

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Profils épidémiologique et biologique des leucémies aiguës chez
l'adulte au CHU Tlemcen*

Présenté par : LACHACHI SOUHILA

Soutenu le 27/06/2018

Le Jury

Président : Pr N. MESLI

Professeur en hématologie

Membres :

Dr. B. BENZINEB

Maitre de conférence B en hématologie

Dr W. BOUKENKOUL

Maitre-assistante en hémobiologie et transfusion sanguine

Encadreur :

Dr F. BEGHDADI

Maitre assistante en hémobiologie et transfusion sanguine

Co-encadreur:

Pr N.MERAD-BOUDIA

Maitre de conférences A en hémobiologie et transfusion sanguine

Remerciements

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

*A mon encadreur **Dr Baghdadi .F***

Mes remerciements les plus sincères s'adressent en premier lieu à Dr **Baghdadi .F** de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail, pour sa confiance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils. Veuillez trouver dans ce mémoire un hommage vivant à votre haute personnalité et l'expression de ma profonde gratitude.

*A Madame le **Professeur MERAD BOUDIA. N***

Pour ses précieux conseils, son orientation, sa générosité, sa sympathie, et son encouragement. Envers qui j'exprime mon plus grand respect et ma profonde reconnaissance.

*A Madame présidente de jury Professeur **MESLI .N***

Mes remerciements les plus respectueux pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Et en me donnant le privilège d'accéder aux dossiers médicaux des patients. Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance

Aux membres de jury

Dr Boukankoul .W Vous m'honorez en évaluant ce modeste travail et je vous remercie pour vos précieux conseils et votre gentillesse .Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération

Dr Benzineb .I Merci d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail, soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Au personnel des services d'hémobiologie et l'hématologie qui m'ont soutenue dans l'élaboration de ce mémoire

Mes remerciements les plus profonds s'adressent au service d'épidémiologie, spécialement à Dr. ***Chaabni.N***

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à tous les professeurs qui m'ont formée.

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

Dédicaces

Avec l'aide de dieu le tout puissant élément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

Aux bijoux de ma vie mes parents

Maman, source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tu m'as aidé à concrétiser mon rêve sans ne jamais manquer de rien. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur afin que je puisse te combler à mon tour.

Papa, de tous les pères, tu es le meilleur. J'ai toujours bénéficié de ta protection, ton affection et ta générosité. Que ce modeste travail, qui n'est que le couronnement de tes sacrifices, soit un témoignage de toute mon estime et de ma reconnaissance. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A ma chère sœur Zahéra et mon cher frère Abdeldjalil

L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mon parcours. Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse dieu vous préserve et vous procure bonheur et réussite, et vous aide à réaliser vos rêves.

A mes oncles Sidi mohammed « Hbib » et zakaria et ma tante Nawel

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir toujours soutenue. Veuillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

A Tata « madjida »

Mille mercis pour votre affection, votre aide et votre . Veuillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect.

A mes cousins et cousines

Chahinez, Abdelghani , Omar , Faiz , Sabiha , Maab ,et Sohaib

Puisse Dieu vous garde, éclaire votre route et vous aide à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

À mes amis et à tous ceux qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus

A tous les membres de la famille Boudghene Stambouli

**A la mémoire de ma grand-mère « BOUDGHENE STAMBOULI SABIHA »
et mon grand-père « BOUDGHENE STAMBOULI ABDELGHANI »**

Aux patients leucémiques, pour leur patience et leur combat quotidien contre la maladie. On leur souhaite que le soleil de la guérison se lève un jour.

Liste des abréviations

ABL : Proto-oncogène c- abelson

ADN : Acide désoxyribonucléique

AREB-T : Anémie réfractaire avec excès de blastes transformée

BCR : Break point Cluster Région

BFU-E : Burning Forming Units des Erythroblastes

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine

CD : Classe de différenciation

CFU-L : Colony Forming Units

CFU-GM : Colony Forming Units des Granuleux et des Monocytes

CFU-Méga : Colony Forming Units des Mégacaryocytes

CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

CD : Clusters de différenciation

CFU-E : Colony forming unit érythrocyte

CFU-GEMM : Colony forming unit granulocyte érythrocyte monocyte mégacaryocyte

CFU-L : Colony forming unit lymphocyte

CFU-M : Colony forming unit monocyte

CFU-MK : Colony forming unit mégacaryocyte

CG : Concentré globulaire

CHUT : Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CD : Cluster de différenciation.

CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminée.

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CMV : Cytomégalovirus

CMF : Cytométrie en flux

C : Intracytoplasmique

Del : Délétion

EB : Erythroblaste

EBV : Epstein Barr Virus

EDTA : Acide éthylène diamine tétra acétique

ELN : European leukemia net

EHU : Etablissement Hospitalier Universitaire

EPH : Établissement Public Hospitalier

EGIL : European Group for the Immunologiques Caractérisations of Leukemias

EPO : Érythropoïétine

FAB : French-American-British

FISH : Fluorescent In-Situ Hybridization

FLT3 : FMS-Like Tyrosine Kinase 3

FNS : Formule numération sanguine

FSP : Frottis sanguin périphérique

GB: Globules blancs
G-CSF : Granulocyte-colony-stimulating factor
GM-CSF : Granulocyte macrophage colony-stimulating factor
GR: Globule rouge
G/L : Giga par litre

Hb: Hémoglobine
HTLV-1 : Virus T-lymphotrope humain de type 1
HLA : Human leukocyte antigen
HPM : Hépatomégalie
HIV : Human immunodeficiency virus
HLA : Human leukocyte antigen
HPN : Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Ht : Hématocrite

Inv : Inversion
IGF : Insulin-like growth factors
IL1 : Interleukine-1

LA: Leucémie aigue
LAL: Leucémie aigue lymphoblastique
LALDAC : Leucémie aigue lymphoblastique difficile à classer
LAM: Leucémie aigue myéloblastique
LAMDAC : Leucémie aigue myéloblastique difficile à classer
LCR : Liquide Céphalo- Rachidien
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LMNH-B : Lymphome malin non hodgkinien B

MGG : May-Grunwald-Giemsa
M-CSF : Macrophage colony-stimulating factor
MO : Moelle osseuse
MPO : Myeloperoxydase
MRC : Medical research council
MLL : Mixed lineage leukemia
ml : Millilitre.
mm3 : Millimètre cube

NASDA : Naphthol ASD acétate estérase
NS : Noir soudan

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.
ORL : Oto-rhino-laryngologie

Ph : Chromosome Philadelphie

PLQ: Plaquettes
PNN: Polynucléaire neutrophile
RPMI : Roswell Park Memorial Institute medium

SMD : Syndrome myelodysplasique
SMP : Syndrome myéloprolifératif
SPM : Splénomégalie
S.H : service d'Hématologie
S.H.B.S : Service d'Hémodiologie et banque de sang
S : Surface

t : Translocation
TCMH : Teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine
TPO : Thrombopoïétine
TE : Thrombocytémie essentielle
TGF : Transforming growth factor
TNF : Tumor necrosis factor
TdT : Terminal desoxynucleotidyl transferase

UMC : Les urgences médico-chirurgicales

VGM : Volume globulaire moyen
VN : Valeur normale.

Liste des figures

Figure 1 : Principales cellules cibles des facteurs de croissance hématopoïétique.....	8
Figure 2 :Principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës.....	10
Figure 3 : Hypertrophie gingivale chez une patiente atteinte d'une LAM5.....	12
Figure 4 : Splénomégalie chez une femme présentant une LAM4.....	12
Figure 5 : Aiguille à ponction médullaire (Illinois).....	14
Figure 6 : Description des cellules nucléées de la moelle.....	15
Figure 7: principe simplifié d'un cytomètre en flux.....	17
Figure 8 :Représentation schématique de la formation du chromosome Philadelphie.....	20
Figure 9 : Anomalies moléculaires des LAM de l'adulte.....	22
Figure 10 : Anomalies moléculaires des LAL de l'adulte.....	22
Figure 11 : Technique d'étalement d'un frottis de sang.....	42
Figure 12 : Cytomètre en flux type, FACSCalibur.....	48
Figure 13 : Evolution de l'incidence annuelle des LAM.....	52
Figure 14 : Variation du taux d'incidence des LAM en fonction de l'âge.....	53
Figure 15 : Evolution de l'incidence annuelle des LAL.....	54
Figure 16 : Variation du taux d'incidence des LAL en fonction de l'âge.....	54
Figure 17 : Répartition par année de diagnostic.....	56
Figure 18 : Répartition selon le type leucémie aigue.....	57
Figure 19 : Répartition des LA selon l'âge.....	58
Figure 20 : Répartition des LAM et LAL en fonction de l'âge.....	59
Figure 21 : Répartition selon le genre.....	60
Figure 22 : Répartition selon l'âge et le genre.....	61
Figure 23 : Répartition selon le genre et le type de leucémie aiguë.....	62
Figure 24 : Répartition selon le niveau socio-économique.....	63
Figure 25 : Répartition de la population selon la région de Tlemcen.....	65
Figure 26 : répartition des patients selon la région d'origine.....	67
Figure 27 : Répartition selon les antécédents personnels.....	68
Figure 28 : Circonstances de découverte.....	69
Figure 29 : Comorbidités et maladies associées.....	71
Figure 30 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	72

Figure 31 : Répartition des patients selon le taux de globules blancs.....	73
Figure 32 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes	74
Figure 33 : Répartition des patients selon le taux de blastes médullaire.....	77
Figure 34 : Signes de dysmyélopoïèse associés	78
Figure 35 : Résultats de la coloration au Noir soudan	79
Figure 36 : Répartition en fonction des résultats du myélogramme selon la lignée atteinte....	81
Figure 37 : Résultats de l'immunophénotypage selon le type de LA	84
Figure 38 : Répartition des LAL selon la classification EGIL.....	85
Figure 39 : Réalisation du caryotype dans notre population	86
Figure 40 : Répartition selon les facteurs pronostiques cytogénétiques	89
Figure 41 : Réalisation de la cytogénétique moléculaire FISH.....	90
Figure 42 : Concordance entre les résultats du myélogramme et l'immunophénotypage	101

Liste des tableaux

Tableau 1 : Données de l'hémogramme de leucémie aigüe.....	13
Tableau 2 : Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire.....	18
Tableau 3 : Classification génétique et pronostic des LAM selon les critères de l'ELN.....	19
Tableau 4 : Classification FAB des LAL.....	25
Tableau 5 : Classification FAB des LAM.....	26
Tableau 6 : Classification immunophénotypique des LAL-B selon EGIL.....	27
Tableau 7 : Classification immunophénotypique des LAL-T selon EGIL.....	27
Tableau 8 : Révision 2016 de la classification OMS des LAM.....	28
Tableau 9 : Révision 2016 de la classification OMS des LAL.....	30
Tableau 10 : Révision 2016 de la classification OMS des LA de lignée ambiguë.....	31
Tableau 11 : Valeur normales d'une FNS.....	41
Tableau 12 : Mise en culture en cytogénétique hématologique.....	50
Tableau 13 : Répartition par année de diagnostic.....	56
Tableau 14 : Répartition selon le genre.....	60
Tableau 15 : Répartition de la population selon la profession.....	64
Tableau 16 : Répartition des patients selon la région d'origine.....	66
Tableau 17 : L'atteinte osseuse en fonction du type de LA et de l'âge.....	70
Tableau 18 : Richesse médullaire lors du myélogramme.....	76
Tableau 19: Résultats de la coloration au Noir soudan.....	79
Tableau 20 : Les LA de novo et LA secondaire.....	80
Tableau 21 : Leucémies aiguës secondaires.....	80
Tableau 22 : Répartition selon la lignée atteinte.....	81
Tableau 23 : Répartition des LAM selon les caractéristiques cytologiques.....	82
Tableau 24 : Répartition des LAL selon caractéristiques cytologiques.....	83
Tableau 25 : Répartition des patients selon les anomalies du caryotype au cours des LAM...	87
Tableau 26 : Répartition des patients selon les anomalies du caryotype au cours des LAL....	88
Tableau 27 : Cytogénétique moléculaire FISH.....	90
Tableau 28 : Comparaison des différents sous types des LAM.....	98
Tableau 29 : Comparaison des différents sous types des LAL selon FAB.....	99
Tableau 30 : Comparaison des différents sous types des LAL selon EGIL.....	100

Tableau 31 : Résultats clinico-biologique du patient 1	103
Tableau 32 : Résultats clinico-biologique de la patiente 2.....	104

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Liste des abréviations	iii
Liste des figures	vi
Liste des tableaux	viii
Table des matières	x
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE.....	3
I. Définition	3
II. Historique	3
III. Epidémiologie	4
III . 1 Épidémiologie descriptive	4
III . 2 Épidémiologie analytique	5
a- Facteurs constitutionnels « génétiques »	5
b- Facteurs acquis	5
c- Facteurs environnementaux	5
IV. Rappel Physiologique sur L'hématopoïèse	7
V. Physiopathologie	9
V . 1 Mécanismes de leucémogénèse :.....	9
V . 2 Conséquences	9
VI. Diagnostic positive	10
VI . 1 Interrogatoire	10
VI . 2 Circonstances de découverte des leucémies aiguës	11
a- Insuffisance médullaire.....	11
b- Syndrome tumoral	11
c- Signes de gravité	12
VI . 3 Diagnostic biologique :	13
a- Hémogramme	13
b- Ponction médullaire et myélogramme	14
c- Biopsie ostéo-médullaire (BOM)	16
d- Colorations cytochimique et cytoenzymatique	16
e- Immunophénotypage	17

f- Cytogénétique	19
g- Biologie moléculaire	21
h- Examens complémentaires	23
VII. Diagnostic différentiel	23
VIII. Classifications	25
VIII . 1 Classification FAB 1976	25
a- LAL	25
b- LAM	26
VIII . 2 Classification EGIL 1988.....	27
VIII . 3 Classification OMS 2016	28
a- LAM	28
b- LAL	30
c- Leucémies aiguës de lignée ambiguë	31
IX. Facteurs pronostiques.....	32
X. Traitement	33
X . 1 LAM	33
a- Traitement des sujets jeunes	33
b- Traitement des sujets âgés	34
c- Traitement des rechutes	34
X . 2 LAL	35
a- Traitement de première ligne	35
b- Traitement de deuxième ligne	37
ETUDE PRATIQUE.....	37
I . Objectifs	38
II . Populations et méthodes	38
II . 1 Type, lieu et durée de l'étude	38
II . 2 Population de l'étude	38
II . 2 . 1 . Recrutement des patients	38
a- Critères d'inclusion	38
b- Critères d'exclusion	39
II . 2 . 2 . Considérations éthiques	39
II . 2 . 3 . Echantillonnage	39
II . 3 Recueil des données	39

II . 4 Méthodologie	40
II . 4 . 1 . Prélèvement	40
II . 4 . 2 . Hémogramme	40
II . 4 . 3 . Frottis du sang périphérique : FSP.....	41
II . 4 . 4 . Myélogramme	44
II . 4 . 5 . Coloration cytochimique au Noir Soudan B.....	46
II . 4 . 6 . Etude immunologique « Cytométrie en flux »	47
II . 4 . 7 . Etude Cytogénétique	48
II . 4 . 8 . Cytogénétique moléculaire FISH	50
II . 4 . 9 . Analyse statistique	51
III . Résultats	52
III . 1 Répartition de la population générale	52
III . 1 . 1 . Fréquence globale de la maladie	52
III . 1 . 2 . Incidence de la maladie	52
a- LAM	52
b- LAL	54
III . 1 . 3 . Fréquence des LA par rapport aux hémopathies malignes	55
III . 1 . 4 . Répartition annuelle des LA	56
III . 1 . 5 . Répartition de la population selon le type de LA	57
III . 2 Résultats socio épidémiologiques	58
III . 2 . 1 . Répartition selon l'âge.....	58
III . 2 . 2 . Répartition selon le genre	60
III . 2 . 3 . Répartition selon l'âge et le genre	61
III . 2 . 4 . Répartition selon le genre et le type de LA	62
III . 2 . 5 . Répartition selon le niveau socio-économique.....	63
III . 2 . 6 . Répartition selon la profession	64
III . 2 . 7 . Répartition de la population par région	65
III . 2 . 8 . Répartition de la population selon les antécédents	68
III . 3 Résultats cliniques	69
III . 3 . 1 . Circonstances de découverte	69
III . 3 . 2 . Comorbidités et pathologies associées	71
III . 4 Résultats biologiques	72
III . 4 . 1 . Hémogramme	72

a- Hémoglobine	72
b- Globules blancs	73
c- Plaquettes	74
d- FSP	75
III . 4 . 2 . Myélogramme	76
a- Richesse du myélogramme	76
b- Taux de blastes médullaires	77
c- Etude qualitative	78
d- Coloration au Noir Soudan	79
III . 4 . 3 . Répartition des LA selon les caractéristiques cytologiques	80
a- Les LA de novo et LA secondaires	80
b- Répartition des leucémies aiguës.....	81
c- LAM	82
d- LAL.....	83
III . 4 . 4 . Etude immunologique	84
a- Fréquence de réalisation de l'immunophénotypage	84
b- Répartition des LAL selon les caractéristiques immunologiques.....	85
III . 4 . 5 . Etude génétique	86
IV . Discussion	92
IV . 1 Résultats épidémiologiques	92
IV . 2 Résultats cliniques : Circonstances de découverte	94
IV . 3 Résultats biologiques	95
CONCLUSION	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109
ANNEXES	123

INTRODUCTION

INTRODUCTION

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

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

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

- ✓ Les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)
- ✓ Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (2)

Les leucémies aiguës constituent une urgence à la fois diagnostique et thérapeutique, elles nécessitent d'effectuer, en parallèle et très rapidement, la recherche et la prise en charge de complications ainsi que l'identification de la maladie en vue d'adapter le traitement au patient et au type de leucémie. Ce sont des maladies qui peuvent rapidement engager le pronostic vital.(7)

Elles représentent 10 à 15 % des hémopathies malignes, ce sont des affections rares qui en dehors de quelques formes sont souvent de pronostic péjoratif.(5)

Un taux d'incidence standardisé à la population mondiale inférieur à 6 cas pour 100 000 habitants/an.(6)

Leur classification tient compte de plusieurs aspects :

Aspect cytologique : classification FAB, immunophénotypique : classification EGIL, et enfin la classification proposée par l'OMS qui intègre des données cliniques, génétiques et moléculaires aux données morphologiques et immunophénotypiques, dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.(4)

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

Dans notre pays et surtout notre région, très peu de travaux ont été consacrés à ce groupe de pathologies graves chez l'adulte jusqu'à aujourd'hui. Il nous a paru alors important de mener une étude dans le but de :

- Préciser l'incidence et la fréquence actuelle de LA dans notre région.
- Evaluer la prise en charge diagnostic ; immunologique et génétique au cours de ces dernières années et de la comparer avec les autres régions.
- Attirer l'attention des autorités sur la nécessité de la disponibilité de ces outils diagnostiques voir même pronostiques.

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Définition :

Les leucémies aiguës de l'adulte représentent un groupe d'hémopathies malignes issues de la transformation oncogénique des progéniteurs hématopoïétiques, il s'agit d'un ensemble d'entités très hétérogène, marqué au premier plan par l'insuffisance médullaire plus rarement par un syndrome tumoral.

Par définition, une LA correspond à un envahissement de la moelle osseuse par des cellules tumorales (blastes) supérieur à 20%. (8)

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

- Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) : les cellules blastiques sont: myéloblastes, monoblastes, érythroblastes ou mégacaryoblastes.
- Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) : les cellules blastiques sont des lymphoblastes, il est admis de considérer comme des LAL de l'adulte celles qui surviennent au-delà de 35 ans(10 ,9).

II. Historique :

La première description précise dans la littérature médicale d'une leucémie a été publiée par l'anatomiste français *Alfred Armand-Louis Marie Velpeau* en 1827. (11)

En 1845, le pathologiste *Jh Bennet* a utilisé le terme " leucocythemia " pour décrire deux cas associant adénopathies, splénomégalie et présence de « pus » dans le sang.(12)

En 1856, Rudolf Virchow est le premier à utiliser le terme « leucémie » (en grec : «sang blanc »), et conclut finalement que la maladie était plutôt dûe à un excès de production de globules blancs, en distinguant des formes spléniques et des formes lymphatiques.(13, 14)

En 1889, *Wilhelm Epstein* introduit le terme " leucémie aiguë " pour différencier les cas d'évolution rapide et mortelle des leucémies chroniques plus indolentes.(15)

En 1898, *Ehrlich* et *Lazarus* ont distingué les « leucémies myélogène » des « leucémies lymphatiques » et, à l'intérieur de ce dernier groupe, les formes aiguës des formes chroniques.

En 1900, *Otto Naegeli* a identifié les « myéloblastes » précurseurs des myélocytes qu'il a distingué des « lymphocytes » et a décrit la « leucémie myéloblastique ».(16)

En 1916, *Giovanni Di Guglielmo* a proposé une classification des LA.

Ces travaux ont conduit à la publication en 1976 de la classification FAB qui a été proposée par le groupe franco-américano britannique et modifiée en 1982 ,basée sur des caractéristiques morphologiques et cytochimiques .(17)

Publication de la classification EGIL (Bene et al 1995 & Hayhoe FG 1988) ; qui est une classification immunologique basée sur l'immunophénotypage.

En 2001 l'OMS a proposé une classification qui incorpore des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications (FAB) et (EGIL) à laquelle elle a ajouté des modifications en 2008. (18)

En 2016, une révision de la classification OMS 2008 a été publiée ,elle intègre principalement les informations récentes concernant les nouvelles données moléculaires et génomiques qui sont apparues depuis 2008 .(19).

III. Epidémiologie :

Selon la définition donnée par le groupe européen RARECare ,les leucémies aiguës sont des cancers rares représentant entre 10 et 15 % des hémopathies malignes, et 1 % de l'ensemble des cancers .(5)

Les LA sont le 18e cancer le plus fréquent chez l'homme et le 17e chez la femme.(20)

III . 1 Épidémiologie descriptive :

La LAM est une pathologie tous 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.(3, 21)

Selon les données du réseau FRANCIM, les LAM, tous types confondus, ont un taux d'incidence brute de 4,7/100 000 h/an (5, 22)

L'incidence des LAM augmente avec l'âge, avec une médiane de survenue au diagnostic autour de 68 ans. (21)

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.(23)

Les formes de l'adulte représentent un tiers des cas. Ainsi, la LAL est considérée comme maladie orpheline chez l'adulte.(21)

Selon la revue algérienne d'hématologie, les leucémies aiguës 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.(24)

III . 2 Épidémiologie analytique :

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

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.(29)

- 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".(30)

c- Facteurs environnementaux :

- Médicaments cytotoxiques (chimiothérapie) :
 - Agents alkylants antinéoplasique Chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan...
 - Inhibiteurs de topoisomérase II (Etoposide (VP-16), Cisplatine, Anthracyclines...)(31)
- Agents physiques : L'exposition à des radiations ionisantes (accidentelle ou lors de radiothérapie),Radon, Radiations non ionisantes (champs électromagnétiques).(32)

➤ 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 . (33)

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 1. (34, 35)

➤ 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. (36)

➤ Tabagisme :

Environ 20 % des cas de LAM sont liés à la fumée du tabac, possiblement à cause du benzène que contient le tabac. (37)

IV. Rappel Physiologique sur L'hématopoïèse :

L'hématopoïèse peut être définie comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.(38)

Elle se fait principalement au niveau de la moelle osseuse, le thymus, et accessoirement au niveau des organes lymphoïdes secondaires.

L'hématopoïèse comprend l'érythropoïèse, la lymphocytopoïèse, la granulocytopoïèse, la monocytopoïèse et la trombocytopoïèse. Leurs mécanismes produisent les différentes lignées de cellules sanguines: érythrocytes, leucocytes (lymphocytes, granulocytes et monocytes) et plaquettes.(39)

Ce système cellulaire est un système hiérarchisé composé de trois compartiments : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs et les cellules en cours de maturation terminale.

L'hématopoïèse doit être contrôlée afin de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré des variations de consommation importantes liées à des circonstances physiologiques (infections, hémorragies...).(40, 41)

La régulation de l'hématopoïèse est complexe, elle dépend essentiellement de facteurs de croissance appartenant à la superfamille des cytokines qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse, et de l'existence d'un micro-environnement médullaire (matrice extracellulaire et cellules stromales : fibroblastes, cellules endothéliales, adipocytes).(42)

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

➤ **Facteurs de régulation positive :**

✓ **Les facteurs de croissance hématopoïétiques « FCH » :**

- CSF : GM-CSF, G-CSF, M-CSF, TPO et l'EPO
- Interleukines : IL1, IL6, IL3...

✓ **Les facteurs nucléaires :** RUNX1 (AML1) GATA-1, GATA-2, LMO2 et SCL/TAL-1.

✓ **Les facteurs de croissance non hématopoïétiques.**

- Les hormones : IGF, les vitamines : B12, B9, les oligoéléments : fer, cuivre.

✓ **Le microenvironnement médullaire :** tissu de soutien et de nutrition des cellules hématopoïétiques. Il comporte :

- Cellules (fibroblaste, adipocytes, cellules endothéliales..) sources de FCH divers.
- Matrice extracellulaire composée de diverses protéines et des molécules d'adhésion qui jouent un rôle dans la mise en contact des cellules hématopoïétiques avec les facteurs de croissance.(43)

➤ **Facteurs de régulation négative** : $INF\alpha$, TGF, TNF.(44)

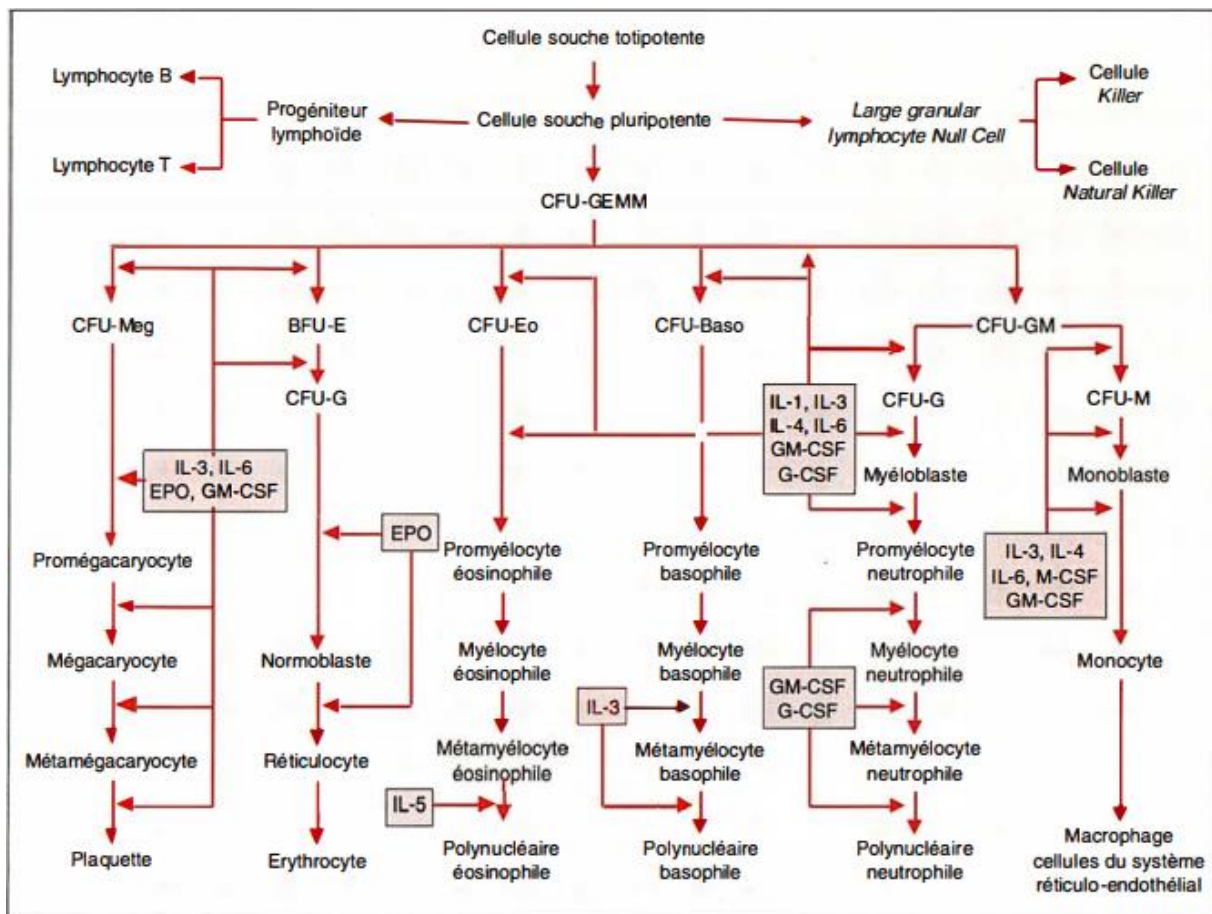


Figure 1 : Principales cellules cibles des facteurs de croissance hématopoïétique.(45)

V. Physiopathologie :

La LA est due à un blocage de la maturation des cellules hématopoïétiques d'où une accumulation de ses précurseurs.(17, 46)

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

V . 1 Mécanismes de leucémogénèse :

La leucémogénèse est un ensemble de mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique, Ce mécanisme est de type " multi-étapes " avec succession d'événements géniques type oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur aboutissant à un phénotype leucémique.(47, 48)

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.(49)

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 .(50)

V . 2 Conséquences :

Sur la cellule :

La transformation leucémique d'une CSH entraîne une capacité de croissance exagérée et illimitée, ainsi une insensibilité aux inhibiteurs physiologiques de la croissance.(47)

Sur l'hématopoïèse :

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

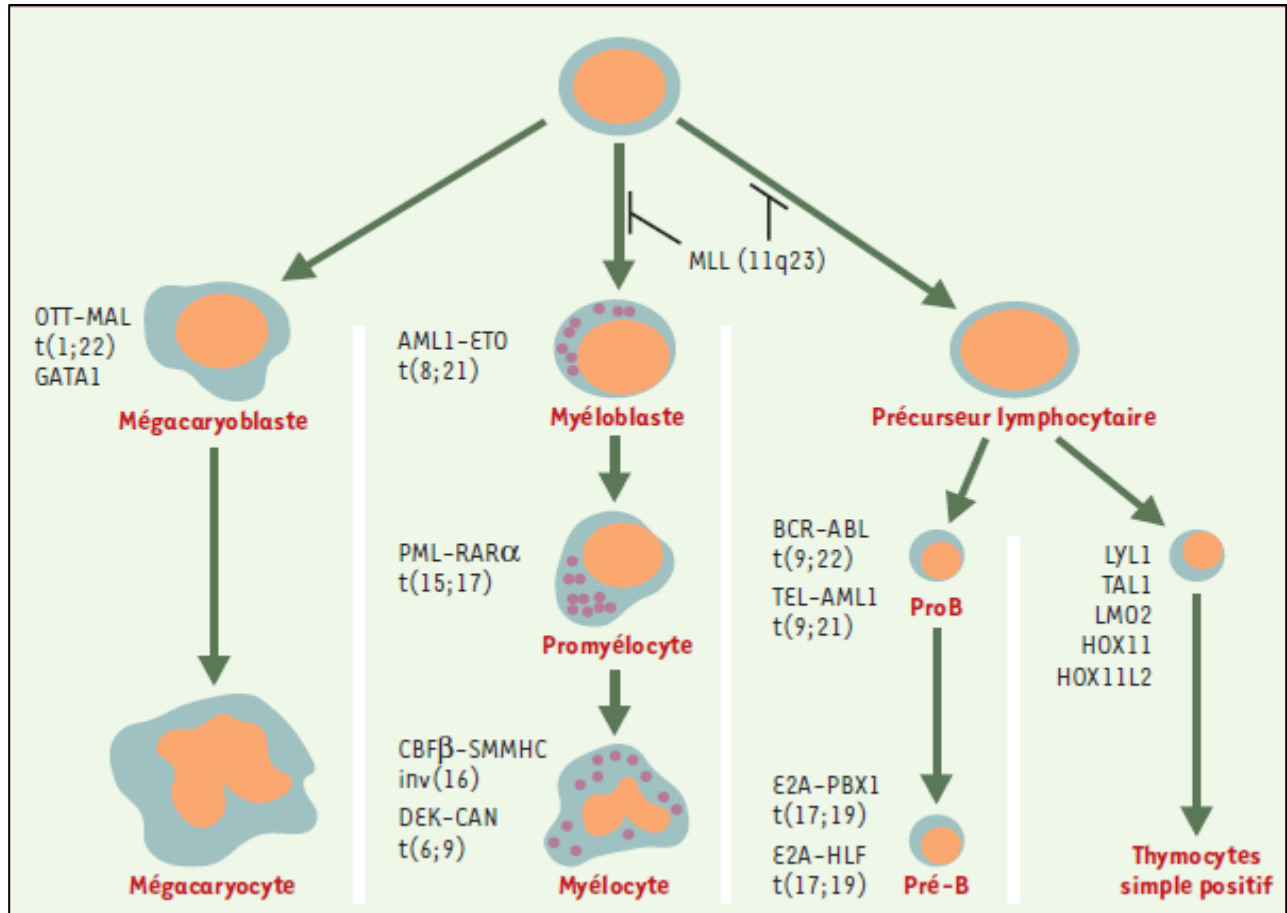


Figure 2 :Principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës.(51)

VI. Diagnostic positive :

VI. 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'héogrammes antérieurs
- La notion d'exposition à des toxiques ou à des rayonnements ionisants (maladie professionnelle).(52)

VI. 2 Circonstances de découverte des leucémies aiguës :

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).(21)

a- Insuffisance médullaire

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

- ✓ Un syndrome anémique : asthénie, pâleur, dyspnée, tachycardie.
- ✓ Un syndrome infectieux : fièvre isolée ou associée à un point d'appel clinique (pneumopathie, angine, infection des tissus mous).
- ✓ Un syndrome hémorragique : hémorragies cutanées (pétéchies, hématomes), muqueuses (gingivorragies, épistaxis) spontanées le plus souvent. La présence de grands hématomes, de saignements prolongés aux points de ponction ou d'hémorragie viscérale doit faire évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) qui est une urgence thérapeutique.(21, 53)

b- Syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral peut se manifester par :

- ✓ Une hypertrophie des organes hématopoïétiques : adénopathies (rares dans les LAM), hépatomégalie et splénomégalie.(Figure 4).(54)
- ✓ Une hypertrophie gingivale : très évocatrice de LAM4 ou LAM5. (Figure 3)(54)
- ✓ Des lésions cutanées.
- ✓ Une tumeur localisée.
- ✓ Douleurs osseuses et articulaires : Plus fréquentes dans les LAL que dans les LAM.
- ✓ Atteinte neurologique : plus fréquente dans les LAL que dans les LAM (55, 56)



Figure 3 : Hypertrophie gingivale chez une patiente atteinte d'une LAM5



Figure 4 : Splénomégalie chez une femme présentant une LAM4.

c- 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.(21)

VI. 3 Diagnostic biologique :

a- Hémogramme :

Tableau 1 : Données de l'hémogramme de leucémie aigüe.(17, 55)

	FNS	FSP
LAM	<ul style="list-style-type: none"> - Anémie : quasi – constante modérée à très sévère (hémoglobine = 13 à 5 g/dL) arégénérative (réticulocytes bas), normochrome normocytaire. -Leucopénie franche (< 1G/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). 	<p>Dans 60% des cas : pas d'anomalies morphologiques des GR.</p> <p>Sinon : diverses anomalies reflétant la dysérythropoïèse : poïkilocytose, hématies ponctuées, double population d'hématies, présence d'érythroblastes circulants.</p> <p>Blastes : Nombre variable (parfois presque 100%); un nombre > 20% évoque d'emblée d'une LA</p>
LAL	<ul style="list-style-type: none"> Anémie, parfois profonde (Hb parfois < 7 g/dL) normochrome, normocytaire, arégénérative (réticulocytes bas). -Leucocytes : Tout peut s'observer, de la cytopénie franche (< 1G/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 hyperéosinophilie est possible au diagnostic d'une LAL. - Thrombopénie dans la majorité des cas, pouvant être majeure (< 10 G/L) 	<ul style="list-style-type: none"> -Il n'y a pas de dysmyélopoïèse (neutrophiles, hématies, plaquettes) dans les LAL au diagnostic. Une érythromyélocytose avec blastose modérée (15 – 30%) est classiquement décrite pour le lymphome de Burkitt disséminé, correspondant à l'ancienne LAL3-FAB.

b- Ponction médullaire et myélogramme :

➤ Ponction médullaire :

Les résultats de l'hémogramme imposent la réalisation d'une ponction médullaire.

