Du processus physiologique à la prise en charge du patient comprendre une situation clinique par l'anatomie physiologique. Estem. Paris.
48. Li C-Y, Yam LT: Cytochemistry and immunochemistry in hematologic diagnoses. HematolOncol Clin North Am 8:665- 681, 1994.
49. Lévy-Lambert E. Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical. Organisation mondiale de la sante geneve 1982.
50. Larsen C.

Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives Bull Cancer vol. 94, n° 10, octobre 2017

51. Löwenberg B DJ, Burnett A. Mouko, F. Nkanta-Etokabeka& P. Senga.

Acute myeloid leukemia. . N Engl J Med 1999;341:1051–62.

52. Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G :
53. Leucémies aigues myéloblastiques .EMC(Paris) 4-080-E10, 1995.
54. Maynadié M, Troussard X.

Épidémiologie des leucémies aiguës. Revue Francophone des Laboratoires. 2015;(471):29-33.

55. Merlat A.

Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires.EMC, Hématologie, 13-012-A-10,2000, 14

56. (N. Cherfi , S. Taoussi , I. Djouabi, M.T Abad)Service Hématologie, Unité Cytogénétique EHS ELCC, CAC Blida 2016
57. Paubel. P, Sauvageon M, Wallet P., (1999). Sang, les médicaments dérivés du sang. Arnette. Paris.
58. Passegue E, Jamieson CH, Ailles LE, Weissman IL.

Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics ProcNatlAcadSci USA 2003 ; 100 (Suppl 1) : 11842-

59. Revue Algérienne d′Hématologie N°12-Décembre 2016.
60. R S Verma, H A Lubs. A simple R bandingtechnic. Am J Hum Genet. 1975 Jan
61. ThirumuluPonnurajKannan, Bin AlwiZilfalil. Cytogenetics: Past, Present And Future Malays J Med Sci. 2009 Apr-Jun
62. Tabone M.

Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 4-080-D-30 2016, 7 p.

63. Vaubourdolle M., (2007). Biochimie hématologie. WoltersKliwer (Moniteur). France. 3ème édition.
64. Vaubourdolle M., (2007). Biochimie hématologie. WoltersKliwer (Moniteur). France. 3ème édition.
65. Xu, Y., McKenna, R. W., Wilson, K. S., Karandikar, N. J., Schultz, R. A., Kroft, S. H. Immunophenotypic identification of acute myeloidleukemiawithmonocyticdifferentiation. *Leukemia*. **20**, (7), 1321-1324 (2006)
66. Zouaoui.Z

Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l′adulte : travail

1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire 2013:58-61. 2013.

ANNEXE

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE FRANCE FANON-BLIDA

SERVICE D'HEMOBIOLOGIE ET BANQUE DE SANG

Fiche de renseignements

Unité de cytologie:

Pr. BRADAI

Dr.OUABAL Fatma Zohra

Renseignements cliniques et biologique au cours les leucémies aigues

Données épidémiologiques

Identité du patient :Antécédents :

Nom : ……1. Personnel :

Prénom : ……. -Médicaux :

Sexe : ……. ☐Tabac

Age : ……..☐Alcool

Date de naissance : ……☐Notion de prise de médicaments

Origine de :…….hémato-toxique

Profession : …….☐Hémopathie maligne

Numéro d'enregistrement : ……..☐Autres antécédents

Niveau socio-économique : …….-Chirurgicaux :

Situation familiale : …… 2. Familiaux :

Date de diagnostic : ……

Données cliniques

Motif de consultation :

☐Asthénie ☐Hyperleucocytose

☐Anémie ☐Hémorragie

☐Leucopénie ☐Infection a répétition

☐Thrombopénie ☐Pancytopénie

Circonstances de découverte : Examen clinique

☐Syndrome anémique

☐Syndrome hémorragique

☐Syndrome infectieux

☐Syndrome tumoral :

☐SMP☐ ADP

☐HPM ☐ Autres signes

Données biologiques

FNS (Formulese numération sanguine) :

GB……. Monocytes …… TCMH…….

Lymphocytes …… HB …….. CCMH …….

Neutrophiles …….. HT …….. Plaquettes ……

Granulocytes …….. VGM ……..….

FSP (Frottis sanguin périphérique) :

Blastose périphérique : …….

Myélogramme :

Richesse cellulaire……

Lignée granuleuse…….

Lignée mégacaryocytaire……..

Lignée non myéloïde :

- Lymphocytes……..
- Plasmocytes……
- Monocytes ……

Diagnostic cytologique :

☐**LAM**

☐LAM 1☐LAM 4 ☐ LAM 7

☐LAM 2☐LAM 5

☐LAM 3☐LAM 6

☐**LAL**

☐LAL-B ☐LAL-T

☐**LA Bi phénotypique**

Coloration cytochimique : Noir Soudan

☐ Positive ☐ Négative

Immunophénotypage : Cytométrie en flux : "CMF"

☐Marqueurs intracytoplasmique

☐Marqueurs d'immaturités

☐Marqueurs lymphoïdes B

☐Marqueurs lymphoïdes T

☐Marqueurs myéloïdes

Caryotype : ……..

Biologie moléculaire : …….

Evolution :

☐DCD ☐Rémission ☐Rechute