La ponction de moelle osseuse est un geste médical consistant à prélever de la moelle osseuse au niveau sternal ou iliaque et ne pouvant être réalisé que par un médecin ou un pharmacien-biologiste. (57-59)

Ce prélèvement permet la réalisation de différentes analyses sur la moelle osseuse comme :

- Un myélogramme, un examen cytochimique, un immunophénotypage des blastes qui permettent le diagnostic positif de la LA et sa classification FAB .
- Un caryotype et un examen de biologie moléculaire qui apportent des données pronostiques.

C'est une technique de choix pour évaluer la cellularité globale de la moelle osseuse, elle permet l'étude morphologique des cellules médullaires sur étalements, après une coloration classique de type MGG ou Wright. (58, 59)

L'aspiration est effectuée à l'aide d'une aiguille Sternal de l'Illinois (Figure5) .(58)



Figure 5 : Aiguille à ponction médullaire (Illinois).

➤ Myélogramme :

Le myélogramme est l'examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et de typer la leucémie.

Habituellement richement cellulaire, infiltré par des blastes $\geq 20\%$, le taux médullaire de blastes peut varier de 20 à 90 voire 100%.

Dans 10 % des cas, la moelle est hypocellulaire (liée à une discrète myélofibrose).

Mégacaryocytes : en général absents ou très rares, en rapport avec de la thrombopénie, s'ils sont présents : rechercher une éventuelle dysmégacaryopoïèse.(58)

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

- ❖ LA L : blastes de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant.
- ❖ LA M: blastes contenant souvent quelques granulations et parfois un ou plusieurs Bâtonnets rouges (azurophiles) appelés « corps d'Auer ».(55)

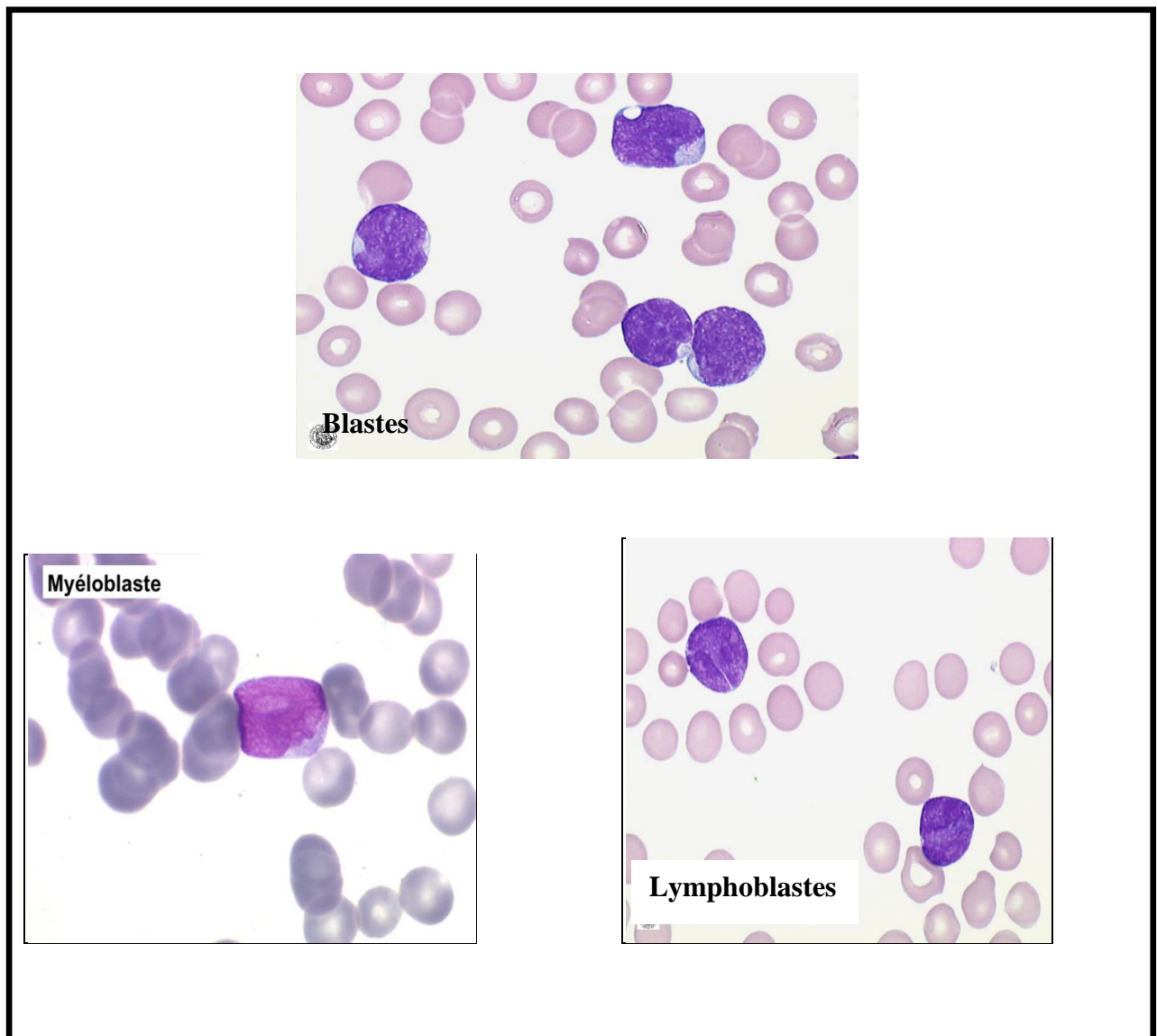


Figure 6 : Description des cellules nucléées de la moelle

c- Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Il s'agit d'un prélèvement d'un petit fragment de tissu osseux et de moelle osseuse à l'aide d'un trocart (aiguille creuse).

Cette technique est rarement indiquée, nécessaire qu'en cas de fibrose médullaire où l'os est trop dur et la moelle inaspirable.(11)

d- Colorations cytochimique et cytoenzymatique :

Ces réactions consistent en la mise en évidence d'une substance chimique ou d'une enzyme à l'intérieur des cellules blastiques afin de différencier l'origine myéloïde de lymphoïde, ainsi que l'origine granulocytaire de monocytaire. (55)

➤ Coloration cytochimique au Noir Soudan :

Cette réaction est basée sur la propriété des graisses d'être des solvants de certains colorants, le Noir soudan B a une forte affinité pour les lipides et donne une coloration intense.

Cette réaction est généralement positive dans la lignée granuleuse et négative dans la lignée lymphoïde.(60, 61)

➤ Coloration cytoenzymatique de la Myéloperoxydase- MPO :

La MPO est mise en évidence dans les granulations azurophiles des granuleux et des monocytes.

En présence de peroxydase, la benzidine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène et donne un composé coloré en bleu vert

Cette réaction est négative dans les LAL et positive dans les LAM avec un Seuil de positivité $\geq 3\%$.(62)

➤ Coloration Cytoenzymatique aux Estérases non spécifiques NASDA :

L'estérase non spécifique hydrolyse le Naphtol-ASD-Acétate «NASDA », ce qui produit de fins précipités bleus.

Cette réaction très faible ou absente dans les myéloblastes ,positivité franche dans les monoblastes.(55)

e- Immunophénotypage :

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

Cette technique pléomorphe repose sur la caractérisation individuelle, quantitative et qualitative de particules en suspension dans un liquide.(63)

Elle consiste à analyser les signaux optiques ou physiques émis par une particule coupant le faisceau lumineux d'un laser ou d'une lampe à arc.(64, 65)

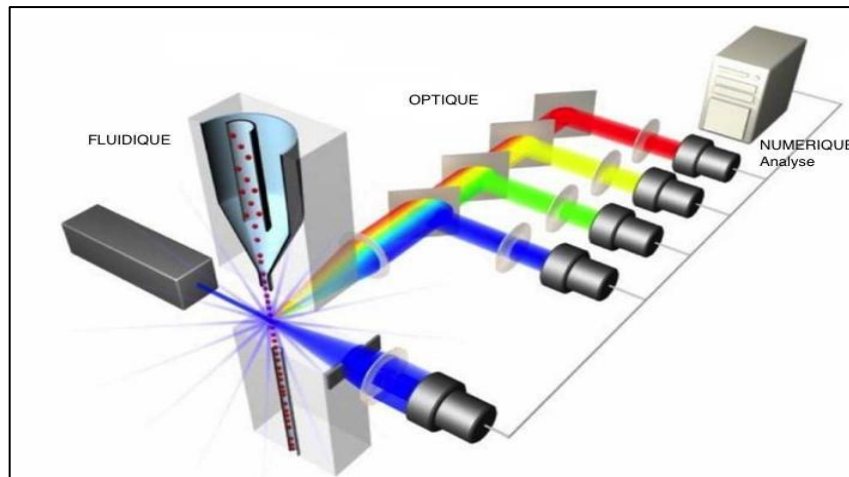


Figure 7: principe simplifié d'un cytomètre en flux.(66)

L immunophénotypage par cytométrie de flux permet de déterminer les marqueurs de différenciation membranaires ou intracytoplasmiques des différents éléments de la moelle ou du sang afin d'établir le bon diagnostic et pronostic et ainsi de définir la lignée des cellules leucémiques.(67)

Ces différents marqueurs sont aussi appelés CD correspondent à des molécules ayant une fonction cellulaire, chaque type cellulaire correspond un panel de CD.

La CMF permet de déterminer avec certitude la classification de LAL, distinguer les sous- type (LAL B et T), ainsi que le stade de maturation.(68)

Elle permet également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes.

D'une manière générale il est recommandé d'obtenir une positivité pour au moins deux marqueurs dans une lignée, associée à la négativité des marqueurs des autres lignées.(69)

Les objectifs de l'immunophénotypage des LA sont :

- Confirmer la lignée hématopoïétique en cause.
- Identifier le stade de maturation des blastes.
- Caractériser des marqueurs pronostiques ou des cibles thérapeutiques.
- détecter le profil antigénique aberrant des blastes pouvant se révéler utile pour suivre la maladie résiduelle.(70, 71)

Tableau 2 : Marqueurs définissant l'appartenance à une lignée cellulaire.(72, 73)

Lignée	Marqueurs
Lignée myéloïde	MPO ; CD33 et CD13, CD117, CD15, CD65
Lignée lymphoïde B	CD19, CD20, CD79a cytoplasmique et CD22
Lignée lymphoïde T	CD3 cytoplasmique et TCR à la superficie (récepteur cellules T)
Marqueurs mégacaryocytaires	CD61, CD41 (CD42b)
Marqueurs monocytaires	CD14,CD11b, CD64, CD36
Marqueurs précurseurs hématopoïétiques	CD34, HLA-DR, TdT, CD45 (faible)

f- Cytogénétique :

Les techniques cytogénétiques conventionnelles et moléculaires (FISH) sont maintenant intégrées dans le panel d’analyses indispensables au diagnostic de leucémie aiguë. (74)

Cet examen a pour but de rechercher d’éventuelles anomalies chromosomiques qui contribuent à définir le type de leucémie et présentent aussi l’intérêt d’être des facteurs pronostiques indépendants, essentiels pour les choix thérapeutiques. (75)

Les 2 classifications génétiques les plus utilisées actuellement chez l’adulte sont celle de l’ELN qui prend en compte les données de la biologie moléculaire dans les caryotypes normaux et celle du MRC révisée en 2010.(76)

Les anomalies sont classées en 3 catégories : pronostic favorable, pronostic intermédiaire et pronostic défavorable.

❖ **Anomalies cytogénétiques des LAM :**

Un caryotype anormal est observé chez près de 45 % des patients présentant une LAM au diagnostic. (75)

Tableau 3 : Classification génétique et pronostic des LAM selon les critères de l’ELN(77)

Groupe génétique	Caractéristiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Caryotype normal et mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i> Caryotype normal et mutation <i>CEBPA</i>
Intermédiaire I	Caryotype normal et mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i> Caryotype normal et absence de mutation <i>NPM1</i> et mutation <i>FLT3-ITD</i> Caryotype normal et absence de mutation <i>NPM1</i> et absence de mutation <i>FLT3-ITD</i>
Intermédiaire II	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL-MLLT3</i> Toutes les autres anomalies non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable	inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21q26); <i>RPNI-MECOM (EVII)</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214 (CAN)</i> t(v;11)(v;q23)/ <i>MLL</i> réarrangé sauf t(9;11)(p22;q23) -5, del(5q); -7; anomalie 17p Caryotype complexe (≥ 3 anomalies)

❖ **Anomalies cytogénétiques des LAL:**

Dans les LAL de l'adulte, on retrouve environ 40 à 50 % d'anomalies de structure et 20% d'anomalies de nombre. Un caryotype complexe est présent dans 5 % des LAL de l'adulte et associé, comme dans les LAM, à un pronostic défavorable.(68, 78)

1-Anomalies de nombre :

- Les formes hyperdiploïdes, à plus de 50 chromosomes, associées à un pronostic favorable.

- Les formes hypodiploïdes à 41 à 45 chromosomes sont rares. Un nombre de chromosomes inférieur à 44 est associé à un pronostic défavorable.(10)

2-Anomalies de structure :

• LAL *Ph*⁺ :

La t(9;22)(q34;q11) entraîne la formation d'un chromosome hybride dénommé chromosome Philadelphie qui correspond à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 qui juxtapose les gènes ABL et BCR, et crée un gène de fusion. Celui-ci est à l'origine de la formation d'une oncoprotéine chimérique BCR-ABL.(79, 80) (Figure 8).

Il s'agit de l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les LAL de l'adulte (30%), elle est le plus souvent associée à une importante hyperleucocytose au diagnostic.(81, 82)

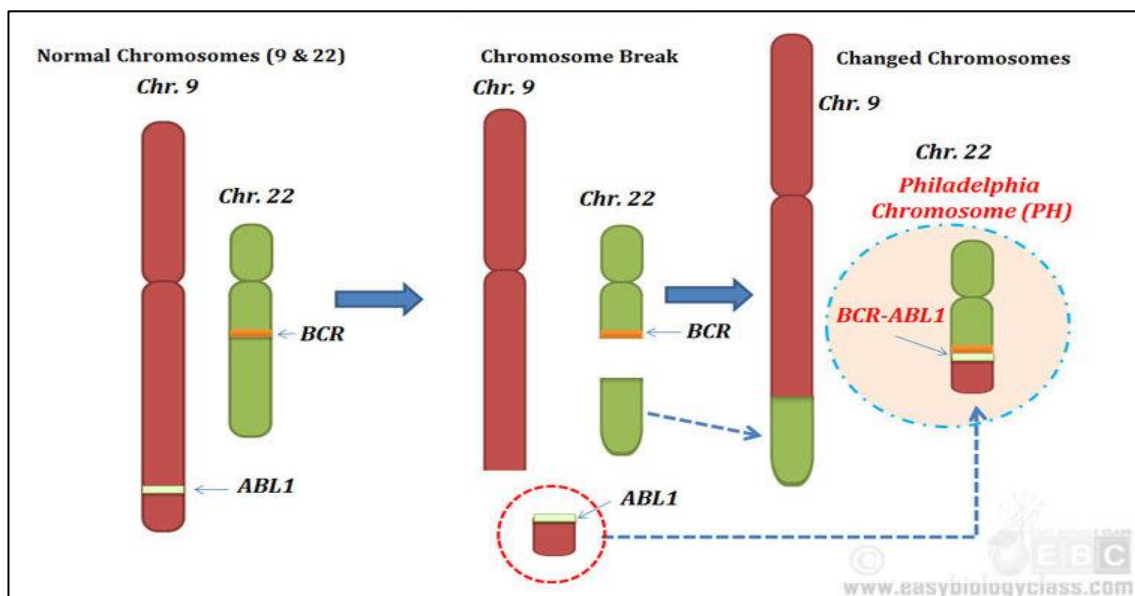


Figure 8 :Représentation schématique de la formation du chromosome Philadelphie.(83)

- Anomalies impliquant l'oncogène « mixed lineage leukemia » :

Les anomalies de 11q23 impliquant l'oncogène MLL concernent 7 à 15 % des LAL de l'adulte et sont associées à un pronostic péjoratif. La translocation la plus fréquente est la t(4;11)(q21;q23), présente dans 3 à 8 % des LAL de l'adulte .(10)

g- Biologie moléculaire :

Si la cytogénétique conventionnelle constitue la base de la stratification pronostique des LA, les techniques de biologie moléculaire viennent dans ce contexte, se placer comme un complément indispensable dans la prise en charge diagnostique et ainsi occupe une place de choix dans le suivi thérapeutique.(82)

Il s'agit de rechercher des mutations géniques ou les translocations moléculaires ciblées dans la population blastique.

Il est important de connaître le sous-type de LA, car les anomalies recherchées diffèrent dans les formes lymphoblastiques et myéloïdes.(64, 84)

La présence de certaines anomalies génétiques est étroitement associée au pronostic de la maladie. Ainsi, une fusion *BCR-ABL 1*, un réarrangement de *MLL* ou encore les délétions du gène *IKZF1* (85) constituent des facteurs de mauvais pronostic dans les LAL .(86, 87)

À l'identification d'une fusion *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1* ou *CBFB-MYH11* dans les LAM, s'associe à un pronostic globalement favorable.(77, 88)

Les recommandations actuelles imposent de rechercher un certain nombre de mutations selon le type de LA par exemple *FLT3-ITD*, *NPM1* et *CEBPA* pour les LAM .(89)

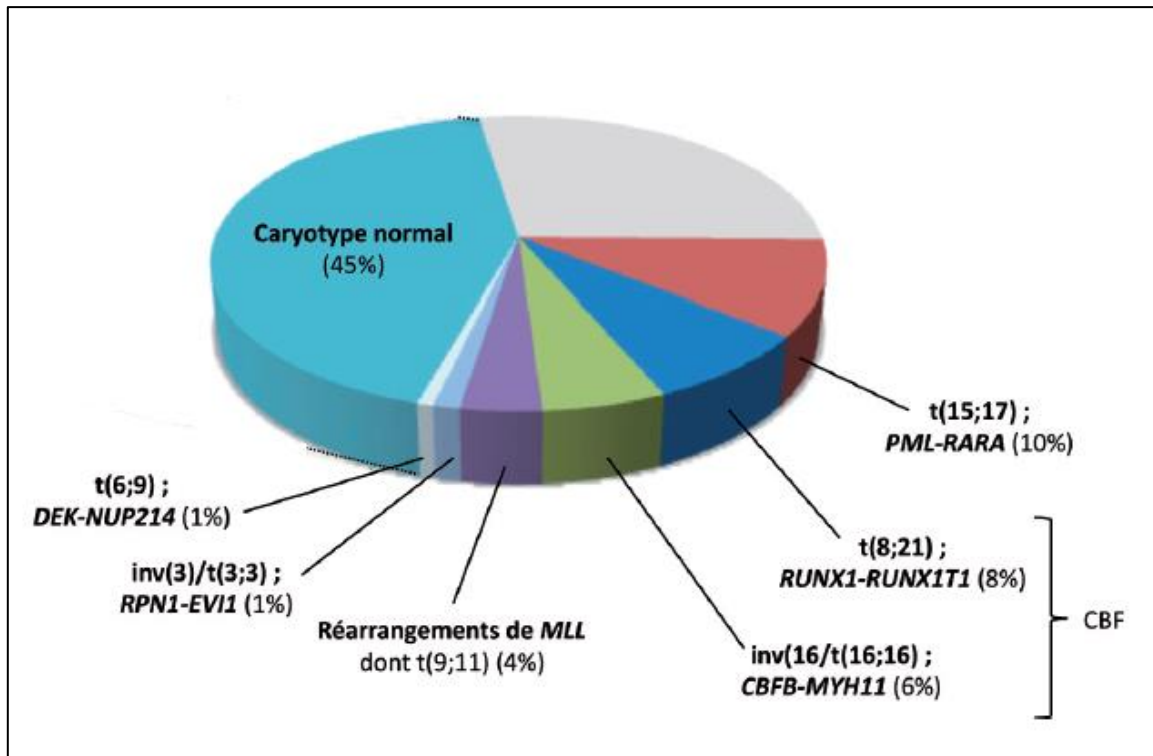


Figure 9 : Anomalies moléculaires des LAM de l'adulte.(82)

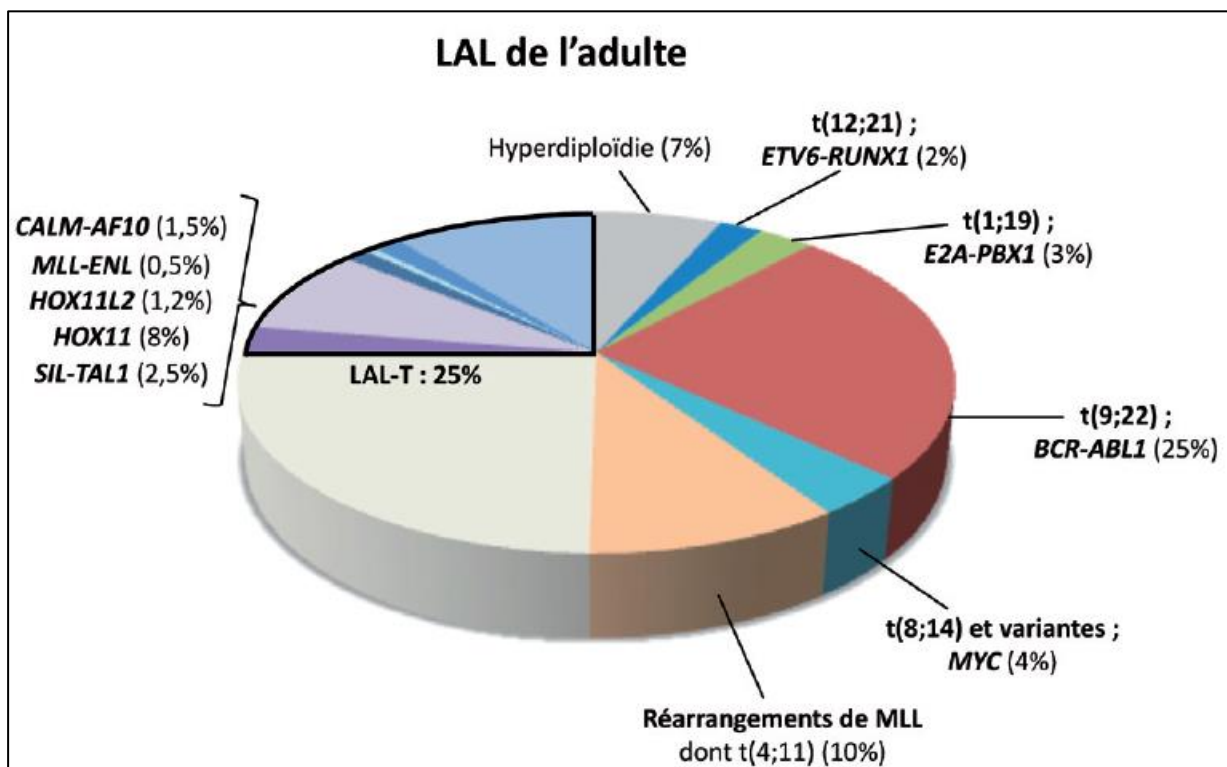


Figure 10 : Anomalies moléculaires des LAL de l'adulte.(82)

h- Examens complémentaires :

En plus des examens cités précédemment pour porter le diagnostic, il convient de réaliser le bilan préthérapeutique suivant :

❖ Bilan biologique : Il s'agit de :

- Bilan prétransfusionnel : phénotype érythrocytaire étendu avec 2 déterminations, recherche d'agglutinines irrégulières .
- Recherche de coagulation intravasculaire disséminée : TP, TCA, fibrinogène..
- Recherche de syndrome de lyse tumorale : ionogramme sanguin (K+), urée, créatinine, calcium, phosphore, magnésium, LDH, uricémie.
- Evaluation de l'atteinte hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale et conjuguée .
- Evaluation de l'état nutritionnel : électrophorèse des protides sériques, albuminémie, pré-albumine .
- Sérologies VIH, VHB.
- Typage HLA du patient et de sa fratrie si une allogreffe de moelle est envisagée.
- Analyse du LCR après réalisation d'une ponction lombaire à la recherche d'une atteinte neuroméningée.(53, 55)

❖ Autres bilans :

- Bilan de la fonction cardiaque.
- Radiographie du thorax .(21)

VII. Diagnostic différentiel :

Lorsque le tableau associe au premier plan adénopathies, splénomégalie, asthénie, fièvre associées ou non à des anomalies de la formule sanguine, il faut distinguer les infections virales type mononucléose infectieuse (virus d'Epstein-Barr) ou cytomégalovirose d'une LAL et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale.

En cas d'hépatosplénomégalie et d'hyperleucocytose, les données de l'hémogramme permettent d'éliminer les SMP et SLP chroniques. Lorsque ce syndrome tumoral est isolé, il ne doit pas être confondu avec une pathologie métabolique (maladie de Gaucher).(90, 91)

Les LA à tableau pancytopénique doivent être différenciées des aplasies médullaires.(92)

Enfin, certains lymphomes malins, en particulier lymphoblastiques ou de type Burkitt avec atteinte médullaire, peuvent être impossibles à distinguer de leurs équivalents leucémiques. Ceci n'est pas gênant étant donné l'absence de réelles différences thérapeutiques en pratique. (92, 93)

VIII. Classifications :

Une fois le diagnostic de leucémie aiguë posé, la seconde étape consiste à les classer car le traitement par la chimiothérapie diffère entre une LAM et une LAL.

Les leucémies aiguës sont principalement classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de la maturation des blastes, en se basant sur :

- Leur morphologie
- Leurs marqueurs de surface
- Les anomalies chromosomiques

VIII . 1 Classification FAB 1976:

C'est une classification réalisée par un groupe de chercheurs Français, Américains , et Britanniques en 1976 et réactualisée en 1988 ,elle repose sur des critères morphologiques et cytochimiques.(17, 55)

a- LAL :

La classification morphologique du groupe FAB (French-American- British) distingue trois types de LAL (L1, L2 et L3) en fonction de la taille des cellules, du cytoplasme, des nucléoles, de la basophilie du cytoplasme et de la présence de vacuole (Tableau 6).(55, 94)

Tableau 4 : Classification FAB des LAL.

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

b- LAM :

Tableau 5 : Classification FAB des LAM.(17)

Classe	Description
LAM 0	LAM avec différenciation minime. (2% des LAM) Blastes > 90% dans la MO; il s'agit de myéloblastes sans granulations ni corps d'Auer ni positivité pour la MPO; l'immunophénotype est nécessaire.
LAM 1	LAM sans maturation. (20% des LAM) Blastes > 90% dans la MO ; myéloblastes avec quelques granulations azurophiles ,un corps d'Auer, ou les 2; la cytochimie de la MPO est + dans $\geq 3\%$ des blastes.
LAM2	LAM avec maturation. (30% des LAM) Blastes : 20 – 90% dans la MO ; les myéloblastes ont parfois un corps d'Auer volumineux, avec persistance de la maturation granulocytaire (rechercher les signes éventuels de dysplasie, ou un excès de granulocytes basophiles). MPO très +.
LAM3	LA dite à promyélocytes. (10% des LAM) Les blastes (20 – 100%) sont souvent hypergranuleux et quelques-uns contiennent des corps d'Auer très nombreux (fagots); MPO très +. Il existe une forme classique, plutôt leucopénique, et une forme "variante" ou LAM3v, souvent hyperleucocytaire, dont les blastes sont pauvres ou dépourvus de granulations.
LAM4	Leucémie myélomonocytaire aiguë. (15% des LAM) Ressemble à une LAM2, mais avec monocytose sanguine > 5 G/L ou monocytose médullaire > 20% (ou lysozyme sérique ou urinaire > 3N Le variant LAM4eo est caractérisée par la présence dans la MO (mais pas dans le sang) d'un excès d'éosinophiles dysplasiques.
LAM5	LA monoblastique. (15% des LAM) Cellules monocytaires > 80% dans la moelle. Selon que les blastes sont peu différenciés (monoblastes) ou plutôt différenciés (promonocytes / monocytes) on définit les LAM5 peu différenciées (LAM5a) ou différenciées (LAM5b). La MPO est négative ou finement positive, et les estérases NASDA sont + et inhibées par le NaF.
LAM6	Erythroleucémie. (5% des LAM) N'existe plus dans la classification OMS 2016. Elle correspondait aux cas ayant > 50% d'érythroblastes dans la MO et > 20% de myéloblastes au sein de la granulo monopoïèse (seule persiste dans l'OMS 2016 la leucémie érythroïde pure).
LAM7	LA mégacaryocytaire. (2% des LAM) Blastes > 20% dans la MO, dont au moins la moitié sont des mégacaryoblastes. La BOM et l'immunophénotype sont utiles pour conforter le diagnostic.

VIII . 2 Classification EGIL 1988:

Cette classification est basée sur l'immunophénotypage par cytométrie en flux des cellules blastiques .

- Elle confirme la classification FAB pour les LAM.
- Le seul moyen de diagnostic pour les LAM indifférenciées (LAM0 et LAM7).
- Intérêt majeur dans les LAL: distingue les LAL T et LAL B.
- Diagnostic de LA biphénotypiques et biclonales.

La classification EGIL reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T. (55, 95)

Tableau 6 : Classification immunophénotypique des LAL-B selon EGIL .(10)

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

Tableau 7 : Classification immunophénotypique des LAL-T selon EGIL.(10)

EGIL	Equivalent « physiologique»	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T-I	pro-T	CD3+ ,CD7+ , TdT + ,DR +	Aucun
T-II	pré-T		CD2+ CD5+/- sCD3- CD1a-
T-III	Cortical		CD2+ CD5+ CD4+ CD8+ CD1a+ sCD3-
T-IV	T mature		T-Iva : CD2+ CD5+ sCD3+ TCR α/β+ CD4+ ouCD8+ T-Ivb : CD5+ sCD3+ TCR γ/δ+ CD2- CD4- CD8-

VIII . 3 Classification OMS 2016:

La progression des connaissances et des technologies ainsi que l'accumulation de nouvelles données émanant des études cliniques et scientifiques ont rendu la révision de l'ancienne édition d'OMS 2008 nécessaire. (4, 96)

L'édition 2016 de la classification des tumeurs hématologiques est une révision de la classification OMS 2008 plutôt qu'une nouvelle classification, son but est d'intégrer les informations récentes concernant la clinique, le pronostic, la morphologie, l'immunophénotype et la génétique qui sont apparues depuis 2008 .A ce titre, nous devons la considérer comme une actualisation et non pas comme une nouvelle classification .(97)

a- LAM :

Tableau 8 : Révision 2016 de la classification OMS des LAM(97, 98)

1-LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

- **LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1**
- **LA promyélocytaire avec PML - RARA**
- **LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11**
- **LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)**
- **LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214**
- **LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM**
- **LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1**
- **LAM avec mutation NPM1**
- **LAM avec mutation bi allélique CEBPA**
- **Entités provisoires :**
 - **LAM avec BCR-ABL1**
 - **LAM avec mutation RUNX1**

2-LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

- Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif /dysplasique.
- Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique

3-Néoplasies myéloïdes post chimiothérapie

- Correspondent soit à une LAM-t soit à un SMD-t

4-LAM sans autre spécification par ailleurs (NOS)

- LA Myéloblastique avec différenciation minimale
- LA Myéloblastique sans maturation
- LA Myéloblastique avec maturation
- LA myélomonocytaire
- LA monoblastique / monocytaire
- LA érythroïde pure « l'érythroleucémie » (ancienne LAM6) disparaît en 2016.
- LA mégacaryoblastique
- LA Myéloblastique à composante basophile
- LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)

5-Sarcome granulocytaire

On classe ici uniquement les sarcomes myéloïdes de novo sans évidence de maladie médullaire.

6-Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle

- Réaction leucémoïde transitoire
- LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

b- LAL :

Tableau 9 : Révision 2016 de la classification OMS des LAL (97)

<p>1-Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques B (LAL-B)</p>
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Leucémie aiguë /Lymphome lymphoblastique B sans autre spécification ❖ Leucémie aiguë /Lymphome lymphoblastique avec anomalies cytogénétiques récurrentes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1 ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL (maintenant KMT2A) réarrangé ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie :(<44 chromosomes) ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5 ;14)(q31 ;q32) ; IL3-IGH ➤ Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1 ;19)(q23 ;p13.3); TCF3 - PBX1 ➤ Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1 – like. ➤ Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec iAMP21
<p>2-Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques T (LAL-T)</p>
<p>Une catégorie unique (et 2 entités provisoires), quels que soient l'immunophénotype et le caryotype.</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Entité provisoire: LAL à précurseurs T précoces (early -T) ➤ Entité provisoire : leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique à cellules NK

c- Leucémies aiguës de lignée ambiguë :

On y inclut les leucémies aiguës indifférenciées dépourvues d'antigène spécifique de lignée, et les leucémies aiguës de phénotype mixte .

Il s'agit d'un diagnostic réalisé après immunophénotypage, essentiellement par CMF mais parfois par immunocytochimie.(19, 97)

Tableau 10 : Révision 2016 de la classification OMS des LA de lignée ambiguë (19)

Classifications	Caractéristiques
1-Leucémies aiguës indifférenciées :	-Les blastes ne présentent pas de différenciation morphologique myéloïde.négatifs pour les cytochimies MPO et estérase, -Pas d'expression d'antigène lymphoïde B, T, ou myéloïde, NK, dendritique ou basophile.
2-Leucémies aiguës de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2 :	LA de phénotype mixte avec un chromosome Ph1.
3-Leucémies aiguës de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé (lymphoblastes + monoblastes) :	- Observables à tous les âges. - LA hyperleucocytaire, avec une double population de blastes, lymphoblastes et monoblastes. - Le partenaire de la translocation est AF4 localisé en 4q21.
4-Leucémies aiguës de phénotype mixte « b »et myéloïde, sans autre spécification :	- Les blastes ressemblent à des lymphoblastes, ou sont un mélange de cellules ressemblant à des lymphoblastes et d'autres à des myéloblastes.
5-Leucémies aiguës de phénotype mixte « t » et myéloïde, sans autre spécification :	- Les blastes sont un mélange de petits et grands lymphoblastes tous avec un rapport N/C très élevé.

IX. Facteurs pronostiques:

Le pronostic des LA dépend d'un certain nombre de facteurs quel que soit le type de LA.

Dans la LAL comme dans la LAM, on considère trois grands groupes de facteurs pronostiques :

➤ **les facteurs liés à l'hôte :**

- L'âge (> 60 ans) pour LAM de l'adulte, les adolescents de plus de 15 ans et l'adulte jeune atteint d'une LAL sont souvent considérées comme à haut risque, du fait des caractéristiques qui se rapprochent de celles des adultes.
- Sexe : Masculin
- L'existence de comorbidités chez l'adulte.

➤ **les facteurs issus de la caractérisation initiale de la maladie :**

- Syndrome tumoral
- L'hyperleucocytose :(GB > 30 Giga/l), représente un facteur de mauvais pronostic.
- Les anomalies cytogénétiques et moléculaires :

Dans les LAM : on définit 3 groupes de facteurs pronostiques :

- Pronostic favorable : LAM avec t (15;17), t (8;21), inv(16).
- Pronostic intermédiaire : caryotype normal.
- Pronostic défavorable : caryotype complexe, ou avec-5/del (5q), -7, anomalies 3q, t (6;9), t(9;22) .

Dans les LAL : on définit 2 groupes :

➤ Bon pronostic :

- l'hyperploidie (> 50 chromosomes).

➤ Mauvais pronostic :

- L'hypoploidie (< 45 chromosomes),
- Le chromosome Ph1, résultant de la t(9;22)(q34;q11), est responsable de la création du gène de fusion BCR-ABL1. La fréquence de cette translocation atteint 30% dans les LAL B de l'adulte.

➤ **les facteurs issus de la réponse au traitement :**

corticosenibilité, chimiosensibilité, obtention de la rémission complète, niveau de maladie résiduelle).(55, 99)

X. Traitement :

La prise en charge thérapeutique varie en fonction du type de leucémie, de l'âge, de la présence de comorbidités, des anomalies cytogénétiques, moléculaires et de l'état général du malade.

La décision thérapeutique est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire comportant des hématologues et des biologistes.(21, 100)

Le traitement des LA cherche tout d'abord à détruire un maximum de cellules leucémiques pour que la MO puisse à nouveau produire une quantité suffisante de cellules sanguines normales. (101)

X. 1 LAM :

On distingue deux grandes phases thérapeutiques :

- La première phase « L'induction » : consiste en l'obtention de la rémission complète et la restauration de la fonction normale de la moelle. Cette phase est associée à une meilleure survie.
- La seconde phase : « La consolidation » : est destinée à prévenir la rechute de la maladie et peut comporter des stratégies de greffe de CSH.

Les facteurs de risque moléculaires et cytogénétiques sont pris en compte au moment de la rémission afin d'adapter le type de consolidation au risque de rechute.(21)

a- Traitement des sujets jeunes :

Le terme « sujet jeune » définit, dans la littérature, les patients ayant un âge de moins de 60 ans. Le traitement intensif à visée curatrice reste indiscutable sauf en présence d'une comorbidité particulièrement grave. Il doit être mis en œuvre dans un court délai après le diagnostic (5 jours) .La chimiothérapie comporte deux substances de référence : une anthracycline et de la cytarabine réalisant le traitement standard d'induction.(21)

La phase d'aplasie médullaire postchimiothérapie dure en règle générale 3 semaines et nécessite l'isolement du patient en milieu protégé.

Cette période est à risque de complications infectieuses, hémorragiques, inflammatoires est liées au traitement. De fait, le traitement d'induction se déroule en milieu très spécialisé et selon des protocoles transfusionnels, antibiotiques et antifongiques bien codifiés.

La rémission complète est définie par une correction de l'hémogramme (polynucléaires neutrophiles supérieurs à 1 G/l ; plaquettes supérieures à 100 G/l ; absence de blastes avec corps d'Auer), la présence de moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'indépendance aux transfusions de globules rouges et la disparition de toutes les atteintes extramédullaires présentes au diagnostic. Le taux global de rémissions, complètes est de 70-80 %, mais varie considérablement en fonction des facteurs pronostiques.

En cas d'échec, une seconde cure identique ou l'utilisation de cytarabine à fortes doses peuvent permettre d'obtenir la rémission.

Les traitements de consolidation ont des modalités adaptées au risque de rechute et peuvent comprendre une greffe allogénique.

b- Traitement des sujets âgés :

Les sujets âgés ont un pronostic beaucoup plus sombre que les jeunes en raison d'une fréquence accrue de facteurs associés à une mauvaise réponse thérapeutique (secondaires aux myélodysplasies, expression du MDR, caryotype complexe ou défavorable) et de leur capacité moindre à tolérer les traitements intensifs.

Les patients et leurs proches doivent être clairement informés des enjeux. La présentation clinique initiale avec hyperleucocytose et/ou syndrome tumoral entre également en compte dans la décision étant donné leur caractère très rapidement fatal contrairement aux formes cytopéniques parfois lentement évolutives pendant plusieurs mois.

Chez les patients présentant des comorbidités ou d'un âge trop avancé, contre-indiquant un traitement intensif, les possibilités de rémission sont limitées. La cytarabine à faible dose en sous cutané (10 jours par mois) donne un taux de rémissions de 15 % à 20 % après trois cures avec un taux de survie de 25 % à 1 an et de moins de 10 % à 2 ans.(21)

c- Traitement des rechutes :

La rechute est définie par la réapparition d'au moins 5 % de blastes dans la moelle osseuse ou par la documentation histologique d'une masse extra médullaire

Le pronostic des rechutes est très péjoratif, notamment chez le sujet âgé ou après une greffe de moelle allogénique.

Beaucoup plus encore qu'au diagnostic, le rapport bénéfice/risque d'une nouvelle chimiothérapie doit être soigneusement étudié.(21)

X . 2 LAL :

L'amélioration récente de la prise en charge thérapeutique des LAL de l'adulte est liée à plusieurs facteurs :

- Meilleure stratification des risques et classification pronostique.
- Modification des chimiothérapies de première ligne avec ajout de thérapies ciblées.
- Amélioration des résultats de l'allogreffe par la diminution de sa morbidité et de sa mortalité.(10)

a- Traitement de première ligne :

Traitement d'induction :

Le traitement de première ligne d'une LAL repose essentiellement sur un concept de dose-intensité, en accord avec le caractère suraigu de cette néoplasie.

Au diagnostic d'une LAL, le pronostic vital est en jeu en raison des cytopénies profondes, de la blastose sanguine et du risque de syndrome de lyse lors de l'instauration de la chimiothérapie.

La prise en charge des LAL de l'adulte a progressé en s'inspirant des protocoles pédiatriques fondés sur un schéma de dose-intensité avec respect strict des intervalles entre les cures, et utilisation de molécules à fort effet antileucémique telles que la L-asparaginase, les corticoïdes et les alcaloïdes de la pervenche.

Plusieurs études ont démontré la supériorité d'une prise en charge selon les protocoles pédiatriques versus ceux de l'adulte chez les adolescents et jeunes adultes. De nombreuses publications mettent également en évidence la faisabilité et l'efficacité de l'utilisation de protocoles inspirés des schémas pédiatriques chez les adultes plus âgés même si, au-delà de 50 ans, la toxicité de ces protocoles impose une adaptation des posologies.(10)

Corticothérapie initiale :

La prise en charge d'une LAL débute classiquement par une préphase de corticothérapie d'une durée de sept jours à l'issue de laquelle le patient peut être classé en corticosensible ou corticorésistant.

Cette classique phase de corticothérapie a été supprimée de certains protocoles pédiatriques et adultes, la valeur pronostique de la corticosensibilité étant largement supplantée par celle, plus tardive, de la MRD.(10)

Polychimiothérapie

La chimiothérapie d'induction est une polychimiothérapie dont le but est d'éradiquer au moins 99 % de la charge blastique et ainsi d'obtenir une RC1, de restaurer une hématopoïèse normale et d'améliorer l'état général du patient, souvent très altéré dans les LAL de par la cinétique de prolifération excessivement rapide.

Cette phase du traitement est associée à une toxicité notable, du fait de la coexistence d'une charge blastique importante, d'une hématopoïèse anormale, d'un état de santé altéré par la leucémie et de la toxicité importante de la chimiothérapie intensive

L'induction repose essentiellement sur les alcaloïdes de la pervenche, qui ont l'avantage d'être peu myélotoxiques, les corticoïdes (prednisone ou dexaméthasone), et les anthracyclines.

Sont souvent également associés la L-asparaginase et le cyclophosphamide qui, dans le cas contraire, sont introduits lors de la consolidation (ou intensification) avec la cytarabine et le méthotrexate

La phase de consolidation associe ces dernières molécules et dure approximativement six mois.

Les thérapies ciblées comme le rituximab sont appelées à être introduites dans le traitement de première ligne. L'expression du CD20 (> 20 %), retrouvée dans 40 à 50 % des LAL pré-B, a été associée à un pronostic péjoratif, et ce particulièrement chez les adultes jeunes [46]. L'addition du rituximab au protocole cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone plus méthotrexate, cytarabine à haute dose (hyper-CVAD) a permis une amélioration de la survie des patients de moins de 60 ans ayant une LAL CD20+.(10)

Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien, pour une durée totale de deux ans, a pour but d'éradiquer les cellules blastiques résiduelles et repose essentiellement sur la 6MP le plus souvent en prise quotidienne, les corticoïdes en général par cures d'une semaine par mois, le méthotrexate per os (hebdomadaire) et les alcaloïdes de la pervenche en injection mensuelle (protocoles de type POMP).(10)

b- Traitement de deuxième ligne :

Traitement des rechutes :

Les patients chimioréfractaires ou en rechute ont un pronostic très défavorable, avec une probabilité de survie à cinq ans inférieure à 10 %. La greffe allogénique, quand elle est envisageable, est le traitement de choix des rechutes de LAL, seul traitement potentiellement curatif. Cependant, la proportion des patients pouvant bénéficier d'une allogreffe est faible, car en plus de la nécessité d'un état physique compatible et d'un donneur disponible il faut encore obtenir une deuxième RC (RC2) et la maintenir jusqu'à l'allogreffe.

ETUDE PRATIQUE

I . Objectifs :

- **Objectif principal :**

Déterminer les caractéristiques épidémiologiques, cytologiques, immunologiques et génétiques des leucémies aiguës chez l'adulte au CHU Tlemcen.

- **Objectifs secondaires :**

- Etablir la fréquence et l'incidence des leucémies aiguës en milieu hospitalier.
- Evaluer la concordance entre l'étude cytologique et immunologique des leucémies aiguës.

II . Populations et méthodes :

II . 1 Type, lieu et durée de l'étude :

L'étude que nous avons menée est une étude épidémiologique de nature descriptive, par analyse des dossiers médicaux, réalisée au sein du service d'hémobiologie et service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen.

Il s'agit d'une étude hybride ; rétrospective longitudinale sur une période de 3 ans allant de Janvier 2015 à Aout 2017, associée à une étude prospective observationnelle de 6 mois, allant de septembre 2017 à fin Mars 2018.

II . 2 Population de l'étude :

II . 2 . 1 . Recrutement des patients :

Le recrutement des patients a été fait selon des critères d'inclusions bien définis. Ces derniers sont :

a- Critères d'inclusion :

Dans notre enquête, nous avons inclus les patients adultes (âge >15 ans), des deux sexes, atteints de leucémie aiguë confirmée au myélogramme dont le diagnostic été confirmé par les hémobiologistes au niveau du service d'hémobiologie et banque de sang unité de cytologie CHU de Tlemcen.

b- Critères d'exclusion :

N'ont pas été inclus dans cette étude :

- Tous patients diagnostiqués hors du service d'hémobiologie CHU Tlemcen.
- Tous les patients admis n'ayant pas bénéficié d'un myélogramme.
- Les enfants (tout âge moins de 15 ans).
- Les malades ayant refusé le myélogramme pour la confirmation du diagnostic.
- Les patients dont les dossiers sont inexploitable.

II . 2 . 2 . Considérations éthiques :

Le consentement a été obtenu auprès du chef de service d'hématologie clinique CHUT.

Les myélogrammes sont réalisés après l'accord favorable des patients hospitalisés.

II . 2 . 3 . Echantillonnage :

Il s'agit de 116 patients ayant bénéficié d'une prise en charge spécialisée au service d'hématologie clinique CHUT, dont le diagnostic et le suivi biologique sont réalisés à l'unité de cytologie-service d'hémobiologie et banque de sang CHUT.

II . 3 Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé en septembre 2017.

Nous avons étudié tous les dossiers des adultes leucémiques archivés entre Janvier 2015 et Mars 2018 au sein de service d'hématologie CHUT.

Notre travail s'est déroulé comme suit :

- Consultation des registres de myélogramme des années 2015, 2016,2017, et 2018 au niveau du service d'hémobiologie et banque de sang, unité de cytologie CHU Tlemcen.
- Consultation des registres d'hospitalisation au sein du service d'hématologie CHU Tlemcen afin d'avoir les numéros de dossiers des patients répondant aux critères d'inclusion.

- Sélection des dossiers des patients afin d'obtenir les différentes informations nécessaires à notre étude.
- 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 adulte porteur d'une LA, ainsi que les explorations biologiques dont il a bénéficié.

Cette fiche comporte les items suivants :

- Données géographiques (identification, 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.

II . 4 Méthodologie :

II . 4 . 1 . Prélèvement :

Le prélèvement sont réalisé au sein du service d'hématologie CHUT.

Il est effectué sur tube EDTA K3.

Chez l'adulte ,la ponction de moelle osseuse est pratiquée au niveau du sternum à l'aide d'un trocart jetable pour ponction sternale.(58)

II . 4 . 2 . Hémogramme :

L'hémogramme est un examen biologique automatisé de routine permettant l'analyse quantitative des éléments figurés du sang .(105)

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.(106)

L' automate utilisé dans le laboratoire d'hémiologie CHUT est l' ADVIA 2120i.

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) : $VGM = Ht / \text{nombre de GR (en millions)} \times 10$
- Hématocrite (Ht) : $Ht = VGM \times \text{nombre de GR}$
- Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) : $TGMH = Hb / \text{nombre de GR.}$
- Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : $CCMH = Hb/Ht.$

Les valeurs normales de la FNS sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (107) :

Tableau 11 : Valeur normales d'une FNS.

Paramètres	Homme	Femme	Enfant	Nouveau né
Hématies(T /l)	4,5 - 5,8	4 - 5,2	4,2 - 5,3	3,9 - 5,5
Hémoglobine (g/dl)	13 - 17	12,5 - 15,9	11,5 - 14,5	13,5 - 20
Hématocrite (%)	40 - 50	37 - 47	36 - 45	42 - 60
VGM (fl)	82 - 97	80 - 97	82 - 98	98 - 118
TCMH (pg)	27- 32	27 - 32	27 - 32	31 - 37
CCMH (g /dl)	32 - 36	32 - 36	32 - 36	30 - 36
Leucocytes (G /l)	4 - 10	4 - 10	4 - 10	10 - 30
Plaquettes (G/l)	150 - 400	150 - 400	150 - 400	150 - 400

II . 4 . 3 . Frottis du sang périphérique : FSP

Principe :

L'examen du frottis sanguin permet d'établir la formule leucocytaire sanguine, ainsi il consiste à réaliser l'étude morphologique des différents composants du sang en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate.

Technique :

- **La confection du frottis :**

La confection du frottis sanguin, consiste à :

- Nettoyer 2 lames à l'alcool, les sécher avec du papier absorbant.
- Prélever, une goutte de sang (prélevée sur EDTA) à l'aide du compte-goutte.
- Déposer la gouttelette de sang à environ 1 cm de l'extrémité d'une lame en verre dégraissée.
- Placer sur la goutte une lamelle inclinée à 45° de façon à ce que le sang s'étale sous la lamelle par capillarité.
- Faire glisser la lamelle maintenue à 45° le long de la lame pour étaler uniformément la goutte.
- Séchage à l'air ambiant.
- Identifier la lame.

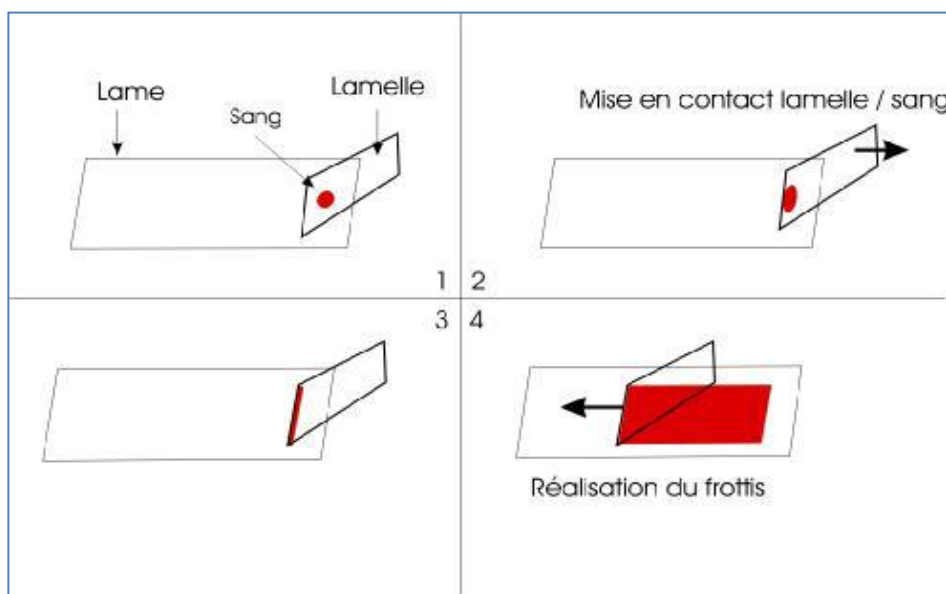


Figure 11 : Technique d'étalement d'un frottis de sang

- **La coloration du frottis :**

La coloration de May-Grunwald-Giemsa est l'une des colorations les plus utilisées pour différencier les éléments figurés du sang.

Le May-Grunwald est utilisée pur et le Giemsa après dilution au 1 /10 avec l'eau distillé à raison de 1 volume de Giemsa pour 9 volume d'eau distillée.

La technique se fait comme suite :

➤ **Fixation au May Grunwald :**

- Tremper le frottis dans un bac de May-Grunwald pur pendant 3 minutes de façon à recouvrir totalement la lame afin de fixer les cellules sanguines présentes sur le frottis.

➤ **Coloration au May Grunwald:**

- Ajouter sur le M.G autant de gouttes d'eau distillé que de M.G.
- Laisser agir 2 minutes.
- Rincer la lame à l'eau distillée.

➤ **Coloration au Giemsa :**

- Plonger la lame dans un bain de Giemsa dilué au 1/10 avec de l'eau distillée pendant 15 à 20 minutes.
- Rincer à l'eau distillée.
- Laisser la lame sécher à l'air libre.
- Attendre au moins 5 minutes avant de pouvoir lire le frottis.

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'érythromyélemie voir des blastes.

II . 4 . 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 :

La réalisation de la ponction médullaire s'effectue comme suit :

- La préparation du patient par le médecin consiste à informer celui-ci sur le déroulement de l'examen.
- Le patient doit être en décubitus dorsal.
- Chez l'adulte, le siège de la ponction est le sternum (niveau du manubrium sternal)
- La ponction est réalisée classiquement à l'aide d'un trocart dit « de Mallarmé ».
- La ponction de moelle osseuse est un geste très douloureux, mais peut être soulagé par des moyens antalgiques adaptés (l'analgésie cutanée peut être réalisée par l'application d'une crème lidocaïne-prilocaine)
- Après une large désinfection, l'opérateur traverse perpendiculairement les plans cutanés et la corticale osseuse.
- Le mandrin du trocart est retiré et avec une seringue étanche sèche de 20 mL on réalise une aspiration brève mais énergique, qui provoque souvent chez le patient une sensation d'« arrachement ».
- L'ensemble trocart-seringue est retiré dès qu'une goutte de suc médullaire apparaît dans la seringue.
- une goutte de moelle est ensuite déposée sur une lame et un frottis est réalisé ,les lames sont ensuite mises à sécher puis colorées.(108)

Confection des frottis :

- Le suc médullaire coagule vite et les étalements doivent être réalisés rapidement sur des lames propres selon des modalités identiques à celles des FSP.
- Les lames sont alors séchées à l'air puis identifiées.
- Les étalements médullaires sont colorés (MGG, protocole identique à celui du FSP).

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 .(109)

II . 4 . 5 . Coloration cytochimique au Noir Soudan B:

La coloration SBB est une technique utile pour la différenciation des LAM des LAL.

Principe :

Réaction basée sur la propriété des graisses d'être des solvants de certains colorants et les déplacés de leurs solutions alcooliques.

Cette réaction permet de mettre en évidence des phospholipides localisés dans les granulations azurophiles des cellules granuleuses et monocytes (sous forme de grains bruns). et de ce fait permet de distinguer les LAM des LAL.

Technique :

- Fixer les lames 5 à 10 min dans les vapeurs de formol.
- Immerger les lames pendant 01 heure à T° ambiante, dans la solution C.
- Rincer dans l'éthanol à 70%.
- Sécher et contre colorer pendant 15 min dans la solution de Giemsa à 10%
- Rincer à l'eau tamponnée (Ph =7) et sécher à l'aire.

Interprétation :

La réaction est considérée comme positive si plus de 3% de blastes sont colorés (le seuil de positivité fixé par la FAB 1976 est ≥ 3 %).

La présence de graisses est révélée par des grains noirs.

La réaction est en général fortement positive dans la lignée granuleuse, légèrement positive dans la lignée monocyttaire et négative dans toutes les autres lignées.

Une réaction négative n'élimine pas une LAM0, LAM5a, LAM7 et LAM6.(55)

II . 4 . 6 . Etude immunologique « Cytométrie en flux » :

C'est une technique de routine en hématologie, notamment dans le diagnostic et la classification des leucémies aiguës.

Principe :

La cytométrie en flux se définit 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.

Technique :

- ***Prélavage pour le marquage des immunoglobulines de surface (IgS) :***

Ce prélavage a pour but d'éliminer les IgS circulantes qui empêchent la fixation des anticorps fluorescents sur les cellules par compétition :

- 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, et on centrifuge pendant 5 min à 300 g.
- Le surnageant obtenu est éliminé par aspiration.
- On rajoute 3 ml de PBS et on procède à un 2ème lavage.
- Marquage des IgS : on met 10 µl d'anticorps de spécificité connue avec 100 µl de sang lavé dans un tube Falcon puis après incubation, on rajoute 2 ml de solution de lyse diluée au 1/10ème dans de l'eau distillée.
- On effectue 2 lavages avec 3 ml de PBS.
- On remet en suspension le culot cellulaire, avec 0,5 ml de cell-wash, et puis on procède à la lecture au cytomètre.

- ***Marquage cellulaire sur sang en immunofluorescence directe :***

Un double marquage est utilisé, L'Acs1 est couplé à un fluorochrome (FITC) et l'Acs2 est couplé à un second fluorochrome (PE).



Figure 12 : Cytomètre en flux type, FACSCalibur

II . 4 . 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.

Technique:

L'étude du caryotype est réalisée de la manière suivante :

- **Prélèvement :**

Le prélèvement peut être fait par a partir du sang périphérique, de la MO ou du ganglion il est effectué par une seringue héparinée, et il est immédiatement mis dans un tube stérile contenant un milieu de culture.

- **Mise en culture :**

Le milieu de culture est constitué de :

- RPMI : milieu utilisé en culture cellulaire.
- Sérum de veau fœtal
- L.Glutamine
- Antibiotiques
- L'héparine.

L'incubation se fait dans une étuve à CO₂ de 24h à 72h à 37°C selon le type de LA.

- **Blocage des mitoses:**

Le blocage des cellules en métaphase de la mitose se fait en présence de la colchicine qui perturbe le fuseau mitotique en dépolymérisant la tubuline de ce dernier.

- **Choc hypotonique :**

Après la récolte des cellules en mitose, la dispersion des chromosomes se fait par gonflement de ces cellules et désorganisation de leur architecture interne en utilisant un milieu hypotonique (solution de potassium)

- **Fixation des cellules:**

La fixation des cellules se fait par un mélange de méthanol et d'acide acétique, étalées sur des lames de verre, par le dépôt de la suspension cellulaire et en s'évaporant, le fixateur provoque la rupture de la membrane cellulaire et l'étalement des chromosomes sur le verre en vue de l'observation microscopique, c'est ce que l'on appelle un étalement chromosomique.

- **Dénaturation :**

La dénaturation et la coloration des cellules fixées se fait par plusieurs colorants permettant l'apparition des bandes sombres et claires alternées sur les chromosomes. La topographie des bandes est caractéristique des chromosomes, c'est la technique banding.

Il existe essentiellement 2 types de dénaturation:

- Enzymatique par la trypsine (bandes G)
- Thermique par la chaleur (bandes R)

Interprétation :

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

Le caryotype est réalisé afin de détecter des aberrations chromosomiques.(110)

Tableau 12 : Mise en culture en cytogénétique hématologique (111)

Pathologie	Echantillon	Prélèvement	Mode de conservation avant culture	Nombre de cellules /ml de culture	Facteurs de croissance (G-CSF)	Durée de la culture
Leucémie aiguë	moelle sang blastique	Héparine, avec ou sans milieu	Température ambiante ou +4°C avec ou sans milieu	0,5 à3. 10 ⁶	possible pour LAM	LAL : J1 avec ou sans colchicine, voire J2 LAM : J1 à J2 , voire J3 LAM3 : jamais < J1

II . 4 . 8 . Cytogénétique moléculaire FISH :

Le principe de la techniques FISH est basé sur l'utilisation d'une sonde de séquence d'ADN spécifique dont l'emplacement normal est connu dans le génome.

Cette technique est réalisée de la manière suivante :

- Des séquences d'ADN complémentaires de la séquence d'un gène ou d'une partie du génome sont préparées in vitro et couplées à un marqueur chimique fluorescent de façon à pouvoir être repérée par la suite.
- Afin de dissocier les brins complémentaires, la sonde ainsi que les chromosomes sont chauffés, puis on les laisse refroidir.
- Appariement de la sonde fluorescente avec sa séquence homologue sur le chromosome d'une mitose.
- Obtention d'un ADN hybride. Ceci permet de repérer à l'aide d'un microscope à fluorescence, la position d'un gène ou d'une séquence génomique sur le caryotype et donc la mise en évidence d'une position anormale due à une translocation.(112)

NB : Il faut noter que l'étude immunologique et cytogénétique ont été réalisées à titre externe en dehors du CHU Tlemcen.

II . 4 . 9 . Analyse statistique:

Nous avons établi une base de données sur le logiciel IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 24 où les données épidémiologiques, cliniques ainsi que les résultats des examens biologiques ont été reportés pour faire l'analyse statistique.

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

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

L'incidence d'une maladie est une mesure de l'état de santé d'une population.

Nous avons calculé le taux d'incidence en rapportant le nombre de nouveaux cas de LA à l'effectif de la population pendant une période de un an. Elle est exprimée par 100 000 habitants par an.

III . Résultats :

III . 1 Répartition de la population générale :

III . 1 . 1 . Fréquence globale de la maladie :

Durant la période allant de janvier 2015 à mars 2018, 116 cas de LA ont été diagnostiqués au service d'hémobiologie et banque de sang unité de cytologie du CHU de Tlemcen.

La fréquence moyenne annuelle des LA, tous types confondus est de 36.66 cas.

La fréquence moyenne annuelle des LAM est de 29 cas.

La fréquence moyenne annuelle des LAL est de 6,66 cas

III . 1 . 2 . Incidence de la maladie :

Le calcul de l'incidence a été fait par rapport à l'ensemble de la population de Tlemcen qui représente un million d'habitants selon le dernier recensement (2017).

L'incidence moyenne annuelle des leucémies aiguës, tous types confondus, retrouvée dans la population de Tlemcen est de 3,66 cas par 100 000 habitants /an.

L'incidence annuelle des LAM au cours de notre période d'étude de 3 ans était de 2,93 cas par 100 000 habitants et par an.

L'incidence annuelle des LAL au cours de notre période d'étude de 3 ans était de 0,66 cas par 100 000 habitants et par an.

a- LAM :

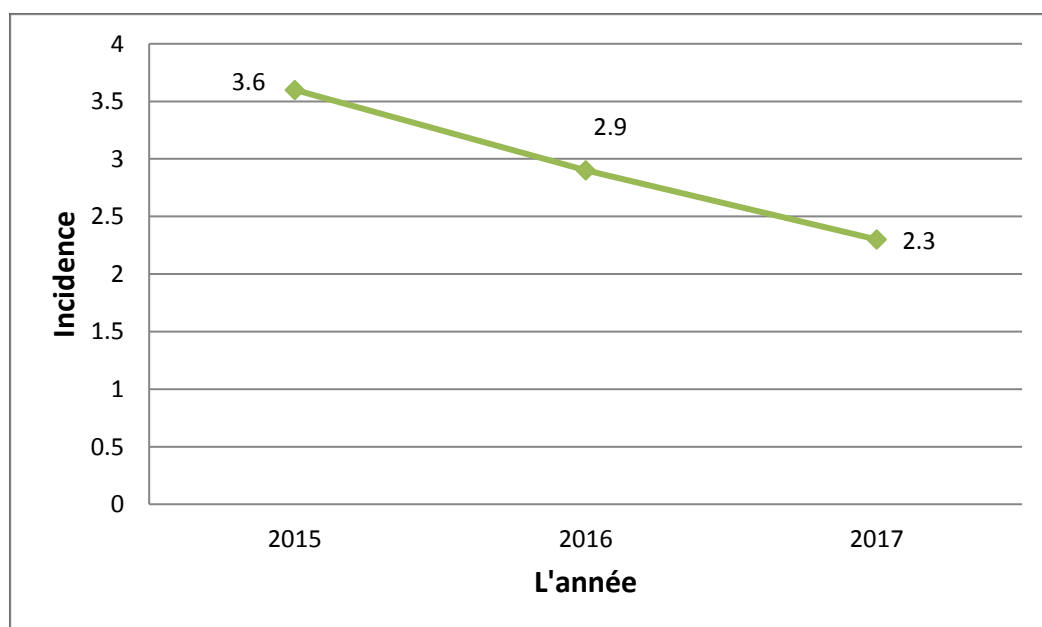


Figure 13 : Evolution de l'incidence annuelle des LAM

Durant notre période d'étude, nous remarquons que l'incidence des LAM a diminué, elle est passée de 3,6 /100.000 habitants en 2015 à 2,3/100.000 habitants en 2017.

Incidence des LAM en fonction de l'âge :

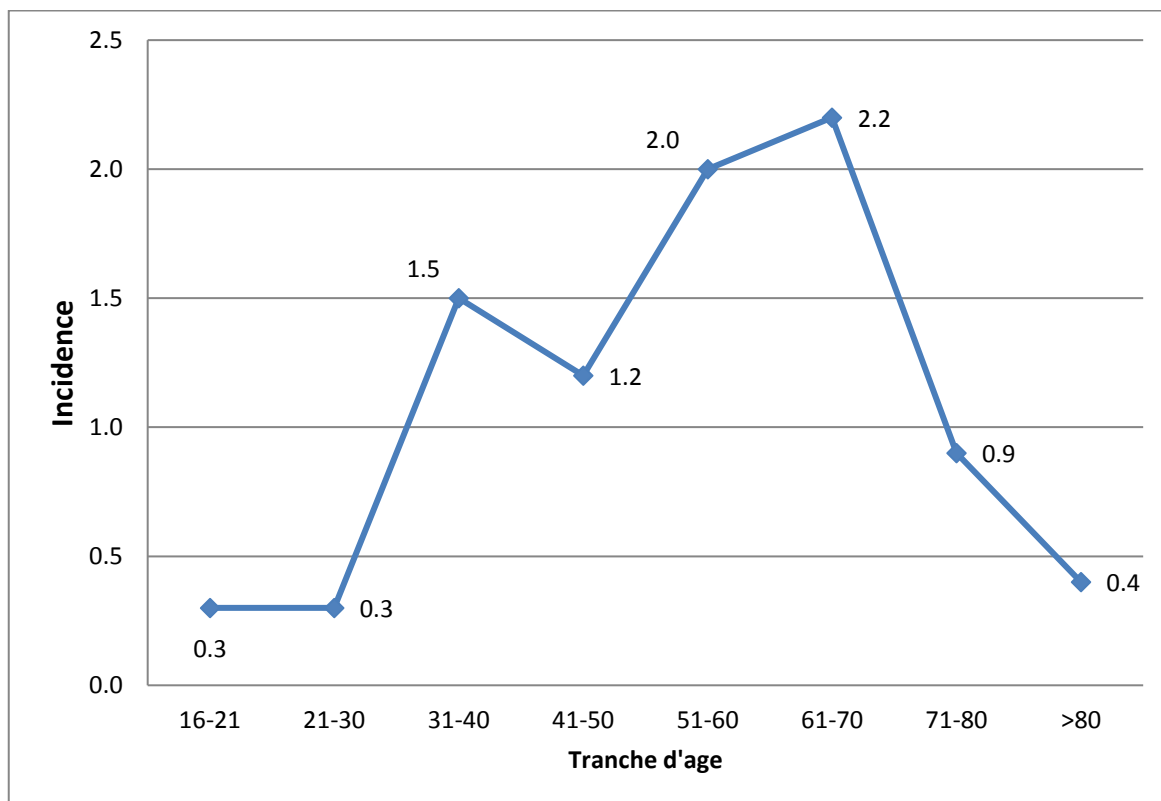


Figure 14 : Variation du taux d'incidence des LAM en fonction de l'âge.

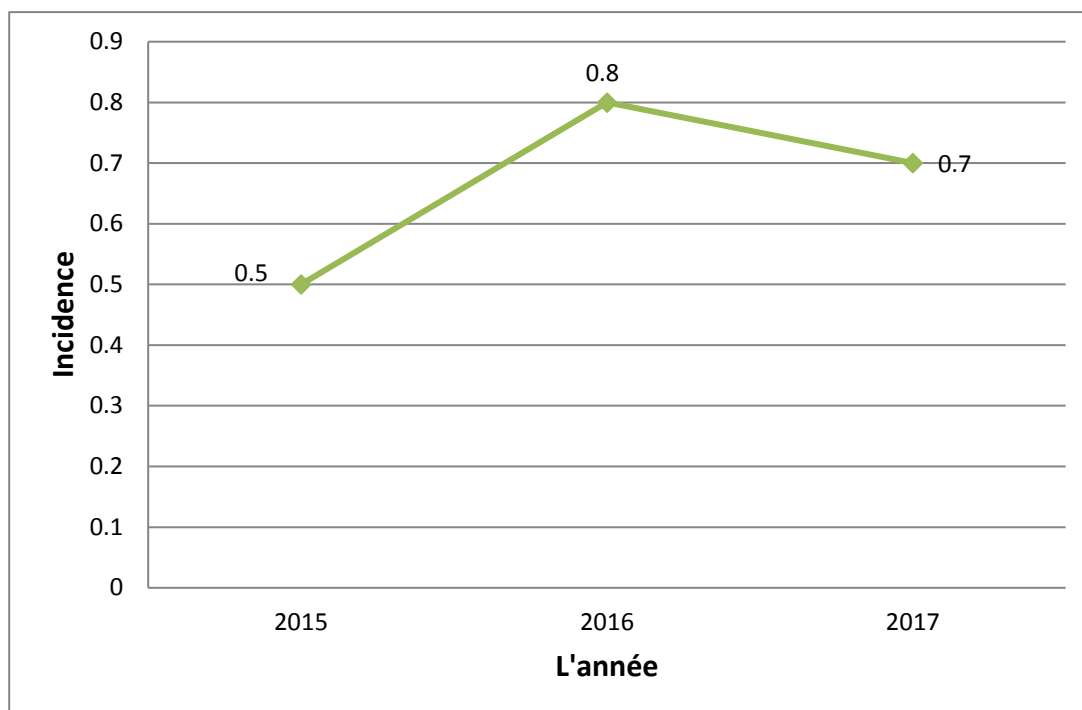
Le taux moyen annuel d'incidence des LAM augmente avec l'âge, puis diminue dans les âges extrêmes.

Trois pics d'incidence sont retrouvés :

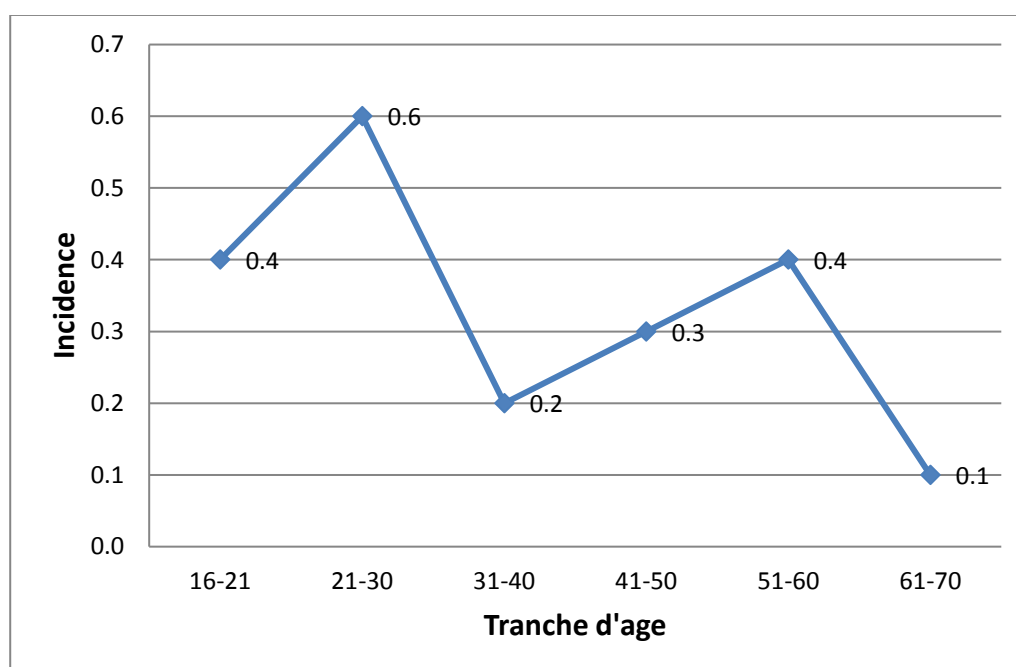
Le premier pic dans la tranche d'âge comprise entre 31 et 40 ans, avec un taux d'incidence de 1,5 cas/100000hab/an

Le second pic dans la tranche d'âge comprise entre 51 et 60 ans, avec un taux 2 cas/100000hab/an

Le troisième pic se voit chez les personnes âgées entre 61 et 70 ans, avec un taux de 2,2 cas/100000hab/an.

b- LAL :**Figure 15 : Evolution de l'incidence annuelle des LAL**

Durant notre période d'étude, nous remarquons que l'incidence des LAL a augmenté, elle est passée de 0,5 /100.000 habitants en 2015 à 0,7/100.000 habitants en 2017, cependant on note un pic d'incidence en 2016 évalué à 0.8/100.000 habitants.

Incidence des LAL en fonction de l'âge**Figure 16 : Variation du taux d'incidence des LAL en fonction de l'âge.**

Nous remarquons que l'incidence des LAL de l'adulte décroît avec l'âge pour atteindre un taux de 0,1 cas par 100.000 habitants par an au-delà de 60 ans.

A l'inverse des LAM, on note deux pics d'incidence des LAL chez le jeune adulte. Le premier pic se voit chez l'adolescent entre 16 et 21ans avec un taux de 0,4 cas par 100.000 habitants par an, le second pic chez le jeune adulte entre 21 et 30 ans avec un taux de 0,6 cas par 100.000 habitants par an. Cependant un 3eme pic se voit entre 51 et 60 ans, notons ici qu'aucun cas de LAL n'a été enregistré pour l'âge supérieur à 70 ans.

III . 1 . 3 . Fréquence des LA par rapport aux hémopathies malignes :

Selon les statistiques du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen, environ 475 cas d'hémopathies malignes sont répertoriés pendant une période de 3 ans (2015,2016 et 2017). Nous nous sommes basés sur ces chiffres pour calculer la fréquence des LA, elle est de 0,24 soit 24 cas de LA pour 100 cas d'hémopathies malignes.

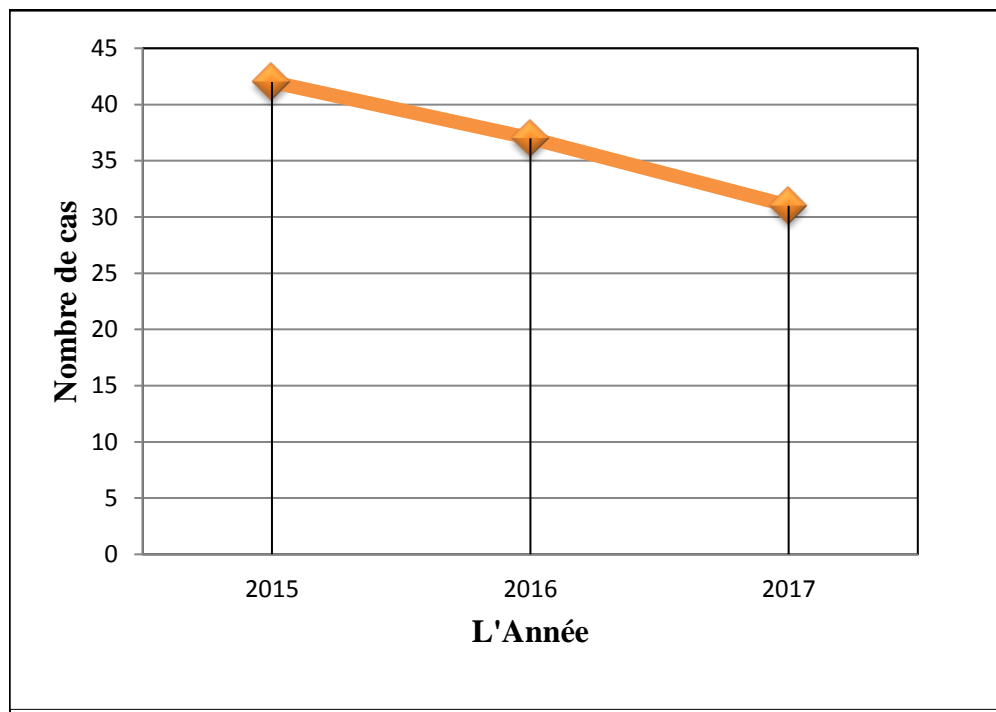
III . 1 . 4 . Répartition annuelle des LA :

La répartition annuelle est variable dans notre série, 42 cas de leucémies aiguës ont été colligés en 2015, 37 cas en 2016, et 31 cas en 2017.

Tableau 13 : Répartition par année de diagnostic

L'année	2015	2016	2017
nombre de cas	42	37	31

Le nombre de cas le plus élevé a été observé au cours de l'année 2015.

**Figure 17 : Répartition par année de diagnostic**

III . 1 . 5 . Répartition de la population selon le type de LA :

La grande majorité des cas présentés dans notre série sont des LAM avec 90 patients soit 77.7% de cas.

	Fréquence	Pourcentage
LAM	90	77,7
LAL	24	20,7
LA Biphénotypique	2	1,7
Total	116	100,0

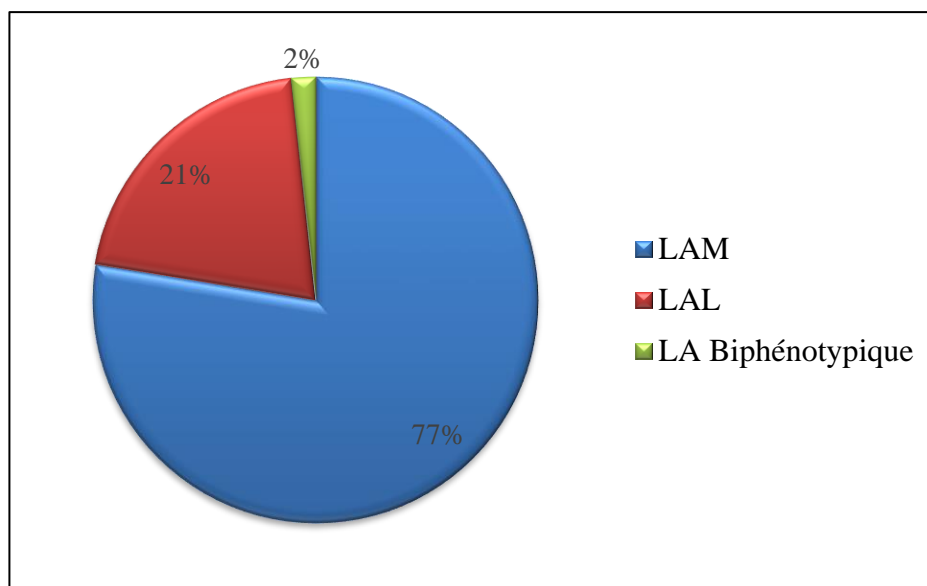


Figure 18 : Répartition selon le type leucémie aigue

III . 2 Résultats socio épidémiologiques :

III . 2 . 1 . Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge médian de survenue des LA tous types confondus, quel que soit le genre, est de 52 ans [51-60].

L'âge moyen de notre série était de 50.5 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 88 ans.

La tranche d'âge [61-70] était la plus représentée avec 25 patients soit 21.55%.

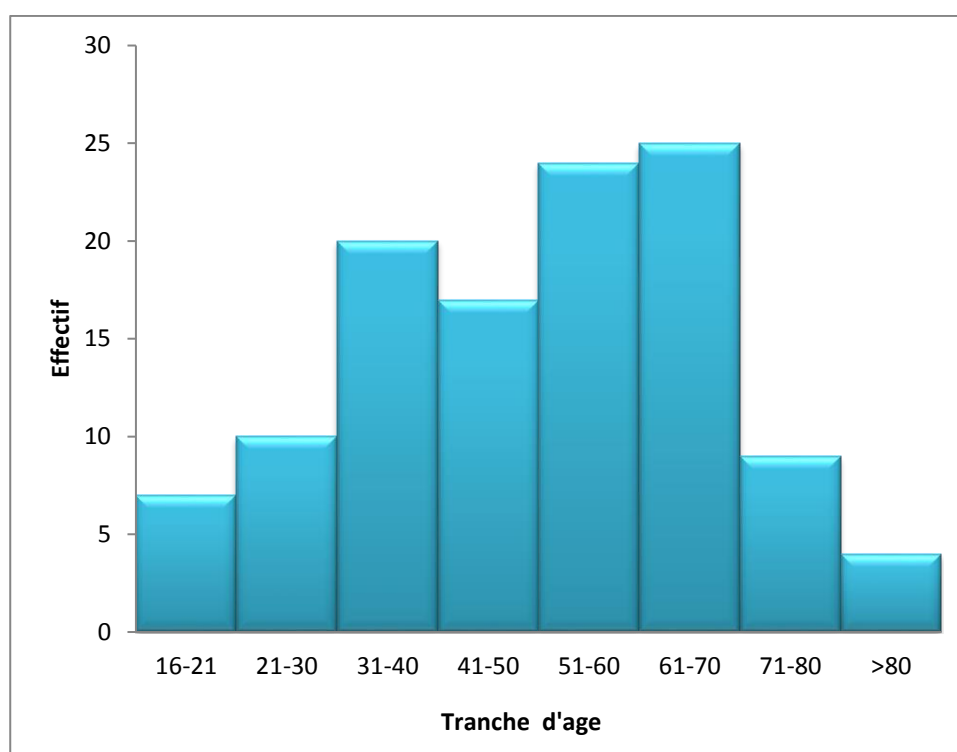


Figure 19 : Répartition des LA selon l'âge.

Les LA touchent préférentiellement les sujets entre 51 et 70 ans, néanmoins nous constatons que le jeune adulte peut être touché.

Notons ici que le plus jeune patient de notre série est âgé de 16 ans, et à l'inverse l'atteinte de personnes âgées de plus de 70 ans n'est pas négligeable.

Répartition de la population selon l'âge et le type de LA

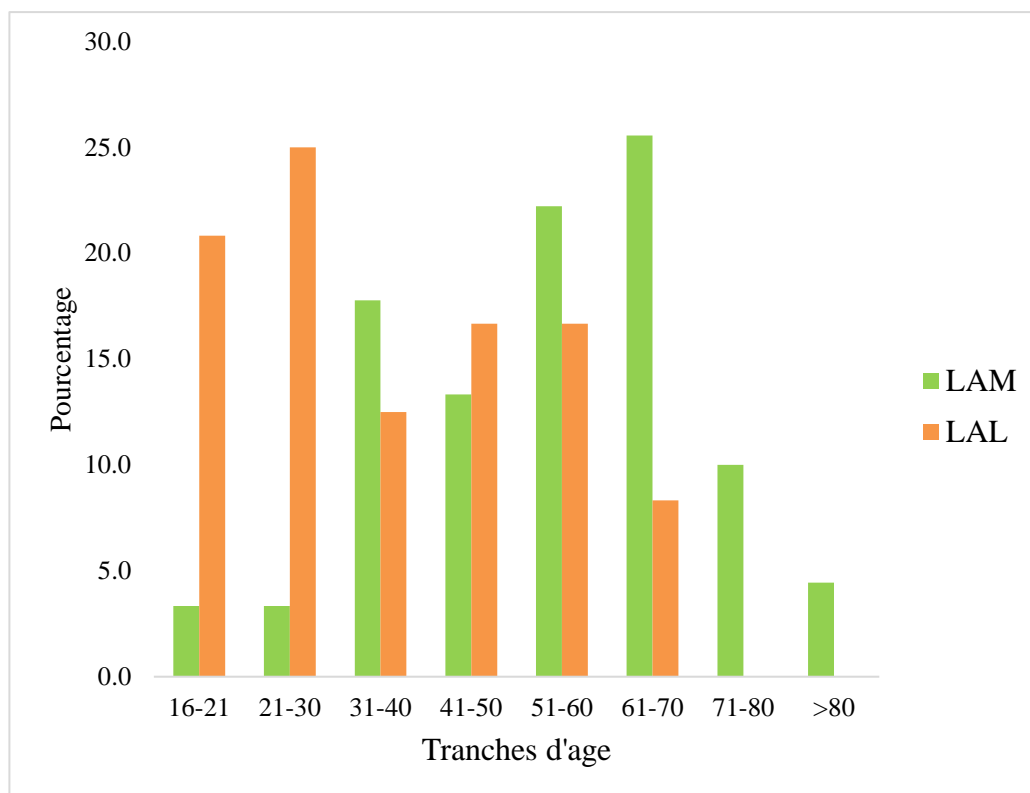


Figure 20 : Répartition des LAM et LAL en fonction de l'âge

L'âge moyen des patients présentant une LAM est de 54.42 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 88 ans.

L'âge médian de la survenue de LAM est de 58.5 ans

Nous remarquons que dans notre population, la survenue des leucémies aiguës myéloïdes augmente régulièrement avec l'âge, elle est rare avant les 30 ans, et diminue après 70 ans.

Deux pics de fréquence sont observés entre 51 et 60 ans et entre 61 et 70 ans avec les pourcentages respectifs de 22.2% et 25.6%

L'âge moyen des adultes présentant une LAL dans notre série est de 36.71 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans.

L'âge médian de la survenue des LAL est de 32.5 ans

Deux pics de fréquence sont observés chez l'adulte jeune entre 16 et 21 ans et entre 21 et 30 ans avec les pourcentages respectifs de 20.8% et 25 %

Nous constatons qu'aucun cas de LAL n'a été enregistré au-delà des 70ans.

III . 2 . 2 . Répartition selon le genre :

Parmi les 116 patients, on a retrouvé 59 femmes (soit 51 %) et 57 hommes (soit 49%).

Nous constatons que dans notre série les deux sexes sont atteints de manière sensiblement égale, avec une discrète prédominance féminine (51 % femmes).

Le sexe ratio H/F était de 0,96.

Tableau 14 : Répartition selon le genre.

	Fréquence	Pourcentage
F	59	50,9%
H	57	49,1%
Total	116	100 %

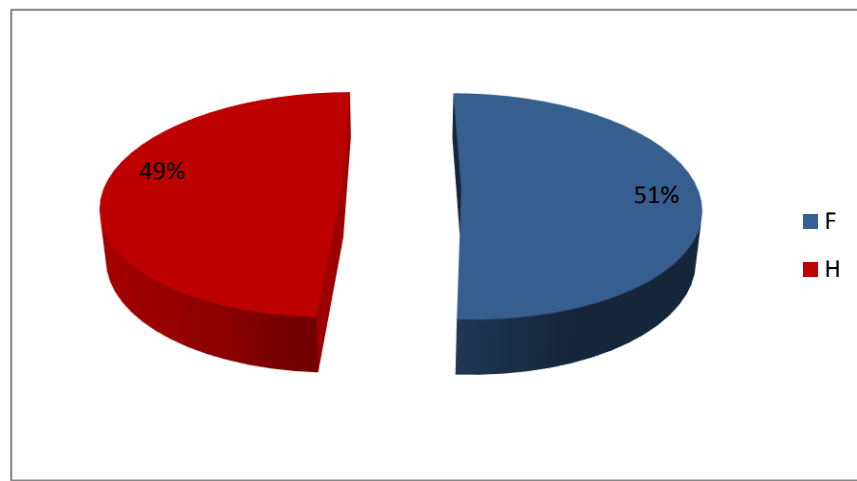


Figure 21 : Répartition selon le genre.

III . 2 . 3 . Répartition selon l'âge et le genre :

Nous notons une prédominance masculine des LA dans la tranche d'âge [51-60].

Nous constatons une très faible prédominance masculine chez les sujets âgés de plus de 70ans

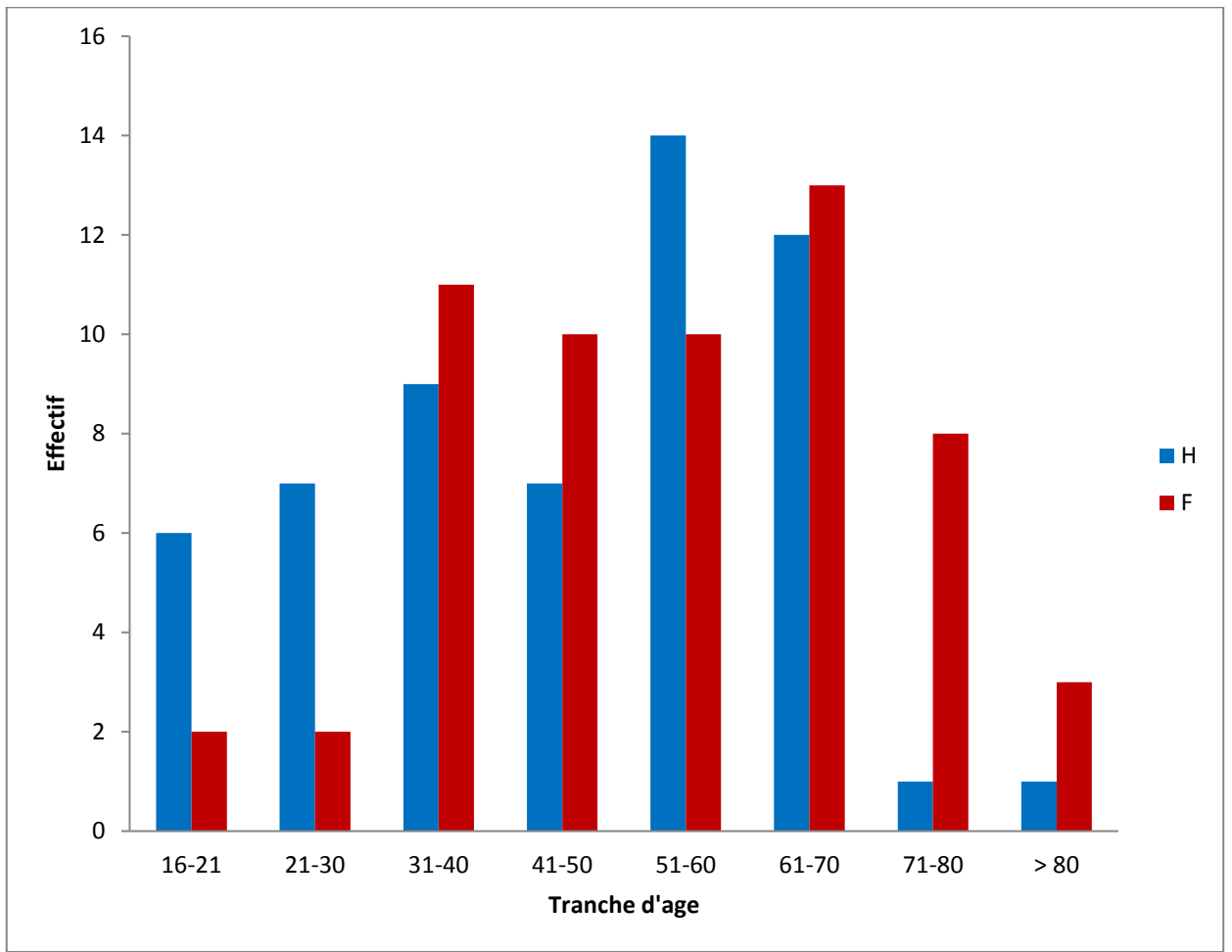


Figure 22 : Répartition selon l'âge et le genre.

III . 2 . 4 . Répartition selon le genre et le type de LA :

Dans notre série, 2 femmes ont présenté une LA biphénotypique alors qu'aucun cas n'a été enregistré chez les hommes.

Nos résultats montrent une discrète prédominance des LAM chez le genre féminin et une légère prédominance des LAL chez le genre masculin.

		Diag			Total
		LA M	LAL	LA Biphénotypique	
genre	F	47	10	2	59
	H	43	14	0	57
Total		90	24	2	116

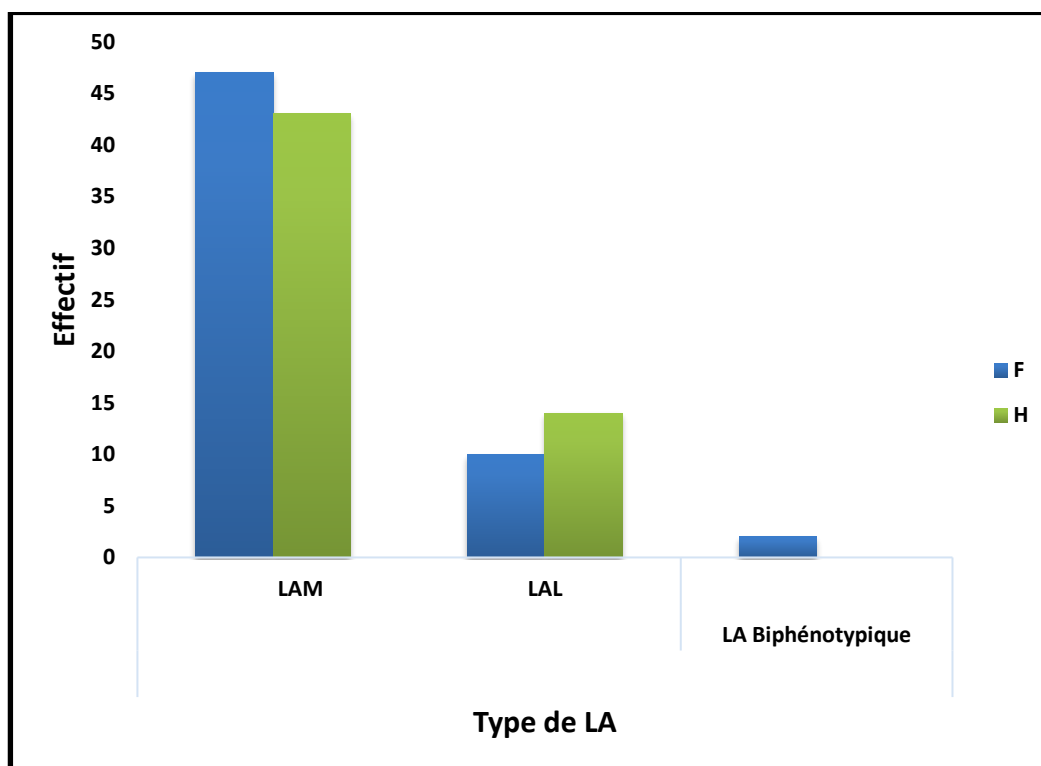


Figure 23 : Répartition selon le genre et le type de leucémie aiguë

III . 2 . 5 . Répartition selon le niveau socio-économique

Mentionné sur 82 dossiers

Nous constatons que le niveau socio-économique dans notre population était moyen chez 51 patients soit, 62.2% des cas, ainsi qu'un effectif non négligeable dans notre série avait un niveau socio-économique bas soit 18.3% des cas.

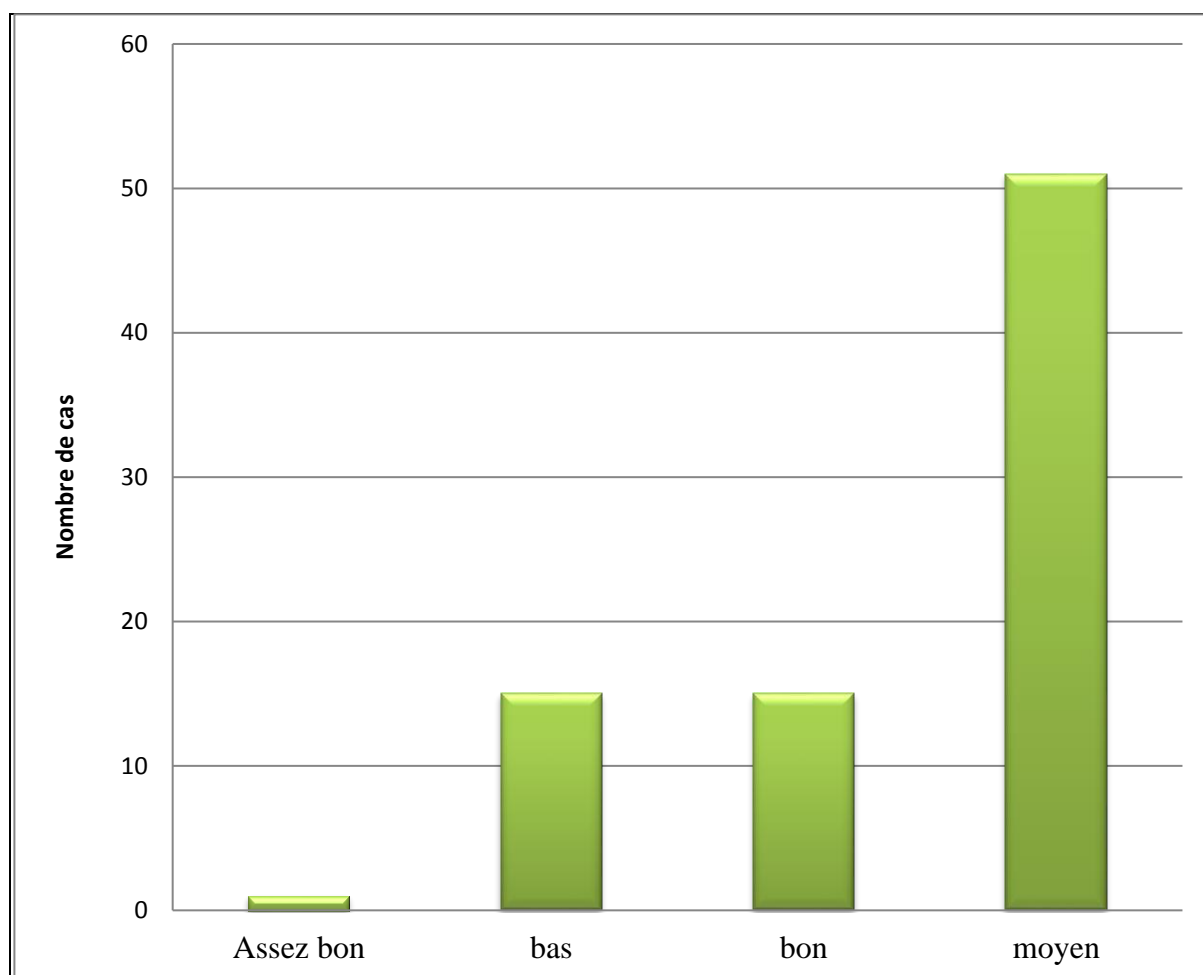


Figure 24 : Répartition selon le niveau socio-économique

III . 2 . 6 . Répartition selon la profession :

Dans notre série 50 patients soit 51 % étaient sans profession.

La profession de Fellaah était présente uniquement chez un seul patients soit 1% des cas, ce qui sous-entend qu'il n'y a de facteurs prédictif professionnel.

Tableau 15 : Répartition de la population selon la profession

	Fréquence	Pourcentage
Agent a la commune	1	1,0
Agent de sécurité	2	2,0
Ancien taxieur	1	1,0
Artisan	1	1,0
Boucher	1	1,0
Chauffeur	1	1,0
Coiffeuse	1	1,0
Commerçant	5	5,1
Conducteur d'engin	1	1,0
Couturière	2	2,0
Ingénieur agricole	1	1,0
Electricien	1	1,0
Eleveur	1	1,0
Etudiant	4	4,1
Enseignant universitaire	1	1,0
Fellaah	1	1,0
Fonctionnaire	2	2,0
Forestier	1	1,0
Informaticien	2	2,0
Maçon	3	3,1
Menuisier	2	2,0
Ouvrier	1	1,0
Pêcheur	1	1,0
plâtrier	1	1,0
Police (LCP)	1	1,0
policier	1	1,0
Retraité	6	6,1
Sage femme	1	1,0
Serveur	1	51,0
Sans	50	1,0
Total	98	100,0

III . 2 . 7 . Répartition de la population par région :

Mentionnée sur 93 dossiers

La répartition géographique des patients en fonction de leur lieu de résidence montre qu'une grande majorité d'entre eux sont de la daïra de Tlemcen soit 26,6% des cas 12,9 % sont de Remchi, 7,5% sont de Maghnia, et 6,5% sont de Ghazaouat

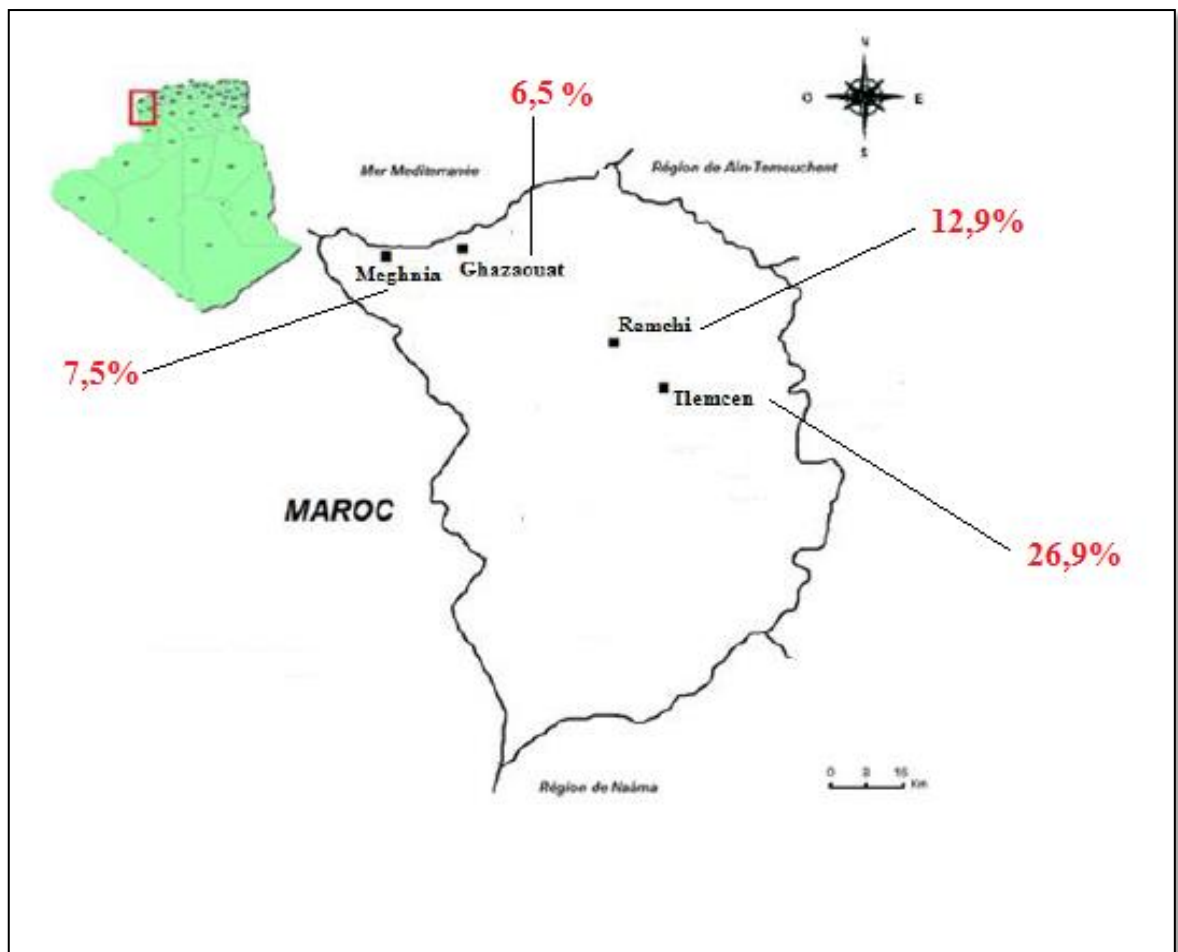


Figure 25 : Répartition de la population selon la région de Tlemcen

Les patients venant d'autres wilayas étaient au nombre de 24 patients soit 25,9%

7 patients soit 7,5 % venant de la wilaya de Bechar

6 patients soit 6,4% sont de la wilaya d'Ain temouchent

5 patients soit 5,4% sont de la wilaya de Naama

3 patients soit 3,2% sont de la wialaya d'El Bayed

Les deux wilayas Mascara et Tiaret étaient représentées par un seul patient pour chacune soit 1,1% des cas.

Il faut noter que dans notre série d'étude un patient était d'origine marocain.

Tableau 16 : Répartition des patients selon la région d'origine

	Fréquence	Pourcentage
La région de Tlemcen		
Tlemcen	25	26,9
Remchi	12	12,9
Maghnia	7	7,5
Ghazaouet	6	6,5
Bensakran	5	5,4
Hnaya	2	2,2
Benimester	2	2,2
Ouled mimoun	2	2,2
Marsa ben mhidi	2	2,2
Sabra	2	2,2
Bab Elassa	2	2,2
Aricha	1	1,1
Beni bahdel	1	1,1
Les autres wilayas		
Bechar	7	7,5
Ain temouchent	6	6,5
Naama	5	5,4
El Bayad	3	3,2
Mascara	1	1,1
Tiaret	1	1,1
Maroc	1	1,1
Total	93	100,0

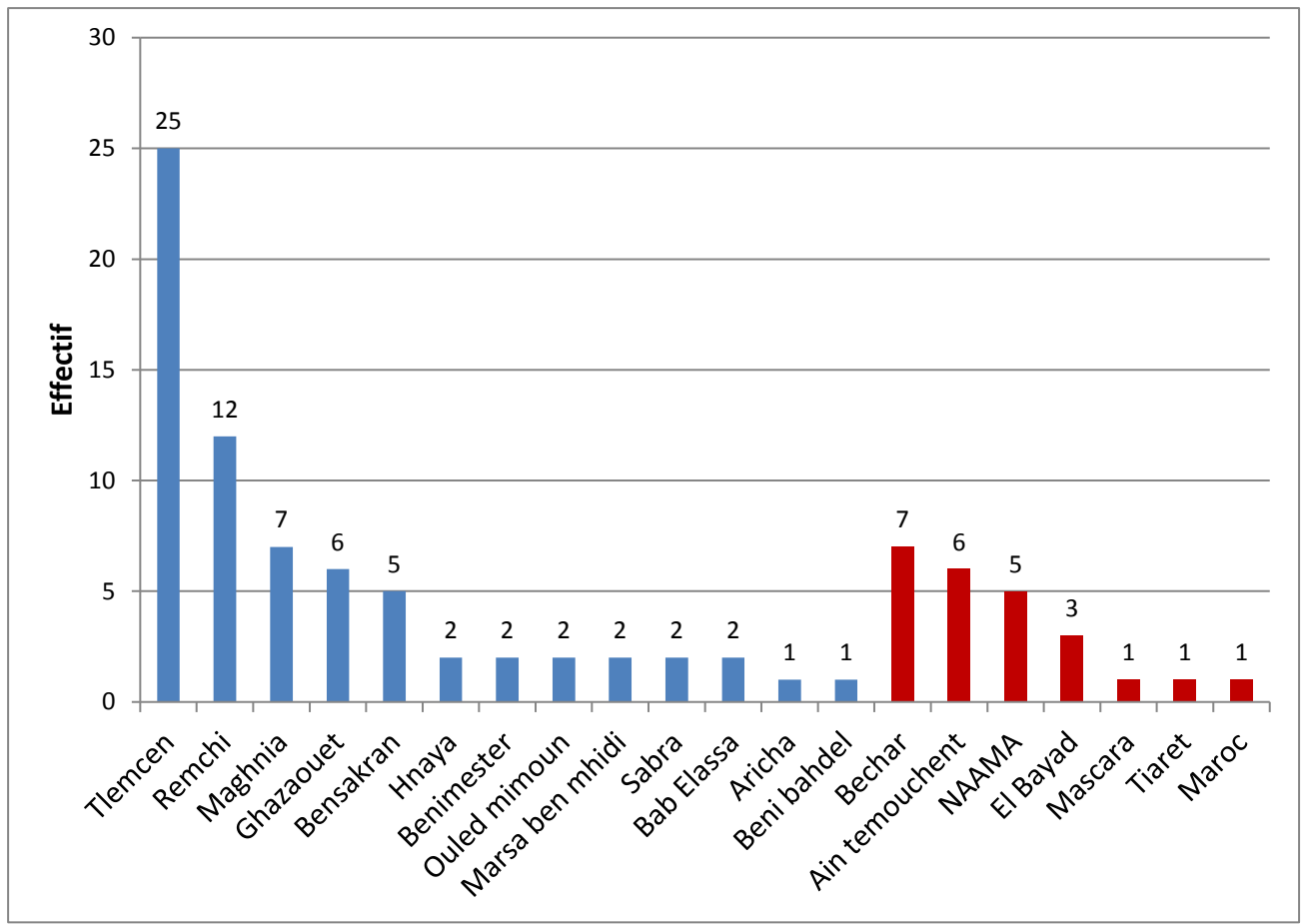


Figure 26 : répartition des patients selon la région d'origine

III . 2 . 8 . Répartition de la population selon les antécédents :

Antécédents personnels :

Dans notre série, 37 patients soit 42,5 % des cas étaient sans antécédents particuliers.

13 patients soit 17,1 % avaient un antécédent d'hémopathie maligne.

2 patients soit 2,3 % avaient un antécédent personnel de chimiothérapie.

Parmi les hémopathies malignes, nous avons retrouvé 8 syndromes myéloprolifératifs soit 9,2%, et 5 syndromes myélodysplasiques soit 5,7%.

Les 8 syndromes myéloprolifératifs se répartissent en 7 LMC, et un seul cas de thrombocytémie essentielles « TE ».

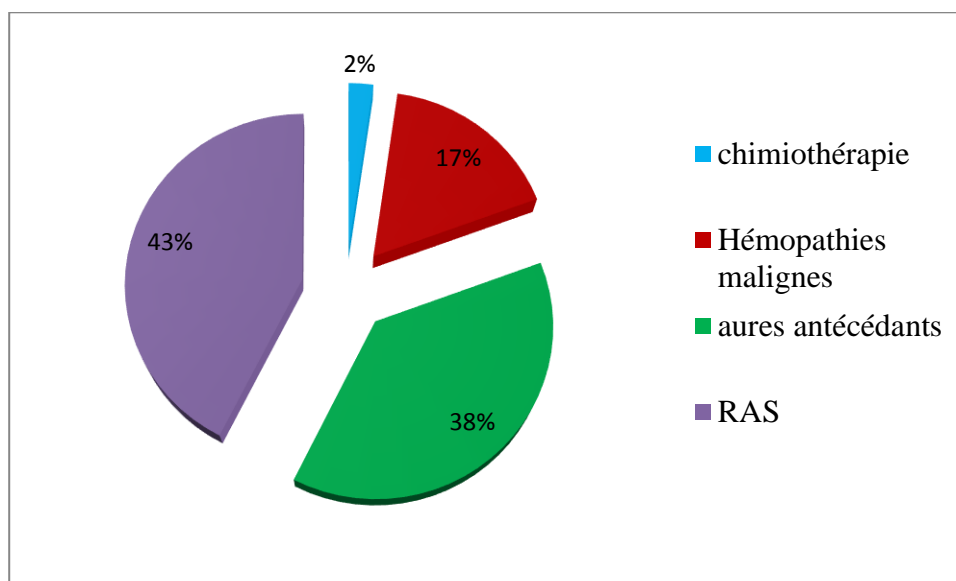


Figure 27 : Répartition selon les antécédents personnels

Antécédents familiaux :

Nous avons trouvé 2 cas avec antécédent familial de leucémie aiguë.

Exposition aux toxiques :

15 patients, soit 17,9% de notre population sont tabagiques.

3 patients, soit 3,6% des cas consomment des plantes toxiques

III . 3 Résultats cliniques :

III . 3 . 1 . Circonstances de découverte :

Sur 94 dossiers on a trouvé les résultats suivants :

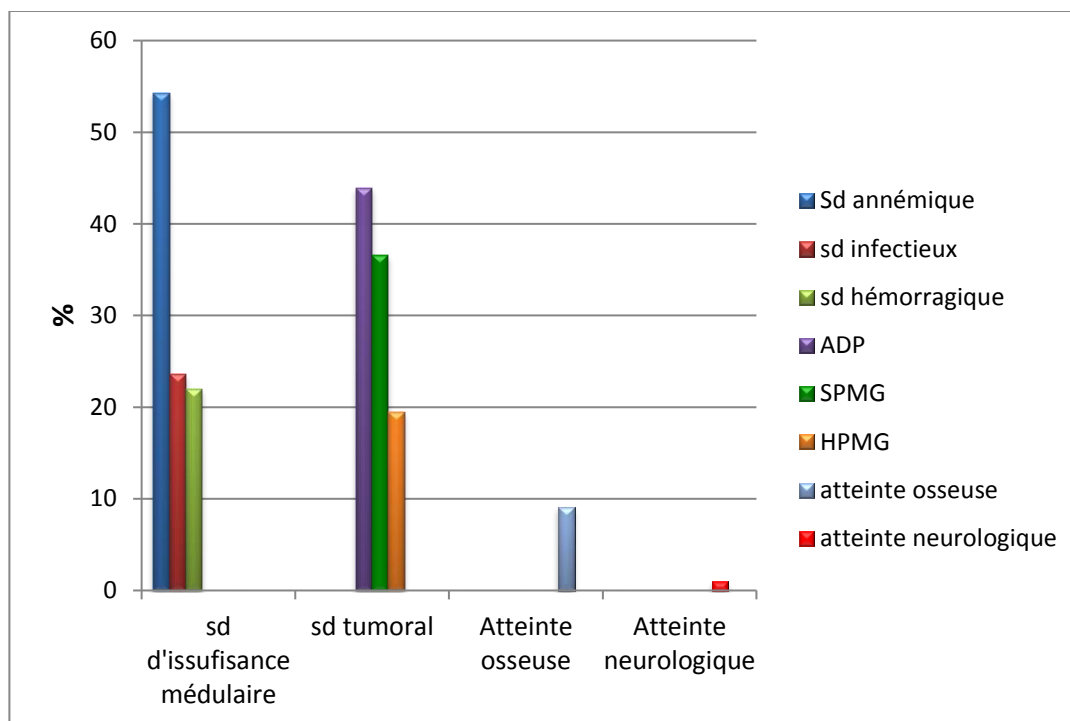


Figure 28 : Circonstances de découverte

Signes d'insuffisance médullaire :

La symptomatologie présentée par nos patients est dominée par le syndrome anémique, il est présent chez 69 adultes soit 54,3%.

Le syndrome hémorragique était observé chez 28 patients, soit dans 22 % des cas.

Le syndrome infectieux, se manifestant principalement par des infections à répétition, il était présent chez 30 patients, soit dans 23,6 % cas.

Trois signes d'insuffisance médullaire :

Les trois signes d'insuffisance médullaire étaient réunis chez 5 patients soit 5,3% des cas.

Syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral est dominé par la présence d'adénopathies qui étaient présentes chez 18 patients soit 43,9% des cas.

La splénomégalie avait été retrouvée chez 15 patients, soit une fréquence de 36,6%.

L'hépatomégalie est observée chez 8 patients, soit 19,5% des cas.

Association des deux syndromes :

Le syndrome d'insuffisance médullaire isolé est observé chez 64 patients, soit 68,1 % des cas.

Le syndrome tumoral isolé est observé chez 9 patients, soit 9,6 % des cas.

Cependant 21 patients présentaient les deux syndromes à la fois soit 22,3 % des cas.

Atteinte osseuse :

9 cas soit 9.1% ont été enregistrés comme présentant une atteinte osseuse à l'admission.

Le tableau ci-dessous montre la répartition des cas présentant l'atteinte osseuse en fonction du type de LA et de l'âge.

Nous constatons que 6 cas présentant l'atteinte osseuse à l'admission avaient une LAL dont 5 LAL-B.

Tableau 17 : L'atteinte osseuse en fonction du type de LA et de l'âge

patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Type de LA	LAM	LAL-B	LAL-2	LAL-B	LAL-B	LAL-B	LAM 2 sec	LAM 3V	LAL-B
Age (an)	36	17	46	41	20	57	32	58	50

Atteinte neurologique :

Un seul cas soit 1% a été enregistré comme présentant une atteinte neurologique à l'admission. Ce patient avait une LAL-3 selon la classification FAB / LAL-B type burkit selon la classification OMS.

III . 3 . 2 . Comorbidités et pathologies associées :

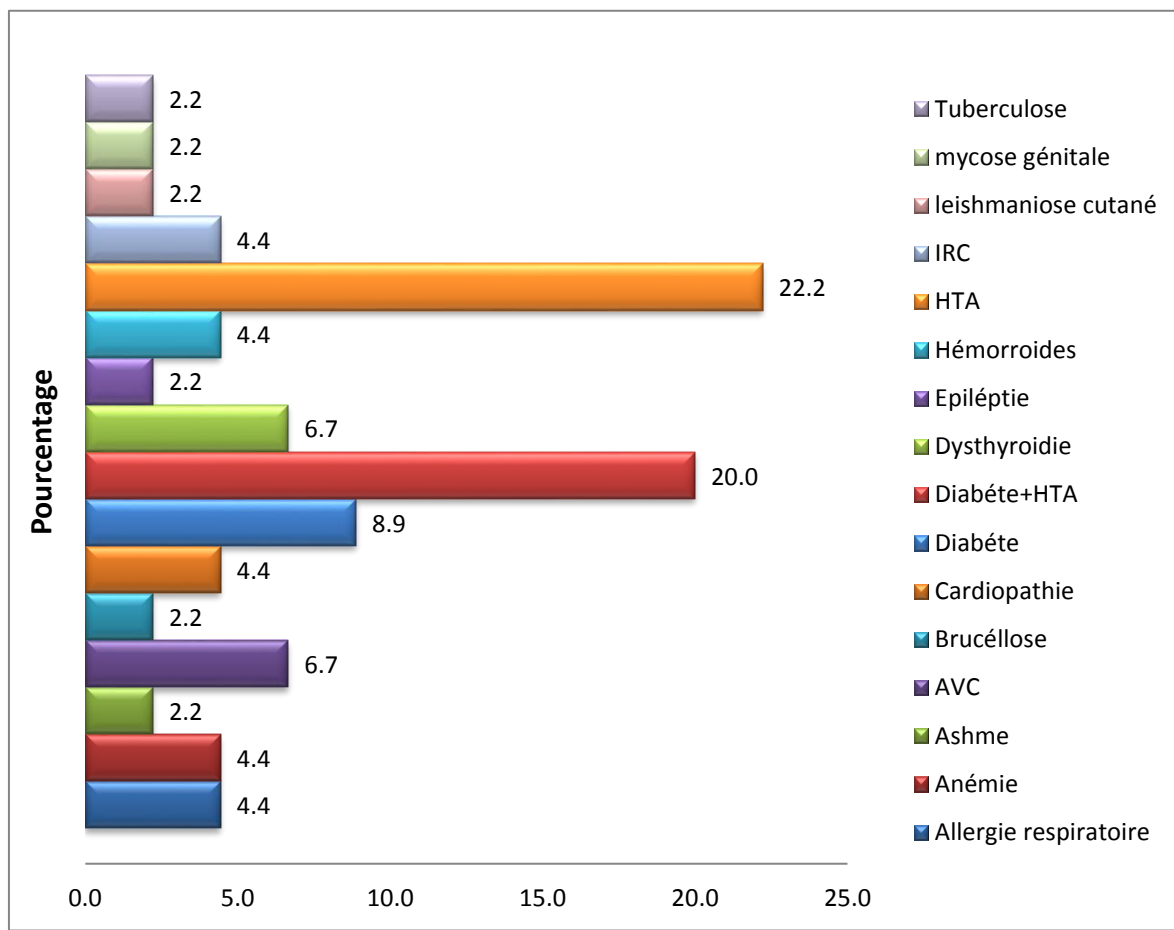


Figure 29 : Comorbidités et maladies associées.

Les maladies associées observées chez nos patients sont dominées par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de : HTA 22%, association HTA+diabète 20%, diabète 8,9% et d'autres maladies comme cardiopathies, dysthyroïdie ,l'insuffisance rénale ...

III . 4 Résultats biologiques :

III . 4 . 1 . Hémogramme :

a- Hémoglobine :

L'anémie est présente chez la majorité de nos patients soit 96,7% des cas

Le taux d'hémoglobine a varié entre 3.4 g/dl et 14 g/dl avec une médiane de 8.05 g/dl et une moyenne de 8.2 g/dl.

42 patients soit 46.7 % des cas ont une anémie légère avec un taux d'hémoglobine entre 8 et 12 g/dl.

15 adultes soit 16.7% des cas ont une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine inférieur à 6g/dl.

Seulement 3 patients soit 3.3 % des cas ont présenté un taux d'hémoglobine normal.

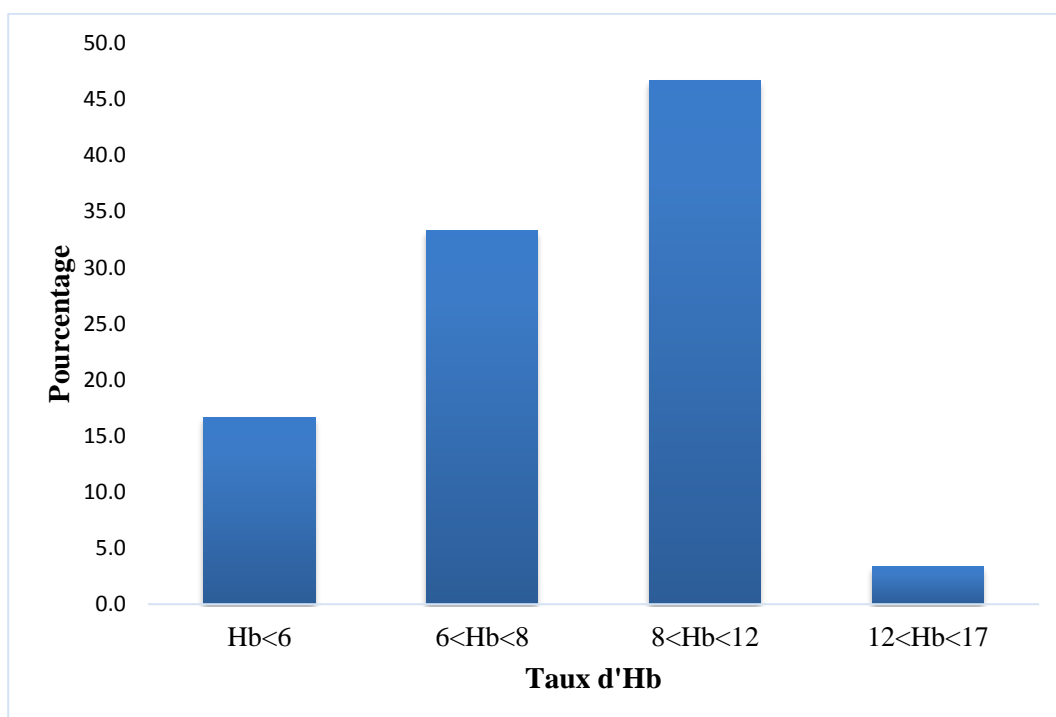


Figure 30 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

b- Globules blancs :

Le taux de GB a varié entre 0,413 et 205 G/l

15 patients soit 16,5% des cas ont présenté un taux de GB normal.

26 adultes avaient une leucopénie (soit 28.6 % des cas).

38 adultes avaient une hyperleucocytose avec des GB compris entre 10 et 100 G/l (soit 41,8 % des cas).

12 patients soit 13,2% des cas ont présenté une hyperleucocytose majeure supérieure à 100 G/l éléments/mm³.

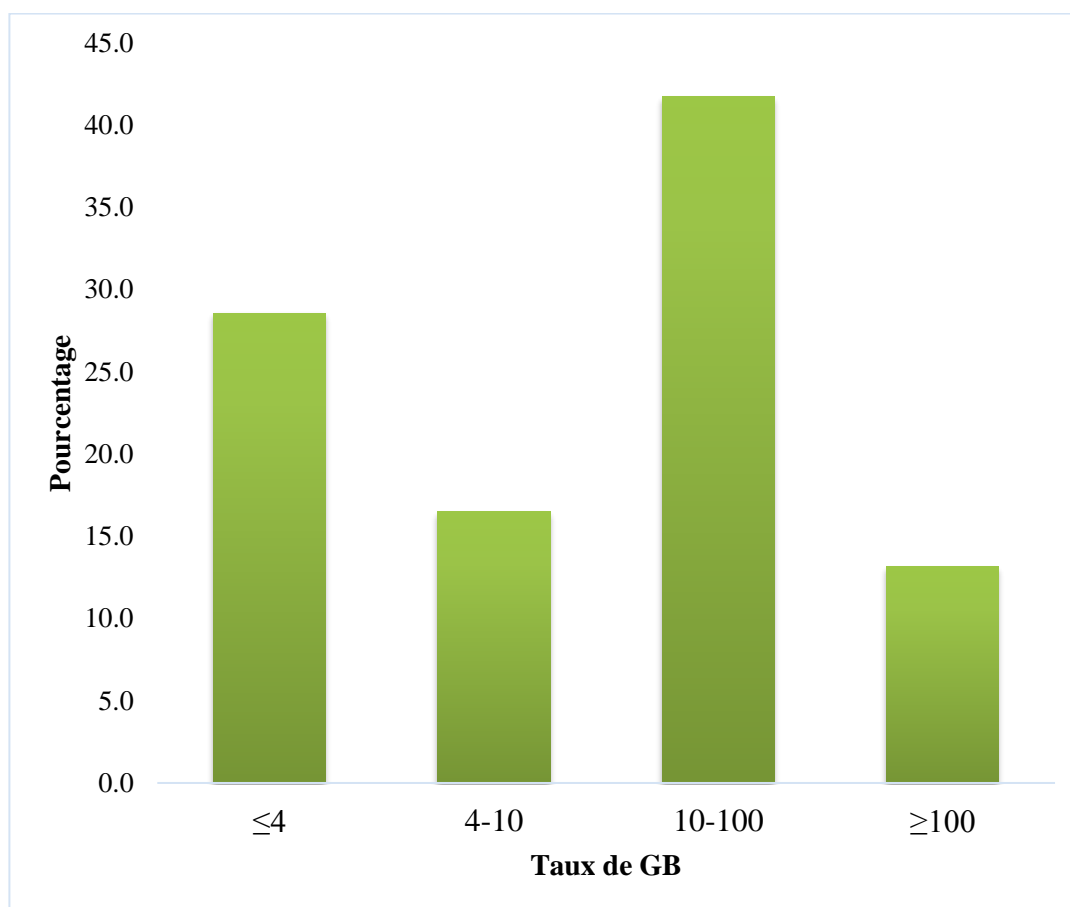


Figure 31 : Répartition des patients selon le taux de globules blancs

c- Plaquettes :

- La thrombopénie est présente chez la majorité de nos patients, soit 90,7% des cas
- Le taux de plaquettes variait entre 3 et 366 G/l
- 23 adultes avaient une thrombopénie majeure avec un taux < 20 G/l, soit 26.4% % des cas.
- 29 adultes avaient un taux comprises entre 50 et 150 G/l, soit 33.3% des cas.

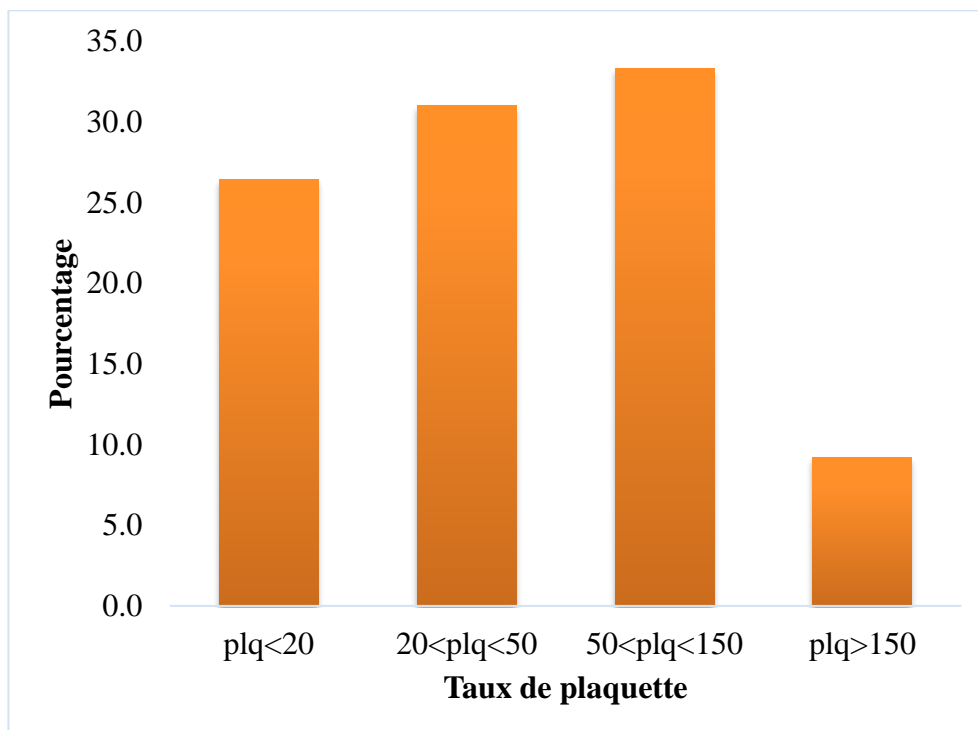


Figure 32 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes

Nous constatons que 22 patients, soit 23,4%, ont présenté une pancytopénie à leur admission.

d- FSP :

Taux de blastes dans le sang:

Mentionné sur 82 dossiers parmi 116.

- Le taux de blastes sur FSP a été variable de 0% à 100%, avec une moyenne de 41.73% et une médiane de 33%.
- La blastose périphérique était absente dans 5 cas, soit 6.1% des cas et présente dans 77 cas, soit 93.9%.

III . 4 . 2 . Myélogramme :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un myélogramme.

a- Richesse du myélogramme :

Nous constatons que la moelle hyperplasique ++++ constitue presque la moitié des cas soit 52,6%, cependant le reste est constitué principalement de moelles riches soit 42% des cas.

Un myélogramme de richesse + avec une MO hypocellulaire est retrouvé chez un seul cas seulement.

Tableau 18 : Richesse médullaire lors du myélogramme

	Fréquence	Pourcentage
+	1	0,9
++	5	4,3
+++	49	42,2
++++	61	52,6
Total	116	100,0

b- Taux de blastes médullaires :

Dans notre série le taux de blastes médullaires varie de 22 à 100%

L'infiltration blastique médiane au niveau médullaire est de 68.5 %, la moyenne est de 65.74 %.

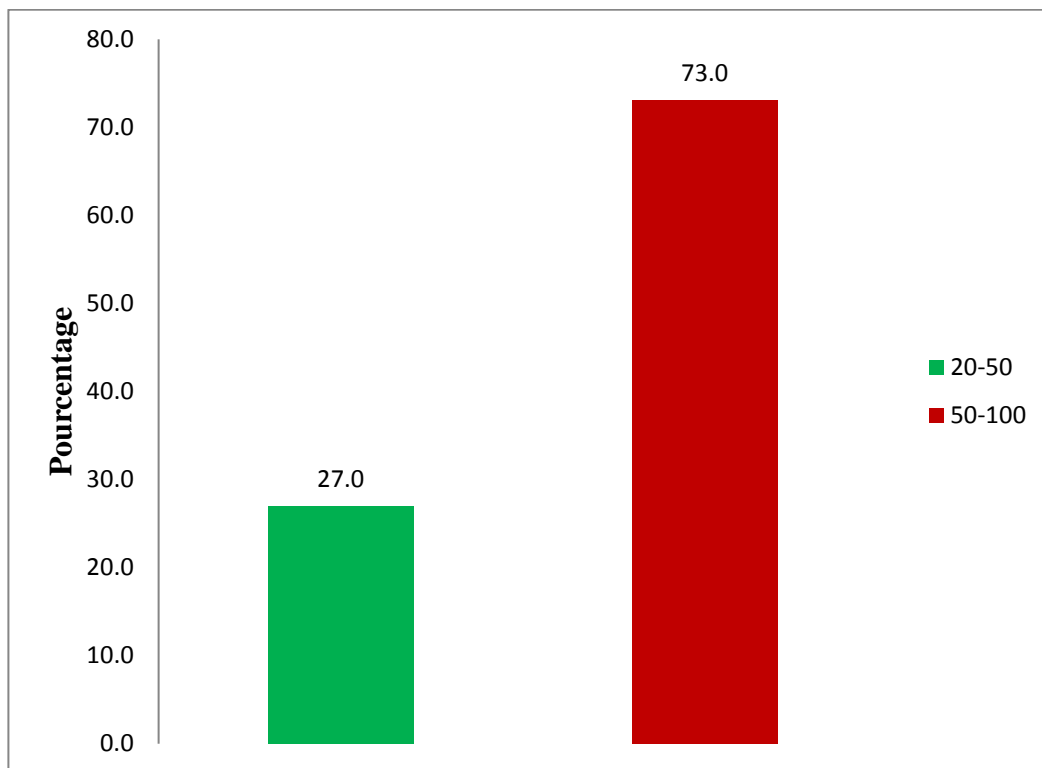


Figure 33 : Répartition des patients selon le taux de blastes médullaire

31 patients seulement, soit 27% des cas, présentaient un taux de blastes médullaires entre 20 et 50%, en revanche nous observons que plus des 2/3 de nos patients, soit 73%, ont présenté un taux de blastes médullaires entre 50 et 100%.

c- Etude qualitative :

Les signes de dysmyélopoïèse se retrouvent chez 17 patients soit 14,7%. Ils se manifestent par des anomalies cytologiques qualitatives d'une ou plusieurs lignées myéloïdes, érythroïde, granuleuses et mégacaryocytaires.

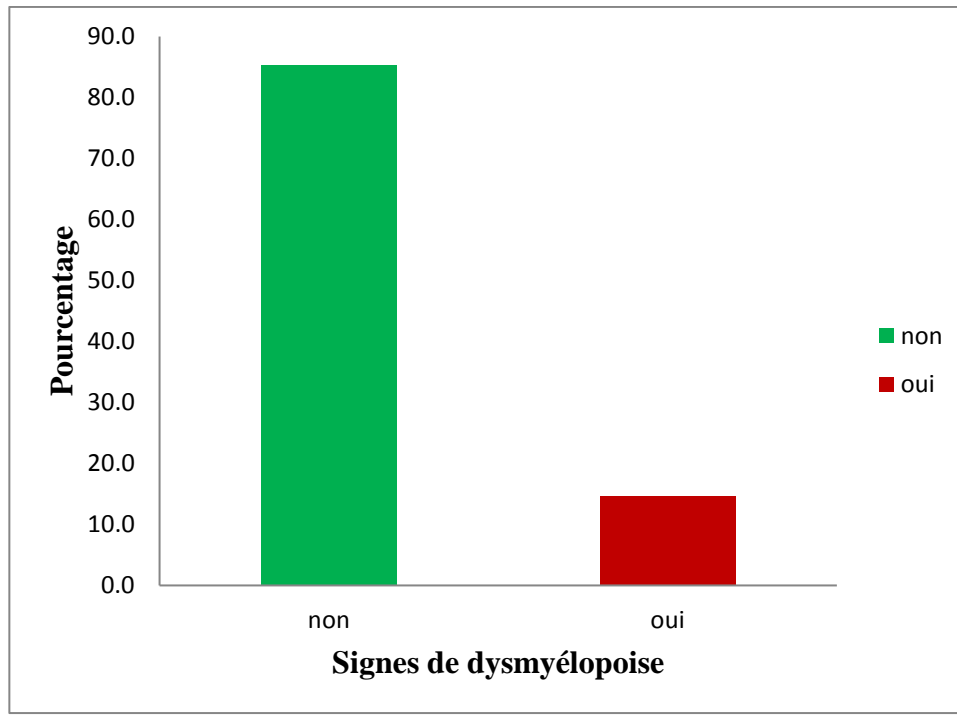


Figure 34 : Signes de dysmyélopoïèse associés

d- Coloration au Noir Soudan :

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

La réaction est positive dans 83 cas, soit 72,2% des cas, alors que dans 27,8 % la coloration au NS est négative.

	Fréquence	Pourcentage
NS -	32	27,8
NS +	83	72,2
Total	115	100,0

Tableau 19: Résultats de la coloration au Noir soudan

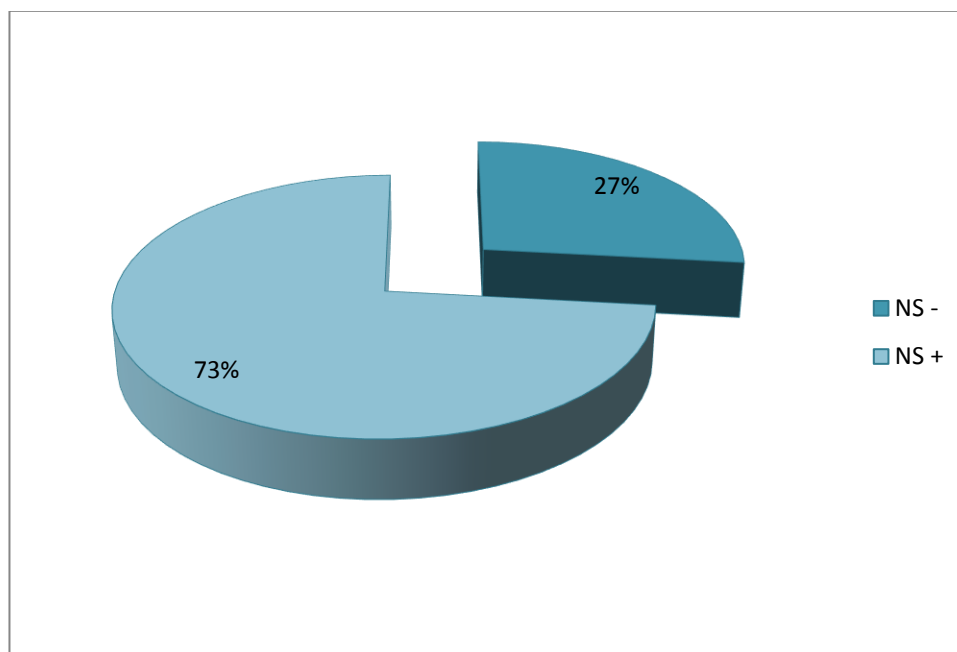


Figure 35 : Résultats de la coloration au Noir soudan

III . 4 . 3 . Répartition des LA selon les caractéristiques cytologiques :

a- Les LA de novo et LA secondaires :

Parmi les LA recensées pendant notre période d'étude, on retrouve que seulement 12,9% sont des LA secondaires.

Tableau 20 : Les LA de novo et LA secondaire

	Fréquence	Pourcentage
LA de novo	101	87,1
LA secondaire	15	12,9
Total	116	100,0

Tableau 21 : Leucémies aiguës secondaires

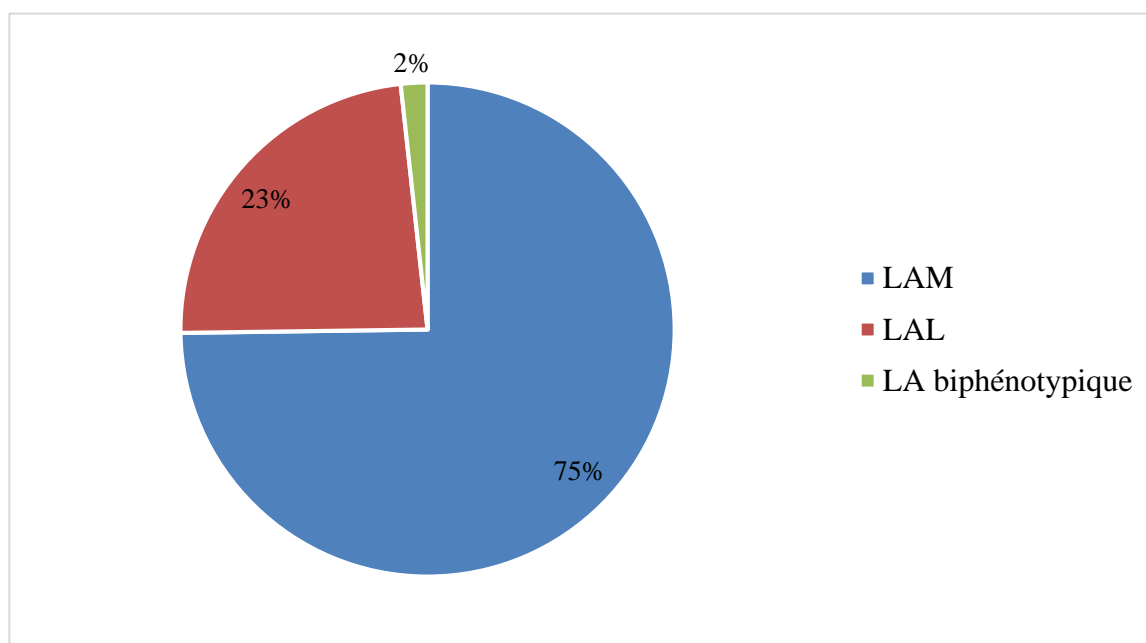
LA secondaire a une hémopathie maligne	8 cas de LA secondaire à un SMP	7 cas de LA secondaire à une LMC
		1 cas de LA secondaire à une thrombocytémie essentielles
	5 cas de LA secondaire à un SMD	
LA secondaire a une chimiothérapie	2 cas de LA secondaire à une chimiothérapie	

b- Répartition des leucémies aiguës:

L'étude du myélogramme et de la coloration cytochimique au NS réalisée au S.H.B.S CHUT nous a permis de classer les leucémies aiguës.

Tableau 22 : Répartition selon la lignée atteinte

	Fréquence	pourcentage
LAM	86	74,8
LAL	27	23,5
LA Biphénotypique	2	1,7
Total	115	100,0

**Figure 36 : Répartition en fonction des résultats du myélogramme selon la lignée atteinte**

74,8% des cas étudiés, soit 86 patients étaient de type myéloïde LAM, suivis des LAL en second position chez 27 patients soit 23,5% des cas ; cependant on n'a pas pu trancher entre LAL-2 et LAM0 chez 3 patients, soit 2,7% des cas.

La leucémie aiguë biphénotypique a été suspectée noté chez 2 patients selon les caractéristiques cytologiques hétérogènes des blastes.

Il faut noter aussi que des suspicions de LAM Cup Like nuclei ont été notées chez 3 patients, toutefois il nous a été impossible de confirmer le diagnostic par biologie moléculaire.

c- LAM :

Tableau 23 : Répartition des LAM selon les caractéristiques cytologiques

	Fréquence	Pourcentage
LAM sec	12	14,0
LAMDAC	15	17,4
LAM 1	11	12,8
LAM 2	19	22,1
LAM 3	7	8,1
LAM 4	13	15,1
LAM 5	2	2,3
LAM 6	7	8,1
Total	86	100,0

La répartition de LAM selon la classification FAB montre une prédominance du sous type LAM2 chez 19 patients soit 22,1% des cas, suivie par les LAM4 chez 13 patients avec un pourcentage égal à 15,1%, notons ici que la variante éosinophile était présente chez 2 patients soit 2,4% des cas.

11 patients, soit 12,8% des cas ont présenté une LAM1.

7 patients, soit 8,1% des cas ont présenté une LAM3, notons ici que la forme variante LAM3 var était présente chez 3 patients soit 3,5% des cas.

7 patients, soit 8,3% des cas ont présenté une LAM6.

2 patients, soit 2,3% des cas ont présenté une LAM5, l'un avec LAM5a, et l'autre avec LAM5b avec 1,2% pour chacune.

La LAM sec est enregistré chez 12 patients soit 14 % des cas.

Nous remarquons que notre série ne comportait aucun cas de LAM0 ni de LAM7. Cependant, des difficultés de classement de LAM se sont posées dans notre série chez 15 patients, soit 17,4 % des cas.

d- LAL**Tableau 24 : Répartition des LAL selon caractéristiques cytologiques**

	Fréquence	Pourcentage
LAL sec	4	14,8
LAL-1	8	29,6
LAL-2	14	51,9
LAL-3	1	3,7
Total	27	100,0

Les LAL sec étaient enregistrées chez 14,8% des cas

La répartition de LAL selon la classification FAB montre un pic de fréquence pour la LAL-2 présente chez 14 patients soit 51,9 % des cas, suivi des LAL-1 chez 8 patients soit 29,6 % des cas, cependant la LAL-3 était présente chez un seul patient soit 3,7% des cas.

III . 4 . 4 . Etude immunologique :

a- Fréquence de réalisation de l'immunophénotypage :

Mentionné sur 88 dossiers

L'immunophénotypage a été réalisé chez 47 patients seulement, soit 53,4 % des cas. Il a aidé à confirmer 18 cas de LAL, soit 38,3% des cas, bénéficiant de la CMF, à sous classer les LAL de notre population, et il a permis également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes chez 28 patients, soit 59,6 % des cas, bénéficiant d'une CMF.

L'immunophénotypage a permis aussi de confirmer la LA biphénotypique chez 2% de notre population.

Le diagnostic des LAM a été confirmé par immunophénotypage chez 28 patients, dont 11 ont présenté une LAM avec composante monocytaire.

Deux cas de LAM 0 ont été révélés par l'immunophénotypage, dont la cytologie n'a pas pu trancher entre cette dernière et la LAL-2.

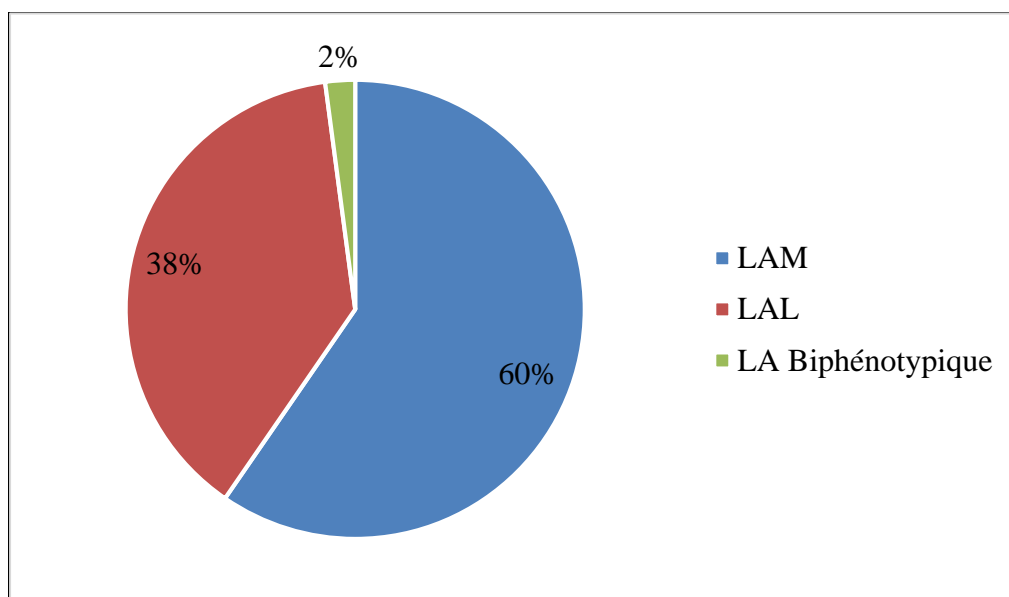


Figure 37 : Résultats de l'immunophénotypage selon le type de LA

b- Répartition des LAL selon les caractéristiques immunologiques (classification EGIL)

C'est une classification basée sur les critères d'immunophénotypage par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires.

Nous constatons que dans notre série d'étude 18 patients, soit 38,3 % des cas, ont été confirmés par cytométrie en flux.

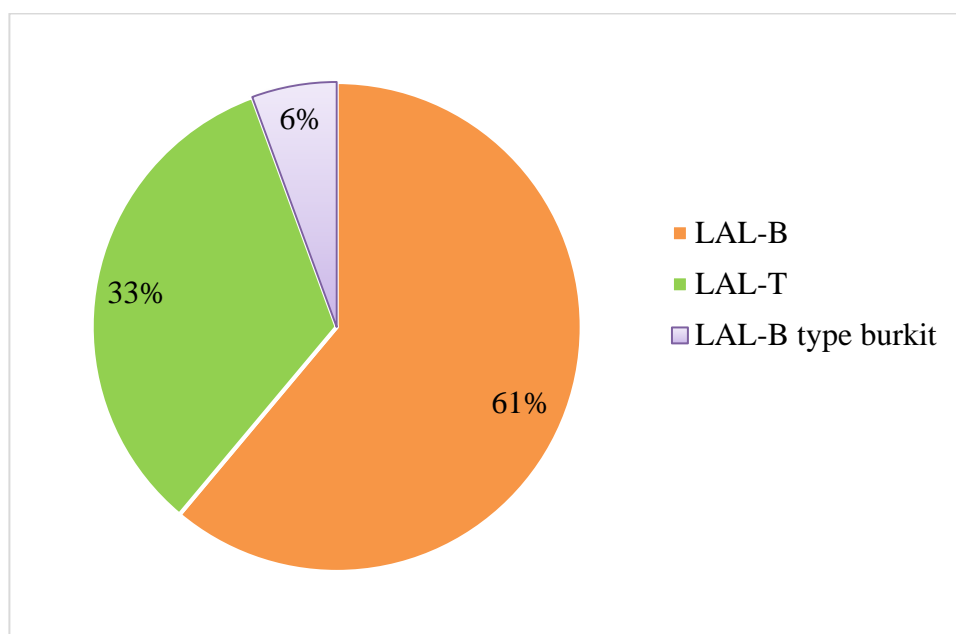


Figure 38 : Répartition des LAL selon la classification EGIL

L'étude immunologique de notre population a révélé que la LAL-B était le sous type le plus fréquent, elle était notée chez 11 patients avec un taux de 61,1% des LAL suivi des LAL-T chez 6 patients, soit 33,3% des LAL dont un seul patient a présenté une LAL-T III cortical.

Un seul cas, soit 5,6% des LAL, a été enregistré comme présentant une LAL-B type burkit.

Il faut noter que parmi les LAL-B recensés nous avons trouvé un cas de LAL-B-II et un cas de LAL-pré B (LALB-III).Cependant parmi les LAL-T recensés, on a trouvé un cas présentant une LAL pro-T (LALT-I),et un autre cas présentant une LALT-cortical(LALT III)

III . 4 . 5 . Etude génétique :

Cytogénétique conventionnelle (Caryotype) :

Sur 93 dossiers, 34 patients soit 37 % ont bénéficié d'un caryotype.

➤ *Réalisation du caryotype :*

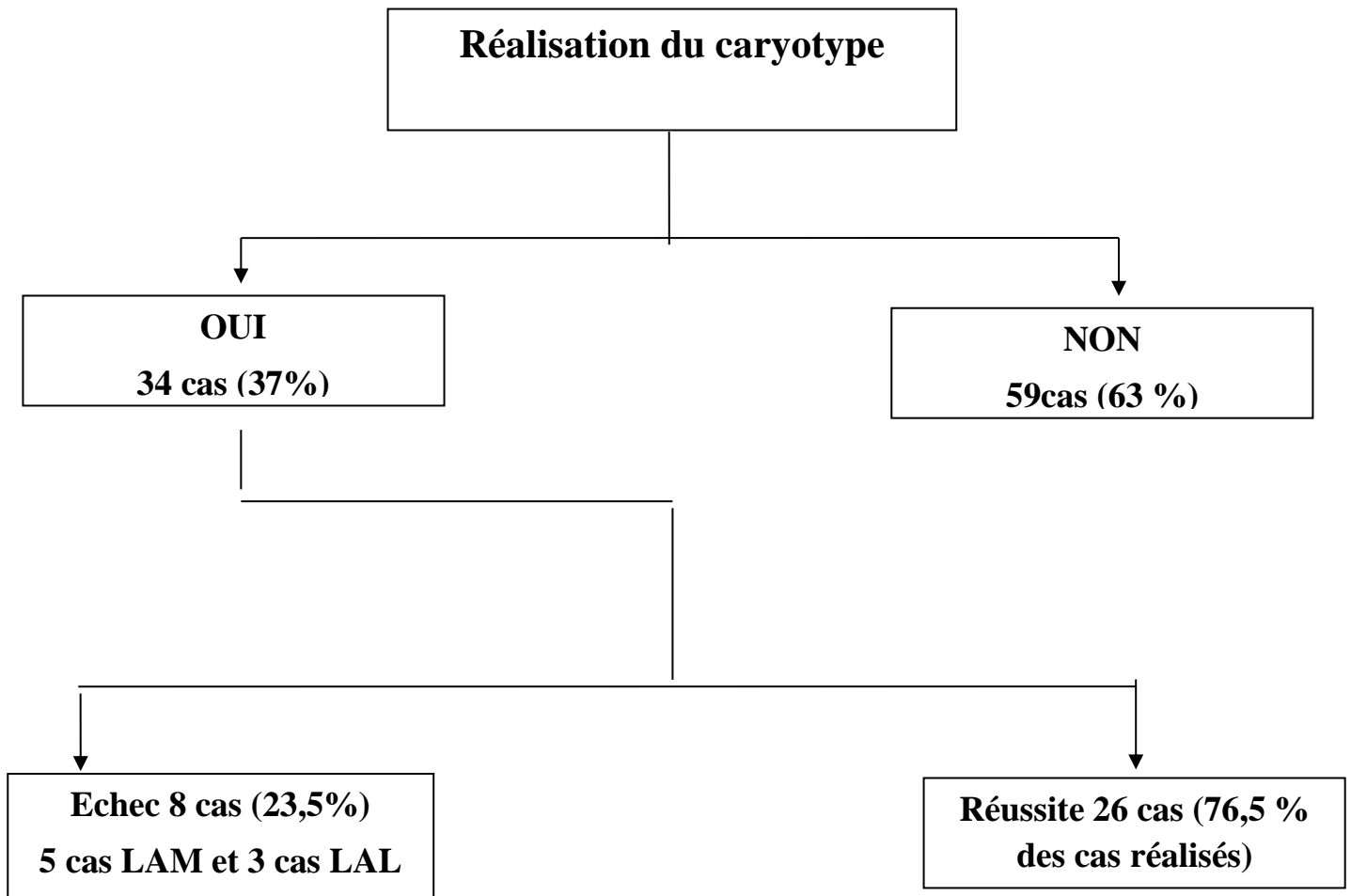


Figure 39 : Réalisation du caryotype dans notre population

Répartition selon les caractères cytogénétiques

➤ **Répartition des LAM selon les caractères cytogénétiques :**

La cytogénétique conventionnelle a été réalisée chez 24 patients atteints d'une LAM, soit 70,4% des cas réalisés.

8 patients, soit 33,3% des cas, atteints d'une LAM n'ont présenté aucune anomalie cytogénétique, cependant l'échec de culture était noté chez 5 cas soit 20,8%.

Les anomalies cytogénétiques de nos patients présentant une LAM sont représentées par le tableau suivant :

Tableau 25 : Répartition des patients selon les anomalies du caryotype au cours des LAM

	Fréquence	Type de LA	Pronostic
Caryotype complexe	1	LAM	Facteur pronostic défavorable.
Caryotype hyperdiploïde avec anomalies chromosomiques clonales de nombre	3	LAM	Facteur pronostic intermédiaire
caryotype pseudodiploïde avec anomalie chromosomique de structure	1	LAM sec SMD	Facteur pronostic défavorable
t (15;17)	3	LAM 3	Facteur pronostic favorable
t (8;21)(q22;q22)	1	LAM	Facteur pronostic favorable
t (9;22), chromosome Philadelphie positive	2	LAM	Facteur pronostic défavorable.
sans anomalie	8	/	/
Echec de culture	5	/	/
Total	24	/	/

Le caryotype conventionnel démontre une translocation t (15;17) qui était enregistrée chez 3 patients, soit 12,5% des cas ; il s'agit de patients atteints de LAM 3. Notons ici que le facteur pronostic est favorable.

Le caryotype hyperdiploïde avec anomalies chromosomiques clonales de nombre était présent chez 3 patients atteints d'une LAM, soit 12,5% des cas. Il s'agit d'un facteur pronostic intermédiaire.

La translocation t (9;22) (chromosome Philadelphie) était présente chez 2 patients atteints d'une LAM, soit 8,3% des cas. Cette translocation est liée à un facteur pronostic défavorable.

D'autres anomalies rares étaient révélées dans notre série d'étude, nous citerons le caryotype pseudodiploïde avec anomalie chromosomique de structure, la translocation récurrente t (8;21)(q22;q22) et le caryotype complexe avec un taux de 4,2% pour chacune.

➤ **Répartition des LAL selon les caractères cytogénétiques :**

La cytogénétique conventionnelle a été faite chez 10 patients atteints d'une LAL, soit 29,3% des cas réalisés.

Aucune anomalie n'a été constatée chez 5 patients atteints d'une LAL soit 50% des cas.

L'échec de culture était présent chez 3 cas soit 30%.

L'anomalie cytogénétique au cours des LAL était révélée chez deux cas seulement, un cas présentant un caryotype complexe, et le second cas a présenté une anomalie chromosomique de type isochromosome i(8) (q10).

Tableau 26 : Répartition des patients selon les anomalies du caryotype au cours des LAL

	Fréquence	Type de LAL	Pronostic
Anomalie chromosomique : isochromosome i(8) (q10)	1	LAL- B	Facteur pronostic intermédiaire.
Caryotype complexe	1	LAL -B	Facteur pronostic défavorable.
sans anomalie	5	/	/
Echec de culture	3		
Total	10	/	/

➤ **Pronostic :**

Sur les 26 caryotypes réussis, une évaluation pronostique de nos patients selon les écrits récents de la littérature a été établie :

4 cas, soit 50% des caryotypes réussis, ont présenté un facteur pronostique défavorable.

2 cas, soit 25% des caryotypes réussis, ont présenté un facteur pronostique intermédiaire.

2 cas, soit 25% des caryotypes réussis, ont présenté un facteur pronostique favorable.

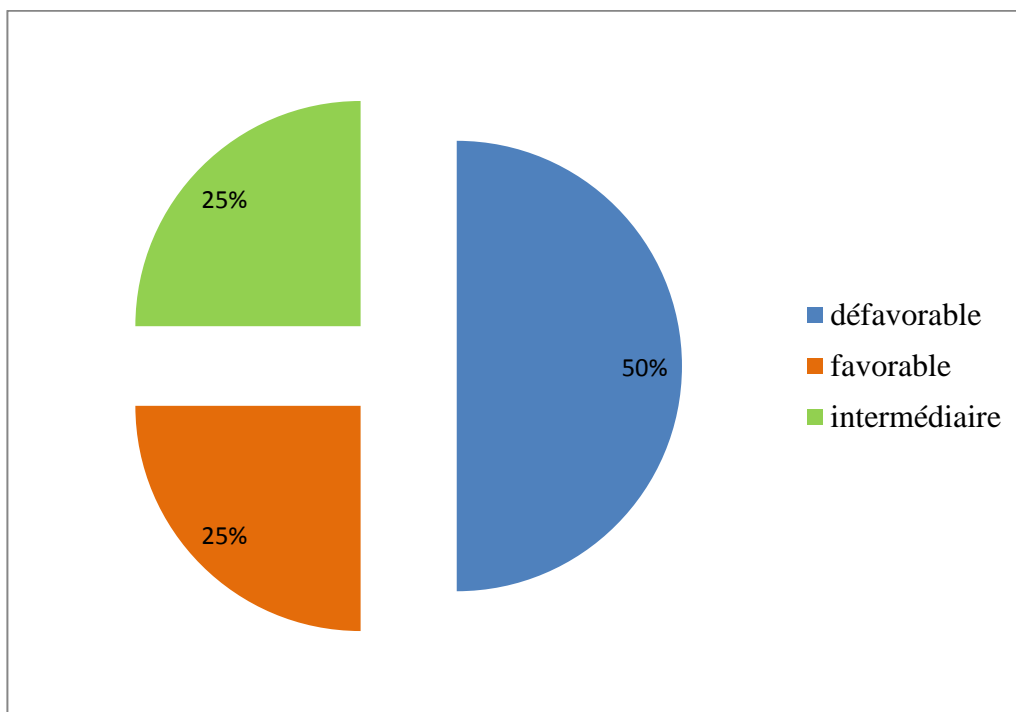


Figure 40 : Répartition selon les facteurs pronostiques cytogénétiques

Cytogénétique moléculaire FISH

Sur 93 dossiers, seulement 12 patients soit 13 % ont bénéficié de la cytogénétique moléculaire FISH.

L'échec de culture était présenté chez 1% des cas seulement.

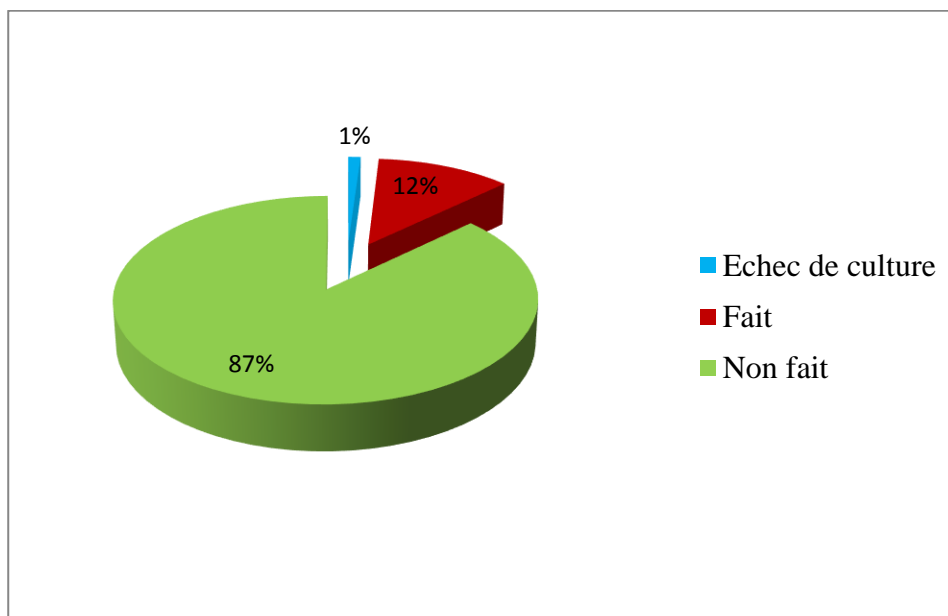


Figure 41 : Réalisation de la cytogénétique moléculaire FISH

Les résultats de l'étude cytogénétique moléculaire FISH sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 27 : Cytogénétique moléculaire FISH

	Fréquence	Type de LA
Echec de culture	1	/
présence du réarrangement BCR/ABL, t(9;22) ,chromosome Philadelphie +	2	LAM sec LMC
		LA biphénotypique
Réarrangement du locus MLL en 11q23, facteur de pronostic défavorable	1	LAL-B
sans anomalie	8	/
Total	12	/

Nous remarquons que 8 patients soit, 8,6% des cas, n'avaient aucune anomalie cytogénétique moléculaire.

Deux patients ont présenté le réarrangement BCR/ABL équivalent moléculaire de la translocation t (9;22) (chromosome Philadelphie +), il s'agit d'un patient atteint d'une LAM secondaire a une LMC, et d'un autre patient atteint d'une LA biphénotypique .

Un patient de notre population a présenté un réarrangement du locus MLL en 11q23, il s'agit d'un patient atteint d'une LAL-B. Notons ici qu'il s'agit d'un facteur de pronostic défavorable.

IV . Discussion :

Notre étude a recensé 116 cas de leucémies aiguës diagnostiquées au service d'hémodiologie et banque de sang et pris en charge au service d'hématologie du CHU Tlemcen, sur une période de 3ans allant de janvier 2015 à mars 2018.

IV . 1 Résultats épidémiologiques :

Fréquence globale de la maladie :

La fréquence moyenne annuelle des LA dans notre série est de 36,33 cas par an. L'année 2015 a connu le plus grand nombre de cas (42 cas).

Selon les statistiques du S.H du CHU Tlemcen, environ 475 cas d'hémopathies malignes sont répertoriés pendant une période de 3 ans (2015,2016 et 2017). Nous nous sommes basées sur ces données pour calculer la fréquence des LA par rapport aux hémopathies malignes. Elle est de 24 % ;ce taux est un peu plus élevé par rapport à ce qui a été précédemment rapporté par le groupe européen RARECare qui trouve que la LA représente 10 à 15 % d'hémopathies malignes.(5)

En ce qui concerne la répartition annuelle des types de LA durant notre période d'étude, nous avons enregistré une moyenne de 29,3 cas pour les LAM, et 6,66 cas pour les LAL ,ce qui contraste avec la série de D. Sawadogo et all à Abidjan (113) qui retrouve des fréquences plus élevées.

Incidence

L'incidence moyenne annuelle de leucémie aiguës tous types confondus retrouvée au cours de notre période d'étude de 3 ans était de 3,66 cas par 100 000 habitants /an.

L'incidence des LAM au cours de notre période d'étude est de 2,93 cas par 100 000 habitants et par an. , et celles des LAL était de 0,66 cas par 100 000 habitants et par an.

Plusieurs études se rapportant à l'incidence retrouvent des résultats controversés. A titre d'exemple les résultats du réseau FRANCIM (114) retrouvent un taux de 4,7 pour les LAM et 1,6 pour les LAL. Cela revient certainement à la courte période d'étude ,ainsi qu'à l'échantillonnage réduit.

D'autres études menées en France et aux USA (115) retrouvent des taux de 3,69 et 4,06 pour LAM, le taux pour LAL est en revanche de 1, 45 et 1,6.Cependant le Royaume-Uni et l'Irlande (116) retrouvent des taux d'incidence plus élevés. Il s'agit de pays développés aux

conditions tout à fait différentes des nôtres, notamment en ce qui concerne le diagnostic des cas, mais aussi la population qui est plus âgée et donc présente un risque plus élevé.

Par contre, nos résultats concordent avec l'étude réalisée au Cote d'Or en 2005(115) qui retrouve un taux d'incidence de 2,47 pour la LAM et ceux de l'étude multicentrique nationale menée en Algérie(117) qui retrouve un taux d'incidence pour les LAL de 0,47.

Répartition selon le genre :

Dans notre série, nous trouvons une discrète prédominance féminine avec un sex-ratio H/F de 0,96. Ceci est discordant avec la littérature, où le sex-ratio est d'environ 1.3 en faveur du sexe masculin.(21)

Cette divergence des résultats peut être expliquée par notre méthodologie d'échantillonnage qui consistait à ne cibler que les LA diagnostiqués au S.H.B.S.CHUT.

En revanche, nos résultats corroborent avec l'étude de Benjelloun Salma (118) entre 2009 et 2010 à Fès où le sex-ratio H/F été de 0 ,94.

Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de notre population d'étude est de 50,5 ans, et l'âge médian est de 52 ans, tous types et genres confondus, avec des extrêmes allant de 16 à 88ans. Plusieurs études retrouvent des résultats controversés .A titre d'exemple, les résultats de l'étude de Benjelloun Salma(118) entre 2009 et 2010 à Fès, qui retrouve un âge moyen de 45,62 ans et des extrêmes allant de 16 à 76 ans ;une autre étude réalisée à l'hôpital militaire à Rabat retrouve un âge moyen de 41 ans avec des extrêmes d'âge de 15 et 86 ans.(119)

L'âge moyen de nos patients présentant une LAM était de 54.42 ans, et l'âge médian était de 58.5 ans.

En revanche, aux Etats-Unis, la médiane d'âge est de 67 ans, et en Basse-Normandie, l'équipe de X. Troussard rapporte un âge moyen des LAM de 63 ans.(5), ceci peut être expliqué par la population algérienne jeune

De même une autre étude réalisée à Toulouse(120) ,retrouve un âge médiane de 65 pour les LAM avec des extrêmes d'âge de 15 et 86 ans.

Par ailleurs l'âge médian des LAM retrouvé dans la littérature est de 68 ans(21)

L'âge moyen des adultes présentant une LAL dans notre série était de 36.71 ans, et l'âge médian été de 32,5 ans avec des extrêmes allant de 16 à 70 ans.

Nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude épidémiologique nationale des leucémies aigues lymphoblastiques de l'adulte (117) réalisée en Algérie entre 2010 et 2013 ,avec un âge médian au moment du diagnostic de 31 ans et des extrêmes allant de 18 à 87 ans.

Région sanitaire d'origine :

Les données concernant l'origine des patients étaient retrouvées uniquement sur 93 dossiers, ce qui pourrait influencer nos résultats.

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

Ces résultats ne peuvent refléter la réelle répartition des leucémies aiguës dans la région de Tlemcen à cause du manque d'exploitation de tous les dossiers.

Antécédents:

Les données concernant les antécédents étaient mentionnées uniquement sur 87 dossiers ce qui pourrait influencer nos résultats.

Dans notre série, nous avons retrouvé 8 syndromes myéloprolifératifs soit 9,2% ,5 syndromes myélodysplasiques soit 5,7% , .

Les 8 syndromes myéloprolifératifs se répartissent en 7 LMC, et un seul cas de thrombocytémie essentielles « TE ».

2 cas de LA secondaire à une chimiothérapie ont été enregistrés.

Ces résultats étant plus au moins proches de ceux rapportées par l'étude rétrospective réalisée au Maroc en 2015 (119) qui ont trouvé 14 patients suivis d'une LMC , 3 patients suivis pour un SMD et 3 antécédents de chimiothérapie

IV . 2 Résultats cliniques : Circonstances de découverte :

Les données cliniques étaient mentionnées sur 94 dossiers seulement ce qui pourrait influencer nos résultats.

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

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

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

Ces résultats concernant les circonstances de découverte corroborent avec l'étude marocaine réalisée par Benjelloun Salma (118).

Dans notre série d'étude, les maladies associées aux leucémies aiguës sont dominées par les pathologies chroniques du sujet âgé à type de diabète, d'hypertension artérielle et de cardiopathies. D'autres maladies sont notées à type d'insuffisance rénale, infections.., par ailleurs très peu d'études s'intéressent aux pathologies associées à ce type d'hémopathies malignes.

IV . 3 Résultats biologiques :

Hémogramme :

Les données de l'hémogramme étaient présentes chez seulement 87 patients ce qui pourrait influencer nos résultats.

Dans notre population nous avons constaté que 96,7% ont présenté une anémie d'intensité variable, modérée à très sévère, suivie de la thrombopénie dans 90,8% des cas, enfin de la leucopénie était présente chez uniquement 28,6% des cas avec un cas très grave objectivant un taux de GB égal à 0,413 G/l.

50 patients, soit 55% des cas, ont présenté une hyperleucocytose dont 13,2% avaient une hyperleucocytose majeure supérieure à 100 G/l.

La pancytopenie est retrouvée dans 23,4% des cas.

Nos résultats sont corrélables avec de nombreuses études ; nous citons parmi elles, l'étude rétrospective étalée sur 9 ans réalisée à Rabat en 2015 par el mathari.A (119) qui a trouvé 80,2% des cas présentant une anémie, 16,7% des cas avec une hyperleucocytose majeure.

Une autre étude épidémiologique tunisienne réalisée entre 1998 et 2002 (28) a trouvé une anémie chez 88,5% des cas, une thrombopénie chez 80,5% des cas, une hyperleucocytose chez 64,5% des cas et une pancytopenie chez 10,5% des cas.

Le FSP montre une btastose sanguine dans 93,9 % des cas, cette valeur est très proche de l'étude tunisienne à propos de 193 cas réalisée par Nejia Braham Jmili et al (28) qui retrouve

une blastose périphérique dans 92%. De même l'étude marocaine réalisée par amine el matahri(119) rejoint nos résultats avec un taux de blastose péréphérique de 95%.

Myélogramme :

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

La blastose médullaire a varié de 22 à 100% avec une moyenne de 65,74 % ,ceci corrobore avec les données de l'étude réalisée par el mathari.A à Rabat (119) et l'étude tunisienne réalisé par Nejia Braham-Jmili, et all à l' hôpital Farhat-Hached Sousse(28),les taux respectifs étaient de 67% et 65%.

La totalité de nos patients ont bénéficié de la coloration au Noir soudan, cependant aucune donnée concernant cette coloration n'a été rapportée par la littérature. Notons ici que la majorité des études maghrébines et internationales se sont basées dans leurs diagnostics sur la coloration cytoenzymatique au myéloperoxydase, ce qui n'est pas disponible au niveau du S.H.B.S CHU Tlemcen.

Les études cytologiques et cytochimiques ayant été réalisés au S.H.B.S unité de cytologie CHUT.

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, 74,8 % sont de lignée myéloïde et 23,5 % sont de lignée lymphoïde.

Ces proportions sont concordantes à celles décrites en Europe et aux Etats-Unis où les LAM représentent 75 à 80 % des leucémies aiguës chez l'adulte.(121)

Il en est de même pour l'étude française réalisée par Lydvine Raidelet en 2010 qui retrouve des résultats proches des nôtres.(122)

Par ailleurs plusieurs études épidémiologiques retrouvent des résultats plus au moins différentes .A titre d'exemple, l'étude tunisienne de Nejia Braham Jmlili et al (28) qui a enregistré 51,8% des LAM,40,4% des LAL ,et 7,8% des LADAC selon la classification du groupe FAB, et les deux études marocaines de Benjelloun Salma (118) et de amine el matahri (119) qui ont enregistré respectivement 61% et 64 % des LAM , 28% et 33% des LAL,11% et 3% des LA non précisées (MPO-).

En effet, dans notre série d'étude, des difficultés de classement se sont posées, où il a été impossible de trancher entre LAL-2 et LAM0 chez 3 patients soit 2,7% des cas, d'où la nécessité de caractériser la population blastique par l'immunophénotypage et les techniques de cytogénétiques et biologie moléculaire afin d'affirmer le diagnostic et aussi mieux cibler le traitement.

Leucémie aiguës myéloblastique :

La répartition des cas de LAM, dans notre série, sur le plan cytologique selon la classification FAB est comparable aux données de la littérature. Dans notre population d'étude, la lignée myéloïde est dominée par le sous type LAM2 qui représente 22,1% des cas, suivie par LAM4 chez 15,1% des cas, notons ici que la variante éosinophile était présente avec un taux de 2,4% des cas.

La LAM1 était présente chez 12,8% des cas et le sous type LAM 6 et LAM3 étaient présent avec un taux de 8,1% pour chacune, toutefois il faut noter ici que la forme variante LAM3 var a présenté 3,5% des cas.

La LAM5 était parmi les formes rares dans notre série, elle était enregistrée avec un taux de 2,3%. Notons ici que les deux formes de LAM5 ont été présentes ; la forme peu différenciée LAM5a et la forme différenciée LAM5b.

Aucun cas de leucémie aiguë indifférenciée LAM0 n'a été enregistré, cela peut être expliqué par le fait qu'il est souvent confondu avec la LAL-2, et aussi la non réalisation de l'immunophénotypage chez tous les patients, qui permet de les distinguer.

Nous avons constaté que notre série ne comportait aucun cas de LAM7. Ceci peut être expliqué par sa rareté et que ce type est plus fréquent en pédiatrie.

En revanche, dans notre série des difficultés de classement de LAM se sont posées dans 17,4% des cas.

Différentes études nationales, maghrébines, et internationales retrouvent des résultats plus au moins proches.

Nous avons réalisé une comparaison des différents sous types de LAM avec d'autres études ; L'étude tunisienne de Nejia Braham Jmlili et al(28), l'étude marocaine réalisée par amine el matahri(119) ,et l'étude française réalisée par Lydvine Raidelet(122)

Les résultats en pourcentage sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 28 : Comparaison des différents sous types des LAM

	Notre série	Série tunisienne	Série marocaine	Série française
LAM0	0	0	2,1	3,9
LAM1	12,8	12	8,3	12,4
LAM2	22,1	17	16,6	20,9
LAM3	8,1	15	4,2	8,5
LAM4	15,1	16	7,3	14,7
LAM5	2,3	15	13,5	17,1
LAM6	8,1	7	2,1	6,2
LAM7	0	1	0	0
LAMDAC	17,4	17	17,7	16,3
LAM sec	14	/	/	/

Nos résultats étaient dans la fourche des données de la littérature pour tous les sous type sauf LAM0 et LAM5.

Aucun cas de LAM0 n'a été enregistré dans notre série, ceci peut être argumenté par leur aspects morphologique qui est très proche de celui des LAL, et donc la difficulté de trancher entre ce sous type et la LAL-2. Il faut noter que l'immunophénotypage est ici indispensable, il va permettre d'affirmer la lignée myéloïde de la prolifération.

Notre série d'étude présentait un taux bas de LAM5 ce qui est discordant avec les résultats retrouvés dans la littérature, où le taux des LAM5 est d'environ 15%.(55)

La divergence des résultats peut être argumentée par la taille de l'échantillon qui diffère d'une étude à une autre ainsi que les différences d'ordre méthodologique dont la durée et type d'étude.

La leucémie aiguë lymphoblastique :

Dans notre série d'étude nous constatons que la LAL est dominés par la LAL-2 avec un taux de 51,9% des cas, suivi des LAL-1 chez 29,6 % des cas, cependant la LAL-3 n'a été évoqué que chez 3,7% des cas.

Les LAL sec étaient enregistrées chez 14,8% des cas

De multiples études sont en discordance avec la nôtre .Nous avons réalisé une comparaison des différents sous types de LAL selon la classification FAB avec d'autres études.

Parmi elles nous rapportons ;l'étude tunisienne de Nejia Braham Jmlili et al(28), et l'étude marocaine réalisée par amine el matahri(119)

Par ailleurs, l'enquête épidémiologique nationale multicentrique réalisée entre 2010 et 2013 a noté une prédominance du type LAL-2, ce qui est comparable à nos résultats.

Les résultats en pourcentage sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 29 : Comparaison des différents sous types des LAL selon FAB

	Notre série	Série tunisienne	Série marocaine
LAL-1	29,6	56,4	16,6
LAL-2	51,9	32,1	8,3
LAL-3	3,7	5,1	3,1
LAL sec	14,8	/	/

LA Biphénotypiques :

Des suspicions de LA biphénotypique ont été notées chez 2% des cas dans notre série, ceci corrobore avec l'étude national multicentrique (117) et l'étude française réalisée par Lydvine Raidelet (122) qui retrouvent respectivement des taux de 2,7% et 2,5%.

L'immunophénotypage :

L'immunophénotypage a été réalisé chez seulement 47 patients, soit 53,4% des cas. Cette proportion est inférieure à celle qui a été précédemment rapportée dans la littérature, notamment l'étude d' el mathari.A au Maroc(119) et l'étude de Lydvine Raidelet (122) réalisée en France qui ont noté que la totalité de leurs patients ont bénéficié de l'immunophénotypage .

Ceci peut être argumenté par la non disponibilité de la CMF au sein du CHU Tlemcen, ainsi que le manque de moyens et la situation socio-économique basse pour certains patients.

Néanmoins, une étude marocaine réalisée par Benjelloun Salma(118) a recensé que seulement 11% des cas avaient bénéficié d'un immunophénotypage.

Dans notre étude, l'immunophénotypage nous a aidés à sous classer les LAL de notre population, et il a permis également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes.

Nous constatons que dans notre série d'étude 38,3 % des cas de LAL ont été confirmés par cytométrie en flux.

La répartition de nos cas leucémies aiguës selon les caractéristiques immunologiques décrites par la classification EGIL recense une prédominance du sous type LAL-B avec un taux de 61,1% des LAL, suivi des LAL-T chez 33,3%. Quant à la LAL-B type burkit, elle a été retrouvée dans 5,6% des cas.

Différentes études nationales, et internationales retrouvent des résultats comparables. Nous avons réalisé une comparaison des différents sous types de LAL selon la classification EGIL avec d'autres études, parmi elles nous citons l'étude épidémiologique nationale multicentrique réalisée entre 2010 et 2013 (117) et l'étude française réalisée en 2010 par Lydvine Raidelet(122)

Tableau 30 : Comparaison des différents sous types des LAL selon EGIL

	Notre étude	Etude nationale	Etude françaises
LAL-B	61,1	57	74
LAL-T	33,3	38	26
LAL type burkit	5,6	/	0

La concordance entre les résultats du myélogramme et l'immunophénotypage

La comparaison est faite uniquement sur les patients bénéficiant d'un CMF et myélogramme au même temps soit 47 patients.

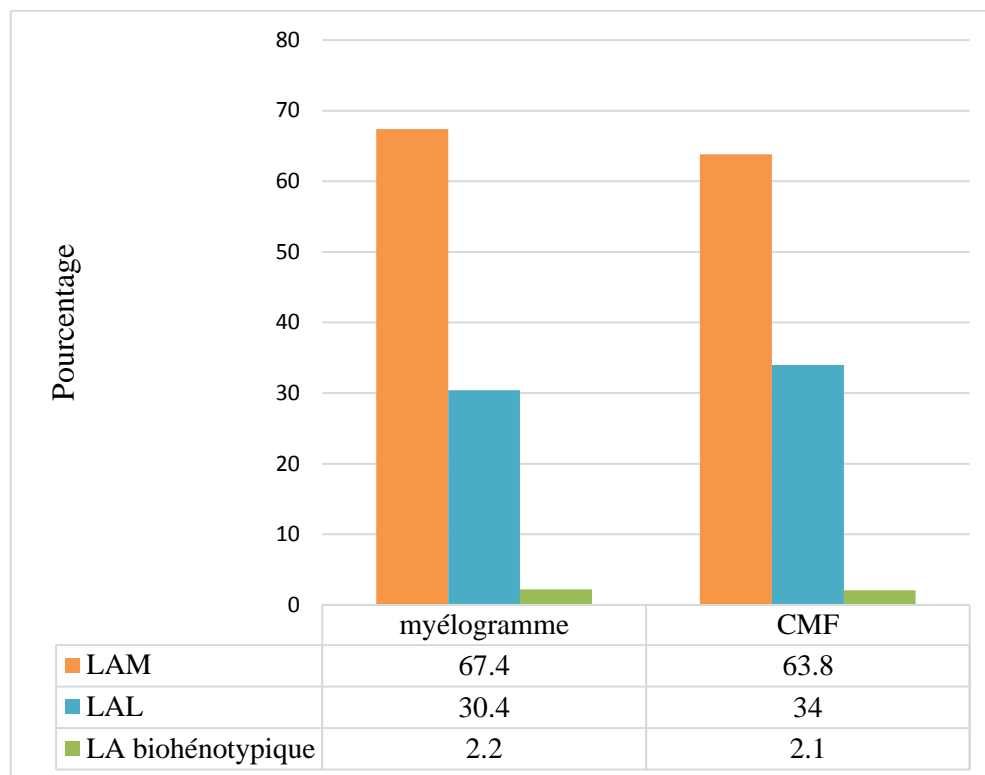


Figure 42 : Concordance entre les résultats du myélogramme et l'immunophénotypage

Nous constatons que la corrélation entre les résultats cytologiques de la classification FAB et les résultats immunologiques de la classification EGIL à pas été prouvé.

La cytogénétique :

L'étude cytogénétique conventionnelle a été réalisée chez seulement 37% de la totalité des cas recensés, dont 70,4% des cas réalisés sont des LAM et 29,3% sont des LAL

Le caryotype a été réalisé avec succès chez 76,5% des cas réalisés.

Ces résultats sont parfaitement en accord avec l'étude nationale multicentrique (117)

En revanche l'étude réalisée au Maroc par el Mathari.A (119) a révélé qu'un taux de 78% des cas ont bénéficié du caryotype avec succès.

Ces résultats peuvent être interprétés par le coût élevé de cette technique et donc seule une minorité des patients peut en bénéficier.

Les anomalies cytogénétiques des LAM sont dominées par le caryotype hyperdiploïde avec anomalies chromosomiques du nombre et la translocation t(15 ;17) avec un taux de 8,8% pour chacune ,suivi de la translocation t(9 ;22) dans 5,9% des LAM.

Notre étude a recensé 2 cas d'anomalies cytogénétiques pour les LAL représentés par l'anomalie chromosomique isochrome i(8)(q10) et le caryotype complexe avec une proportion de 2,9% pour chacune ,ce qui contraste avec l'étude réalisée par el Mathari.A(119) qui retrouve des taux plus élevés .

Une autre étude épidémiologique nationale (117) concernant les leucémies aiguës lymphoblastiques chez l'adulte retrouve la translocation t(9,22) chez 26,3% des LAL.

Ces différences observées sont probablement dues à l'effectif très étroit des patients bénéficiants de cette technique dans notre série et donc on ne peut en tirer de conclusion.

Observation 1:

Il s'agit du patient D.I âgé de 23 ans sans ATCD particuliers, chez qui le myélogramme fait au niveau du S. H.B.S unité de cytologie a montré la présence d'un contingent de cellules atypique à 8%, avec maturation granuleuse supérieure à 20% et présence de signes de dysplasie.

La CMF a révélé les mêmes résultats que celles du myélogramme.

Le diagnostic de leucémie aigüe a été donc confirmé par la cytogénétique conventionnelle qui a montré, sur 20 métaphases analysées, la présence de la translocation récurrente t (8 ; 21) (q22 ; q22) qui est considérée comme anomalie cytogénétique récurrente dans les LAM2.

Les résultats clinico-biologiques du patient sont mentionnés dans le tableau 31

Tableau 31 : Résultats clinico-biologique du patient 1

Circonstances de découverte	Syndrome hémorragique fait d'épistaxis Pancytopenie sévère à l'admission		
Résultats de l'hémogramme	GB (G/l)	HB	PLQ (G/l)
	6,2	6,2	19
Résultats du myélogramme	Présence de cellules atypiques à 8%		
Résultats de la coloration au NS	Coloration au NS non faite		
Résultats du CMF	Population de blastes représentant environ de 2 jusqu'à 8% des cellules. Leur profil est CD34 partiel, CD 45 faible, CD117+, CD15-, CD38+, CD13+, CD33+		
Résultats du caryotype	Translocation t (8 ; 21) (q22 ; q22) : anomalie cytogénétique récurrente des LAM plus fréquemment dans LAM2 associée à un pronostic favorable sous traitement		

Ce cas doit attirer notre attention, que le diagnostic de LA doit être posé en présence d'une anomalie cytogénétique récurrente malgré le seuil requis de 20% non atteint.

Observation 2 : LA biphénotypique

Il s'agit d'une patiente T.N âgé de de 40 ans ATCD d'hypothyroïdie, chez qui le myélogramme fait au niveau du S. H.B.S unité de cytologie amontré l'aspect d'une LAM, cependant il a suspecté une LA biphénotypique avec 78% de blaste.

La coloration au NS était positive avec un aspect cytologique en faveur d'une LAM.

L'immunophénotypage a montré des aspects compatible avec une LAL-T, cependant une étude de peroxydase sur lame était souhaitable pour éliminer formellement une LA a phénotype mixte (T+M)

Les cliniciens ont retenus, selon la classification EGIL le diagnostic d'une LA biphénotypique.

Les résultats clinico-biologiques de la patiente sont mentionnés dans le tableau 32

Tableau 32 : Résultats clinico-biologique de la patiente 2

Circonstances de découverte	Angine, sd hémorragique, hyperleucocytose		
Résultats de l'hémogramme	GB (G/l)	HB	PLQ (G/l)
	79000	10	10.000
Résultats du myélogramme	Blastes médullaire : 78% Aspect cytologique en faveur d'une LAM Suspicion de LA biphénotypique		
Résultats de la coloration au NS	Positive, cependant il existe quelques blastes qui n'ont pas pris : aspect cytologique en faveur d'une LAM		
Résultats du CMF	Marqueur de la lignée myéloïde MPO : 10% (2 points), CD117 :92% (1 point) Marqueur de la lignée B négative Marqueur de la lignée T CD3 :65% (2points), CD7 :15 % (1 point), CD2 : 71% (0,5 points) Mise en évidence d'une population CD45 intermédiaire expriment le marqueur CD3 en intracytoplasmique aussi CD20 à noter la positivité de CD117		
Résultats du caryotype	Echec de culture		
FISH	Présence du réarrangement BCR/ABL, t (9;22), chromosome Philadelphie +		

Limite de l'étude :

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

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

CONCLUSION

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

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

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

Nous avons constaté que parmi les LA recensées, la LAM était la plus fréquente avec 74,8%, suivie de la LAL avec 23,5%.

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

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

En perspective et pour compléter ce modeste travail, nous suggérons la réalisation d'études plus élargies de type cas-témoins avec recueil de données plus exhaustives afin de déterminer les facteurs de risques impliqués dans l'apparition de cette affection chez l'adulte. Nous proposons, en second lieu, l'informatisation des dossiers cliniques des patients avec la création d'une base de données numériques afin d'éviter toute perte de données liées aux problèmes d'archivage. Nous recommandons également le renforcement des capacités du laboratoire du S.H.B.S de CHUT en matières d'explorations à visée diagnostic des LA, permettant de poser le bon diagnostic et de prendre les bonnes décisions thérapeutiques.

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

Bibliographie

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Deschler B, Lubbert M.

Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; 107: 2099e107.

2. Sandler DP ,Ross J.

Epidemiology of acute leukemia in children and adults. . *Semin Oncol* 1997;24:3–16.

3. Belot A, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. .

Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56: 159–75.

4. F.Valensi.

Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. *Encycl Méd Chir, Hématologie*, 2003;7:13-018-G-05.

5. Maynadié M, Troussard X.

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

6. Gatta G , Der Zwan JMV, Paolo G,Sabine S, Angelo P, et al.

Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe, 2011;47(17): 2493-511.

7. Fey MF , Dreyling.M

Acute myeloblastic leukaemias and myelodysplastic syndromes in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2010 ;5:158-61.

8. Cécile B, Pierre H

Leucémies aiguës. *revue du praticien* 2015;65.

9. Ribera JM.

Advances in acute lymphoblastic leukemia in adults. 2011;23:692–9.

10. Farnault JB, V. Baccini, R. Costello.

Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. EMC - Hématologie. 2015

11. Debru, C ; Triadou, P

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

12. Bennett J.

Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood, . Edinburgh Medical and Surgical Journal, 64 : 413-423, 1845.

13. Virchow R. Zur

Pathologischen physiologie des Blutes. Arch Path Anat Klin Med 1849; 2: 587-98.

14. Debru .C

Acute leukemias: a historical view of classifications. Médecine/ science, 1996; 12(4): 491-5.

15. Laurent.D

Un pionnier de la médecine scientifique. Alfred Donne Médecine/Sciences 1995; 10: 1478-8.

16. Rigal C.

Contribution à l'histoire de la recherche médicale : autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aigue, 1940-1970. Thèse pour obtention de doctorat en épidémiologie, histoire des sciences et des techniques ,Université PARIS 7 – DENIS DIDEROT Soutenue le 19 décembre 2003. Epub 16 Jan 2004.

17. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT et al.

Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of French, American, British cooperative group. Annals of Internal Medicine, 1985, 103 : 626 ; 629.

18. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al.

The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30;114(5):937-51. PubMed PMID: 19357394.

19. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.

20. Statistique des leucémies. Disponible sur:

<https://leucemie.ooreka.fr/comprendre/statistiques-leucemie>. Consulté le 25/10/2017

21. Huguet .FCR.

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

22. Collignon A MM, Maynadié M, et al. .

Leucémies aiguës myéloïdes. In: Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire 2013:58-61. 2013.

23. Troussard X , Monnereau A, et al.

Leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs. In: Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 Hémopathies malignes Institut de veille sanitaire 2013:52-5.

24. Zouaoui.Z

Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte : travail coopératif du groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 04 ans(jan2010- dec 2013)
Revue Algérienne d'Hématologie N°12-Décembre 2016.

25. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/browse_csr.php. Consulté le 11/10/2017

26. Visser A, Maynadié M, et al.

Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3257-66 [6] Sant M, Allemani C, Tereanu. 2012.

27. Elmaana A.

Profil des leucémies aigües à l'HMA de Marrakech, à propos de 60 cas et revue de littérature. 2017.

28. Nejia B J ,Abaa, Mohamed N , Touhami M , Hassen G , Kortas M

Profil épidémiologique et cytologique Des leucémies aiguës : A Propos de 193 cas Colligés au centre tunisien ,Service d'épidémiologie Centre hospitalier universitaire Farhat-Hached de Sousse 4000 Sousse Tunisie. 2002.

29.Facteurs de risque des leucémies aiguës société canadienne du cancer.Disponible sur:
<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-lymphocytic-all/risks/?region=qc> Consulté le 15/01/2018

30. Satomi YM, Terufumi Y, Yasuki H and Akihisa K.

HTLV-1 Enhances Epstein-Barr Virus (EBV) Infectivity and EBV Infection Attributes to an Aggressive Organ Involvement in Adult T-Cell Leukemia. Blood journal 2004 104:4338

31. Merlat A.

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

32. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Ionizing Radiation PX-aGy-R, and Neutrons. IARC, Lyon:2000;75

33. Rinsky RA.

Benzene and leukemia: an epidemiologic risk assessment. Environmental Health Perspectives 1989 Jul; 82: 189–191.

34. Sandler .DP.

Epidemiology and etiology of acute leukemia: an update. Leukemia 1992 ; 6 (suppl 4) : 3-5.

35. Abdul Khalade MSJ, Eero Pukkala and Jouni JK Jaakkola.

Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. Environmental Health. 2010;9;31.

36. Maynadié M.

Expositions professionnelles responsables d'hémopathie maligne 1985.

37.<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/risks/?region=bc>. consulté le 13/11/2017

38. Frédéric Féger WV.

Hématopoïèse et facteurs de croissance. Disponible sur:

<http://www.emconsulte.com/article/785/hematopoiese-et-facteurs-de-croissance>. Consulté le 14/12/2017

39. Gordon R, Watt S, Greaves M

Compartmentalization of a haemopoietic growth factor (GM-CSF) by glycosaminoglycans in the bone marrow microenvironment. . Nature 1987 ; 326 : 403-405.

40. Reya.T

Regulation of hematopoietic stem cell self-renewal. . Recent Prog Horm Res 58:283-95. 2003.

41. Hematopoiesis from Pluripotent Stem Cells. Thermo Fisher Scientific. Disponible sur:<http://www.ebioscience.com/resources/pathways/hematopoiesis-from-pluripotent-sem-cells.htm>. Consulté le 18/12/2017

42.Mouko A .

Diagnostic précoce de la leucémie chez l'enfant trisomique. 2002

43. Jean-Dominique T, Yves B,Bertrand C

Applications cliniques des facteurs de croissance hématopoïétiques en onco-hématologie 7. Epub Mai 1991.

44. Drew Provan JGG.

Molecular Hematology IInd Ed. Edition Blackwell publishing.2005. P268.

45. Clark KR.

The human hematopoietic colony-stimulating factors. Science 1 987 ; 236 : 1 229-37.

46. Vardiman TJ, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. .

The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009 ; 114 : 937-51.

47. Kelly LM GD.

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

48. 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 Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 (Suppl 1) : 11842-9.

49. Frohling S DH.

Chromosomal abnormalities in cancer. . N Engl J Med 2008 ; 359 : 722-34.

50. Bernard O.

Mechanisms of leucemogenesis. Bulletin du cancer. novembre 2010;97.51.Disponible sur: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2003/02/medsci2003192p201/medsci2003192p201.html. Consulté le 27/11/2017

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

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

53. Cécile B PH.

Leucémies aiguës. La revue du praticien. 2015;65.

54. F. Bauduer.

Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encycl Méd Chir 2002;8

55. Zandecki M.

Leucémies Aiguës Laboratoire d'Hématologie cellulaire - Faculté de Médecine et CHU - Angers - France. 2016 .Disponible sur: <http://www.hematocell.fr> .Consulté le 27/09/2017

56. Harousseau JL.

Descrizione clinica delle leucemie acute. In : Zittoun R ed. Emopatie maligne. Rome : Antonio Delfino 1991 : 110-125.

57. Flandrin G.

Technique de prélèvement et indications de la biopsie ostéo-médullaire en hématologie. Rev Fr Lab 1992 ; 238 : 35-41.

58. G.Sébahoun XT.

Cytologie et histologie médullaires EMC - Hématologie. 2010.

59. Hedley DW JD, Tattersal MH, et al.

Fine-needle aspiration of bone marrow from sternum. . Lancet 1982 ; 2 : 415-6.

60. Li C-Y, Yam LT

Cytochemistry and immunochemistry in hematologic diagnoses. . Hematol Oncol Clin North Am 8:665- 681, 1994.

61. Hayhoe .FJG

The cytochemical demonstration of lipids in blood and bone marrow cells. J Pathol Bacteriol 65:413-421, 1953.

62.Head.DR

Revised classification of acute myeloid leukemia. Leukemia 10:1826-1831, 1996.

63. V. Debleds CL.

Mesure par cytométrie en flux de l'activation in vitro des basophiles par des allergènes. Cytométrie et ses applications en immunologie clinique. . Revue Française des Laboratoires ; 2005 ; 370 : 57-60. 2005.

64. Nicolas B

Leucémie aigues myéloblastiques:diagnostic,évolution. La revue du praticien. 2006:56.

65. Merle-Béral H. LG-TM.

Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-L-10, 2008. 2008.

66. Nunez R

Principles and Instrumentation. Curr Issues Mol. Biol. 2001; 3(2): 39-45. 2001.

67. Craig F. E, Foon K. A.

Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. . blood journal. 2008;111,8.

68. Natacha Maillard AB.

Leucémie aigues lymphoblastiques:diagnostic,évolution. . La Revue du Praticien 2006:56.

69. Swerdlow SH CE, Harris NL, et al.

WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Fourth Edition. Lyon, CIRC IARC, 2008. 2008.

70. Béné MC ,Nebe T, Bettelheim P, et al.

Immunophenotyping of acute leukemia and lymphoproliferative disorders: a consensus proposal of the European leukemia network package 10. *Leukemia* 2011;25(4):567-74. 2011.

71. Marie-Christine Béné a FL.

Place de la cytométrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* 2015. Epub AVRIL 2015

72. Vidriales . M B, Orfao A, Lopez-Berges M C, Garcia MA, Galende J, et all.

Light scatter characteristics of blast cells in acute myeloid leukaemia: association with morphology and immunophenotype. *JClin Pathol* 1995;48:456-62

73. Kylie D. Mason SKJ, Jeff Szer.

The immunophenotype of acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis *Blood* 20, 71–82 . 2006.

74. Dastugue N.

Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans l'étude des leucémies aiguës. *Génétique des hémopathies, laboratoire d'hématologie, hôpital Purpan, 31059 Toulouse cedex, France.* 2003 ;17

75. Luquet I.

Place de la cytogénétique dans le diagnostic des leucémies aiguës myéloïdes. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2015;2015(471):43-9.

76. Grimwade D HR, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al.

Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. . *Blood* ; 116 : 354-65. 2010.

77. Döhner H E, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. . Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2010 ; 115 : 453-74.

78. Moorman AV1 CL, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ.

A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010 ;115,:206-14. 2010 Jan

79. Arico M VM, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al.

Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. . *N Engl J Med* 2000;342:998–1006.

80. Eclache V.

Mauvais pronostic des leucémies aiguës lymphoblastiques Ph-like chez l'adulte. *Hématologie*. mars-avril 2017;23.

81. Herold T BC, Gokbuget N.

Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. . *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 2235.

82. Duployez.N ClaudeP.

Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës *Revue francophone des laboratoires*, . April 2015, (471):Pages 51-64.

83. philadelphia chromosome and oncogénic BCR ABL Gene translocation in CML
Disponible sur :<http://www.easybiologyclass.com/philadelphia-chromosome-and-oncogenic-bcr-abl-gene-translocation-in-cml/> Consulté le :15/03/2018

84. Lodé L. Avet-Loiseau H

Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes.EMC, *Hématologie*, 13- 000-K-10. 2007.

85. Mullighan CG , Su X, Zhang J, et al.

Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360: 470-80.

86. Pui CH , Relling MV , Downing JR. .

Acute lymphoblastic leukemia. . *N Engl J Med* 2004;350:1535-48.

87. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al.

Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. . N Engl J Med 2012;366:1079-89.

88. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al.

Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2010 ; 115 :453-74.

89. Duployez N, Preudhomme C.

Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. Revue Francophone des Laboratoires. 2015;2015(471):51-64.

90. Miller KB.

Clinical manifestations of acute nonlymphocytic leukemia. New York : Churchill Livingstone 1991 : 715-731.

91. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ eds.

Hematology basic principles and practice. . New York : Churchill Livingstone 1991 : 715-731.

92. Liesner RJ, Goldstone AH.

ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. Br Med J 1997 ; 314 : 733-743.

93. Bauduer F.

Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés). 2002:8

94. Jaffe E, Harris L.

Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon. 2001.

95. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, et al.

Proposals for the immunological classification of acute leukemias Leukemia. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) 1995;9(10):1783-6.

96. Anne-Sophie ALARY

Classification OMS 2016 : la mise à jour tant attendue. Horizons Hémato. 2016;6.

97. Zandecki M.

Classification OMS des LA lymphoblastiques et des LA de lignée ambiguë. Laboratoire d'Hématologie cellulaire - Faculté de Médecine et CHU - Angers. 2016. Disponible sur : <http://www.hematocell.fr> Consulté le 24/09/2017

98. Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T.

Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : Ce qui va changer dans la pratique quotidienne. Revue Francophone des Laboratoires. 2017;2017(488):39-48.

99. C. Preudhomme , L. Iopis, N. Boissel .

Classification et facteurs pronostiques des leucémies aiguës. EMC - Hématologie 13-018-G-05. 2012.

100. J. R. Passweg Y. Chalandon , T. Matthes, P. Beris

Les leucémies aiguës. oncologie pour le praticien. Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1272-8.

101. Luc Van Haute.E

Les leucémies aiguës de l'adulte .Fondation contre le Cancer. CDN Communication 11.4.153

102. Boissel N.

Leucémies aiguës. Institut la Conférence HIPPOCRATE. 2005 .

103. Leucémie aiguë myéloïde de l'adulte. Hématologie.2010. Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hma/edocs/leucemie_aigue_myeloide_de_l_adulte_285953/article.phtml?tab=texte. Consulté le 21/09/2017

104. Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte. Hématologie 2010. Disponible sur : http://www.jle.com/fr/revues/hma/sommaire.phtml?cle_parution=3388. Consulté le 25/09/2017

105. Lévy-Lambert E.

Manuel des techniques de base pour le laboratoire médical. Organisation mondiale de la santé Genève 1982.

106. Troussard X, Valérie B, Jean-Paul C, Chantal, Jean-Charles et all.

Étude des valeurs normales de l'hémogramme chez l'adulte : un besoin pour une meilleure interprétation et pour l'accréditation du laboratoire.

107. Hémogramme selon l'âge : <http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/15-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/valeurs-normales-de-lhemogramme-selon-lage/129-hemogramme-selon-lage>. Consulté le 25/02/2018

108. Coloration au May-Grünwald-Giemsa. Disponible sur:

<http://www.microscopies.com/DOSSIERS/PRATIQUES/TPM-2/MGG%20.htm>. Consulté le 25/02/2018

109. Principes généraux de lecture du frottis médullaire. Disponible sur:

<http://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/apprendre-a-observer-un-frottis-medullaire-et-realiser-un-myelogramme/12-enseignements/134-principes-generaux-de-lecture-du-frottis-medullaire>. Consulté le 05/02/2018

110. Djouadi K AF.

Les chromosomes : structure et principales anomalies en hématologie. SAHTs. Janv 2013.

111. L'Association des Cytogénéticiens de Langue Française LGFdCH, Le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique. Guide de bonnes pratiques en cytogenétique. 2014.

112. Technique d'étude cytogénétique moléculaire .Disponible sur: <http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/cytogen/1-3.htm> Consulté le 25/03/2018

113. Yayo-Ayé Dsavdpymatm.

Epidemiological features of patients suffering from malignant haemopathies in Abidjan during the ten years from 1995–2004 J Afr Cancer (2009) 1:4-10.

114. Maynadié M CA, Mounier M, et al.

Leucémies aiguës myéloïdes. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes Institut de veille sanitaire 2013:52-5.:58-61.

115. Maynadié M GF, Manivet-Janoray I, et al.

Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy, France). . Haematologica 2011;96(1):55-61.

116. Sant M AC, Tereanu C, et al.

Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 ;116 : 354-65.

117. MA. Bekadja et coll.

Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoïdes en Algérie. Travail coopératif et multicentrique sur une période de 7ans (2004- 2010).RAH,2012

118. Salma B.

Le diagnostic clinique et biologique des leucemies aiguës 2010.

119. Mathari .A

Les caractéristiques cliniques et biologiques des leucemies aiguës. 2015.

120. Poleszczuk L.

Apport de l'immunophénotypage par cytométrie en flux dans la classification morphologique des leucémies aiguës myéloïdes. 2015.

121. Didier B

Les leucémies aiguës la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.Disponible sur [.https://www.fondation-arc.org/que-sont-les-leucemies-adulte](https://www.fondation-arc.org/que-sont-les-leucemies-adulte). Consulté le 28/09/2017

122. Raidelet L.

Epidémiologie des leucémies aiguës de patients dromois et ardechois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 a 2010;2010

ANNEXES

ANNEXES**ANNEXES 1 : Fiche de renseignements**

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE TIDJANI DAMERDJI –
TLEMCEN
SERVICE D'HEMOBIOLOGIE ET BANQUE DE SANG
Fiche de renseignements

Unité de cytologie :

Pr Mered Boudia
Dr .F.Beghdadi
Dr Boukenkoul
Dr Ayad

Renseignements cliniques et biologiques au cours des Leucémies aiguës**Données épidémiologiques****Identité du patient :****Antécédents :**

Nom:

Date de diagnostic :....

1-Personnel :

Prénom :.....

• Médicaux :

Sexe :.....

 Tabac

Age :.....

 Alcool

Originaire de :.....

 Notion de prise de médicaments hémato-toxique

Profession :.....

 Hémopathie maligne

Service de

 Autres antécédents

recrutement :.....

• Chirurgicaux :

Numéro d'enregistrement ...

Niveau socio-économique :

2-Familiaux :

Situation familiale :...

Données clinique

➤ **Motif de consultation :**

- | | |
|---------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Asthénie | <input type="checkbox"/> Hyperleucocytose |
| <input type="checkbox"/> Anémie | <input type="checkbox"/> Hémorragie |
| <input type="checkbox"/> Leucopénie | <input type="checkbox"/> Infection é répétition |
| <input type="checkbox"/> Thrombopénie | <input type="checkbox"/> Pancytopénie |

➤ **Circonstances de découverte : Examen clinique**

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Syndrome anémique | |
| <input type="checkbox"/> Syndrome hémorragique | |
| <input type="checkbox"/> Syndrome infectieux | |
| <input type="checkbox"/> <u>Syndrome tumoral :</u> | |
| <input type="checkbox"/> SPM | <input type="checkbox"/> ADP |
| <input type="checkbox"/> HPM | <input type="checkbox"/> Autres signes |

Données biologiques

➤ **F NS : Numération formule sanguine :**

GB.....	Monocytes :.....	TCMH :.....
Lymphocytes	Hb	CCMH :.....
Neutrophiles:.....	Ht :.....	Plaquettes
Granulocytes :.....	VGM :.....	

➤ **FSP : Frottis sanguin périphérique :**

Blastose périphérique :.....

➤ **Myélogramme :**

Richesse cellulaire :.....

Lignée granuleuse :.....

Lignée érythroblastique :.....

Lignée mégacaryocytaire :.....

Lignée non myéloïdes :

- Lymphocytes.....
- Plasmocytes
- Monocytes

➤ Diagnostic cytologique :☐ LAM :

- | | | |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> LAM1 | <input type="checkbox"/> LAM4 | <input type="checkbox"/> LAM 7 |
| <input type="checkbox"/> LAM2 | <input type="checkbox"/> LAM5 | |
| <input type="checkbox"/> LAM3 | <input type="checkbox"/> LAM6 | |

☐ LAL :

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <u>LAL-B</u> | <input type="checkbox"/> <u>LAL-T</u> |
|---------------------------------------|---------------------------------------|

☐ LA Bi phénotypique

Coloration cytochimique : Noir soudan

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Positive | <input type="checkbox"/> Négative |
|-----------------------------------|-----------------------------------|

➤ L'immunophénotypage :Cytométrie en flux "CMF" :

- Marqueurs intracytoplasmiques :.....
- Marqueurs d'immaturités :.....
- Marqueurs lymphoïdes B :.....
- Marqueurs lymphoïdes T :.....
- Marqueurs myéloïdes :.....

➤ Caryotype :➤ Biologie moléculaire :**Evolution :**

- DCD
- Rémission
- Rechute

ANNEXE N°2 : Les informations clinico-biologiques des patients**Données Epidémiologiques**

N°	Date	Age	Sex	Profession	Diag	Service de recrutement	Origine	Niveau socio-économique	Situation familiale	Circonstance de Découverte		ATCD personnels		ATCD Familiaux	Evolution	Habitudes
										Motif de consultation	Examen clinique	Médicaux	Chirurgicaux			

Données Biologiques

N°	Hémogramme									Bilan biochimique						FSP
	GB	Lym	Mono	PNN	Hb	Ht	VGM	CCMH	Plq	TGO	TGP	PAL	LDH	TP	Créa	

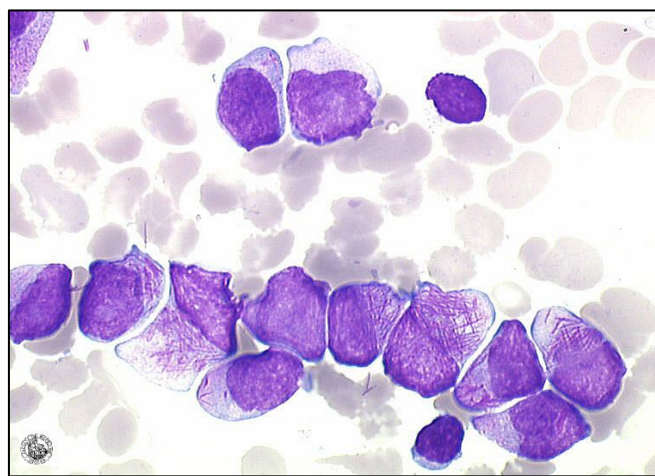
N°	Diag	Blastes	Allure	Myélogramme														NS	
				Lignée granuleuse										L.E blaste	L. non myéloides		L.mégac		Cellularité
				PM	M	MM	PNN	PNE	Méo	Mméo	Péo	Pbaso	PNB	EB	mono	Plasmo	Lymph		

N°	Date	Diag	Cytométrie en flux "CMF" en %										Caryotype	Cytogénétique moléculaire FISH	Biomol		
			Marqueur d'immaturité et d'activation			Marqueurs myéloides										Marqueurs lymphoïdes	
			CD34	CD38	HLA DR	MPO	CD33	CD13	CD117	CD11c	CD14	CD36				T	B

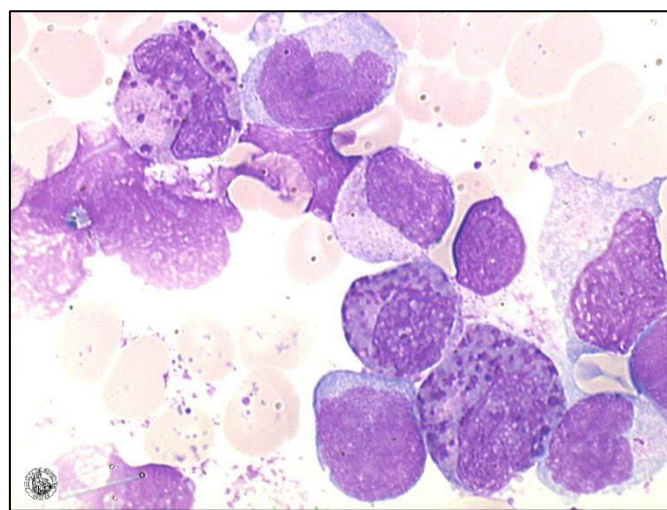
ANNEXE N° 3 : Décompte d'un Myélogramme normal

Richesse	frottis riches
Mégacaryocytes	normalement présents
Lignée granuleuse	60 à 70 %
Myéloblastes	0 à 2 %
Promyélocytes	1 à 4 %
Myélocytes neutrophiles	10 à 15 %
Myélocytes éosinophiles Métamyélocytes neutrophiles	0 à 1 %
Métamyélocytes éosinophiles Polynucléaires neutrophiles	10 à 20 %
Polynucléaires éosinophiles	0 à 1 %
Polynucléaires basophiles	0 à 1 %
	15 à 25 %
	0 à 1 %
Lignée érythroblastique	15 à 30 %
Proérythroblastes	0 à 2 %
Érythroblastes basophiles	1 à 3 %
Érythroblastes polychromatophiles	5 à 15 %
Érythroblastes acidophiles	5 à 10 %
Autres cellules	
Lymphocytes	5 à 20 %
Plasmocytes	0 à 3 %
Monocytes	0 à 2 %

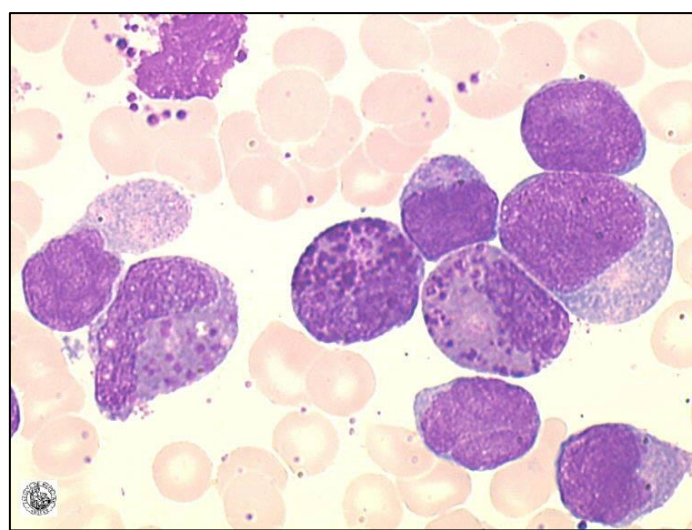
ANNEXE N° 4 : LAM3 avec t (15;17) - moelle



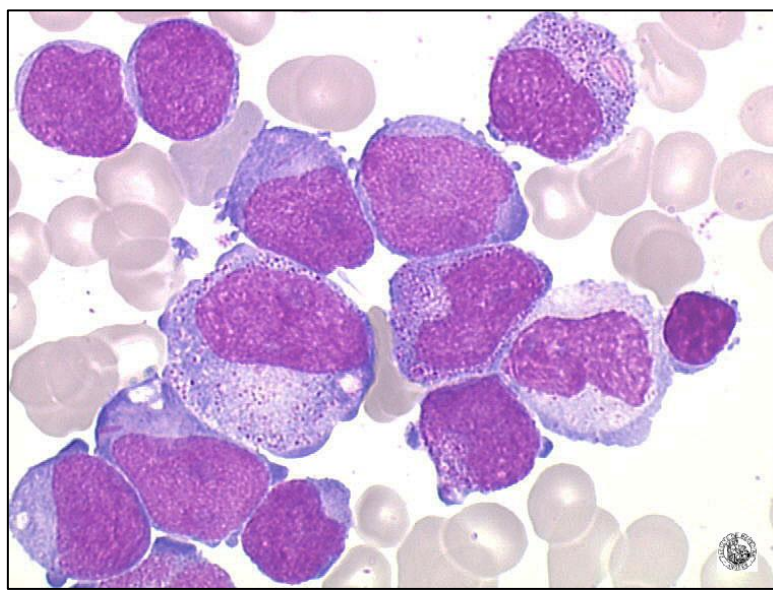
ANNEXE N° 5 : LAM4 eosino - Moelle



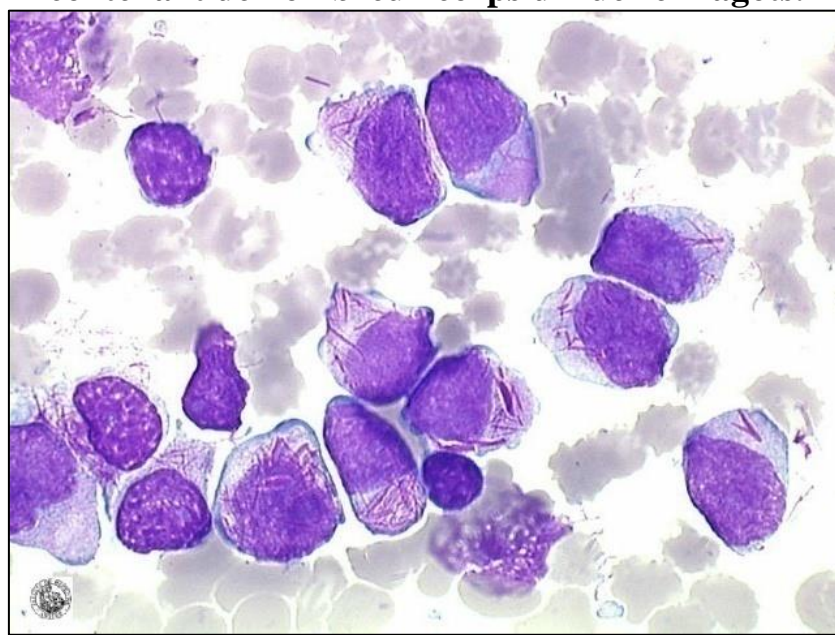
ANNEXE N° 6 : LAM inv(16) - Moelle

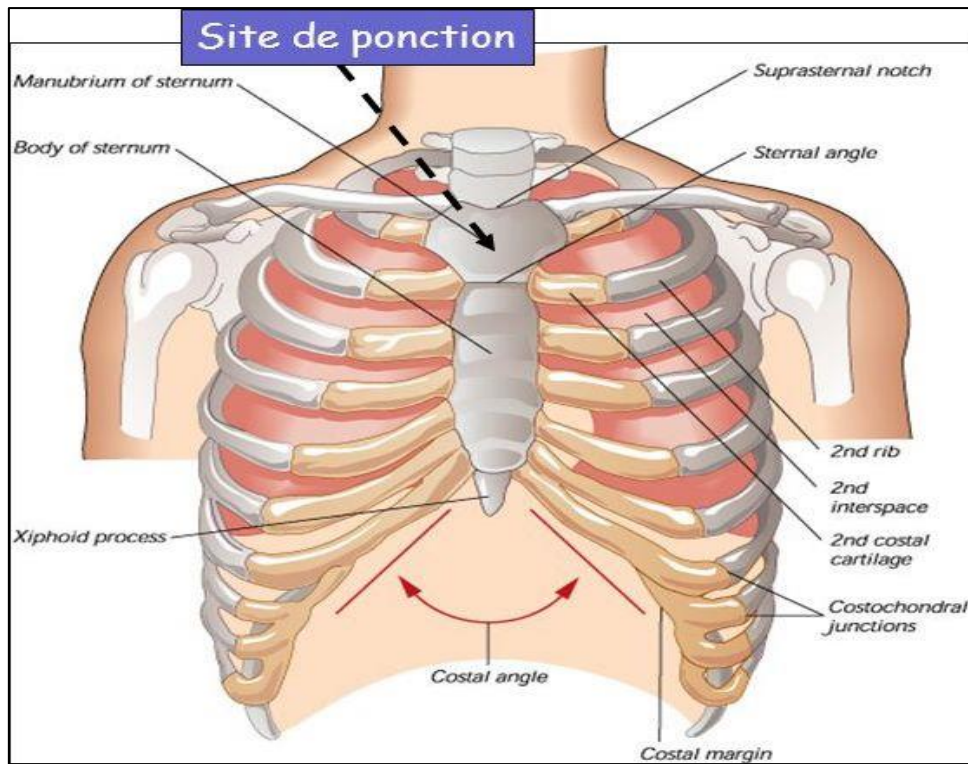


ANNEXE N° 7 : LAM 2 avec t (8;21)



**ANNEXE N° 8 : LA à promyélocytes blastes
contenant de nombreux corps d'Auer en fagots.**



ANNEXE N° 9 : site de ponction de MO au niveau du manubrium sternal

Résumé

Les leucémies aiguës de l'adulte sont des affections malignes, définies par la transformation oncogénique des progéniteurs hématopoïétiques. Dans le but de mieux connaître les caractéristiques de cette pathologie, nous avons déterminé leur incidence ainsi que leur profil épidémiologique, cytologique et immunophénotypique. Il s'agit d'une étude Hybride rétrospective-prospective porté sur 116 adultes diagnostiqués au S.H.B.S et pris en charge au S.H CHU Tlemcen entre janvier 2015 et mars 2018.

Les leucémies aiguës de l'adulte représentent 24% des hémopathies malignes avec un âge moyen tout type et genre confondu de 50,5 ans et des extrêmes allant de 16 et de 88 ans. Le sex ratio était de 0.96 avec une légère prédominance féminine. L'incidence moyenne annuelle est de 3,66 par 100 000 habitants/an. La plupart des cas diagnostiqués dans notre service proviennent de la commune de Tlemcen avec un taux de 26,9%.

La cytochimie au noir soudan et le myélogramme étaient réalisés chez la totalité des malades. Ils montrent une prédominance du type myéloïde avec 74,8%, la LAL représente 23,5% des cas.

L'immunophénotypage a été fait dans 53,4% des cas, avec 61,1% de type LAL-B, et 33,3 % de type LAL-T. La cytogénétique conventionnelle faite chez 37% des malades et la cytogénétique moléculaire chez 13%.

Le profil épidémiologique et biologique de la leucémie aiguë dans notre série d'étude était comparable à celui rapporté dans la littérature avec quelques différences qui devrait être dû au faible effectif de notre population .

Mots clés : leucémie aiguë, adulte, CMF, FISH

Abstract

Acute leukemias of the adult are malignant affections defined by the oncogenic transformation of hematopoietic progenitors. In order to better know the characteristics of this pathology, we determined their incidence as well as their epidemiological, cytological and immunophenotypic profile. This is a retrospective-prospective hybrid study of 116 adults diagnosed with S.H.B.S and managed at the S.H. CHU Tlemcen between January 2015 and March.2018.

Acute adult leukemias account for 24% of all hematological malignancies, with an average age of any type and gender at 50.5 years and extremes ranging from 16 to 88 years. The sex ratio was 0.96 with a slight female predominance. The average annual incidence is 3.66 per 100,000 inhabitants / year. Most cases diagnosed in our service come from the municipality of Tlemcen with a rate of 26.9%.

Sudan black cytochemistry and myelogram were performed in all patients. They show a predominance of myeloid type with 74,8%, LAL represents 23,5% of cases

Immunophenotyping was done in 53,4% of cases, with 61.1% LAL-B type and 33.3% LAL-T type.

Conventional cytogenetics in 37% of patients and molecular cytogenetics in 13%.

The epidemiological and biological profile of acute leukemia in our study series was comparable to that reported in the literature with some differences that should be due to the small size of our population

Key words: Acute leukemia, Adult, CMF, FISH

ملخص

اللوكميا الحادة عند البالغ هي أمراض خبيثة يحددها التحول الورمي الجيني للخلايا الأصلية المكونة للدم. من أجل فهم أفضل لخصائص هذا المرض قمنا بتقييم معدل الإصابة وتحديد الوصف الوبائي الخلوي والنمط الظاهري المناعي. يتعلق الأمر بدراسة هجائية استيعادية-مستقبلية ل116 مريض

تم تشخيصهم بمصلحة الهيموبولوجيا وبنك الدم و علاجهم بمصلحة أمراض الدم بمستشفى تلمسان ما بين جانفي 2015 و مارس 2018 تشكل اللوكيميا الحادة لدى البالغ 24% من جميع الأورام الخبيثة الدموية، بمتوسط عمر أي كان النوع و الجنس يبلغ 50.5 سنة الأعمار تتراوح بين 16 إلى 88 سنة. وبلغت النسبة بين الجنسين 0.96 مع هيمنة طفيفة على الإناث، حيث بلغ معدل الإصابة السنوي 3.66 لكل 100 000 من السكان في السنة. معظم الحالات التي تم تشخيصها في دراستنا تأتي من بلدية تلمسان بمعدل 26.9%

تم تحديد نمط الخلايا الأصلية بمادة كيميائية و هي اسود السودان باء و دراسة نوعية و كيفية لنخاع العظم عند اغلب المرضى. أنها تظهر غلبة النوع النخاعي مع 74,8% بينما النوع اللمفاوي يمثل 23,5% من الحالات.

تم إجراء التنميط المناعي في 53,4% من الحالات، مع 61.1% من النوع اللمفاوي باء و 33.3% من النوع اللمفاوي تاء. علم الوراثة الخلوية التقليدية اجري ل 37 % من المرضى و علم الوراثة الخلوية الجزيئية ل 13 %.

كان الوصف الوبائي والبيولوجي لسرطان الدم الحاد في سلسلة دراستنا متشابهًا مع ما ورد في الأدبيات مع وجود بعض الاختلافات التي يجب أن تعزى إلى صغر حجم الفئة المدروسة

الكلمات المفتاحية: اللوكيميا الحادة. البالغ. النمط الظاهري المناعي