

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2011

Thèse N° 139/11

**LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE
DES LEUCEMIES AIGUES
(A propos de 53 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/10/2011

PAR

Mme. BENJELLOUN SALMA

Née le 17 Juin 1985 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leucémie aigue - Enfant - Adulte - Classification FAB

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Hématologie	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. BONO WAFAA.....	
Professeur de Médecine interne	

PLAN

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

I. INTRODUCTION	9
II .HISTORIQUE	12
III. EPIDÉMIOLOGIE	17
A.EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE:.....	18
1. Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).	18
2. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM).	19
B.EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE:.....	20
1. Facteurs héréditaires.	20
2. Déficit immunitaire.....	21
3. Facteurs acquis.....	23
4. Agents leucémogènes.....	24
5. Facteurs de risques professionnels.	27
6. Facteurs domestiques et environnementaux.....	28
7. Les facteurs de risques particuliers à l'enfant.....	30
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	33
I .Hématopoïèse.....	34
II. Leucémogenèse :	38
V. DIAGNOSTIC:.....	41
I. ASPECTS CLINIQUES DES LEUCEMIES AIGUËS	42
A. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse:.....	42
a) Syndrome anémique :	42
b) Syndrome infectieux :	43
c) Syndrome hémorragique :.....	43
B. Signes en rapport avec le syndrome tumoral :	43
a)Hypertrophie des organes hématopoïétiques :	44
b) Syndrome de leucostase :	44

c)Localisations extra hématologiques :	45
II. EXPLORATIONS PARACLINIQUES :	48
A. Examens biologiques à visée diagnostique et pronostique :	48
a) Hémogramme :	48
b) Frottis sanguin :	49
c) Myélogramme :	50
d) Biopsie ostéomédullaire :	52
e) Immunophénotypage :	52
f) Cytogénétique :	55
g) Biologie moléculaire :	56
B. Bilan d'extension :	64
a) Etude du liquide céphalorachidien :	64
b) Radiographie thoracique :	65
c) Les radiographies du squelette :	65
d) Echographie abdominale :	65
C. bilan de retentissement :	65
a) Bilan d'hémostase :	65
b) Bilan hydro-électrolytique :	65
c) Bilan microbiologique :	66
d) Autres examens :	66
III. CLASSIFICATIONS DES LEUCEMIES AIGUES:	66
A. Classification franco-américano-britannique « FAB »	66
B. Classification « E G I L »	75
C. Classification de l'OMS 2001:	76
D. Classification de l'OMS 2008:	79
IV. ELEMENTS PRONOSTIQUE :	90
A. Leucémies aiguës lymphoïdes:	90

B. Leucémies aiguës myéloblastiques :	92
V. FORMES CLINIQUES :	94
A. Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM).....	94
a) Leucémie Aiguë Myéloïde indifférencié (LAM0-FAB)	94
b) LAM sans maturation (LAM1 -FAB)	94
c) LAM avec maturation (LAM2-FAB).....	95
d) Leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3-FAB).....	95
e) LA myélomonocytaire (LAM4-FAB).....	102
f) Leucémies aiguës monoblastiques (LAM5-FAB)	103
g) LA érythroïde (LAM6-FAB).	104
h) La leucémie aiguë mégacaryocytaire (LAM7-FAB).....	105
B. Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL).....	106
a) Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type1 (LAL1-FAB).	1076
b) Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type2 (LAL2-FAB).	106
c) Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) de type Burkitt	106
d) Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL) à chromosome « Philadelphie ».	107
C. Leucémie aiguë bi phénotypique	108
D. Leucémies aiguës du nourrisson	108
E. Formes pauci ou asymptomatiques :	109
VI. DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL :	109
VI. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	111
I. DIAGNOSTIC DE GRAVITE :	112
a) Syndrome infectieux sévère	112
b) Syndrome de lyse tumorale :.....	112
c) Syndrome hémorragique d'origine plasmatique :	113
d) La forme hyper leucocytaire :	113

II. PREVENTION ET TRAITEMENT DES COMPLICATIONS :	114
A) Le bilan pré-thérapeutique :	114
B) Traitement des complications :.....	114
1. Le syndrome de lyse tumorale :	114
2. Traitement de la CIVD :	117
3. Traitement de l'infection :	117
III. LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES DE L'ENFANT :	117
A-Prise en charge thérapeutique :	117
B-Pronostic des leucémies aigues de l'enfant.....	118
1-Pronostic des LAL.....	118
2-Pronostic des LAM.....	119
IV. LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES CHEZ L'ADULTE :.....	119
A- Le traitement des LAM de l'adulte.....	119
1-EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE.....	119
2-STRATEGIE THERAPEUTIQUE	120
3- GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RuBIH : LAM DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.....	122
B- Le traitement des LAL de l'adulte	123
1 - Principes thérapeutiques	123
2- GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RuBIH : LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.....	125
V. LE SUIVI DES PATIENTS SOUS CHIMIOTHERAPIE	126
A. Les conséquences de la chimiothérapie :	126
a) Toxicité hématologique :	126
b) Complications infectieuses :	127
c) Complications cardiaques :	127
d) Puberté, fonctions gonadiques, fertilité, descendance :	128

B. Dépistage des rechutes :	129
-----------------------------------	-----

Deuxième partie: Etude pratique

I .MATERIELS	134
II. METHODES	134
III. RESULTATS :	137
A. Epidémiologie :	137
a) Fréquence	137
b) Répartition annuelle :	139
c) Répartition géographique	139
d) Répartition selon l'âge :.....	141
e) Répartition selon le sexe.....	143
f) Antécédents des patients	145
g) Délai entre manifestations cliniques et diagnostique	147
B. Etude clinique :.....	149
a) Syndrome d'insuffisance médullaire	149
b) Syndrome tumoral :.....	150
c) Association syndromique :.....	152
C. Etude biologique :	153
a) Hémogramme :	153
b) Le frottis sanguin :	158
c) Le myélogramme :.....	158
d) Immunophénotypage :	162
e) Cytogénétique :	163
D. Bilan d'extension :	163
1. La radiographie thoracique :.....	163
2. L'échographie abdominale :	163
3. Le bilan d'hémostase et bilan biochimique :	164

4. La ponction lombaire	165
E. facteurs pronostiques :	166
1. Les facteurs pronostiques des LAL :.....	166
2 .Les facteurs pronostiques des LAM :.....	166

Troisième partie : Discussion

A. Epidémiologie :	168
B. Symptomatologie clinique :	173
C. Etude biologique :	179
D. Etudes radiologiques :.....	187
CONCLUSION	188
RESUMES	192
BIBLIOGRAPHIE	199

REVUE DE LA LITTERATURE

INTRODUCTION

La leucémie aiguë (LA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste ». [2].

Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques. [6].

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

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification Franco-américano-britannique (FAB) : [5]

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (80 à 85% des cas de L.A de l'enfant et 15 à 20% des cas de LA de l'adulte)
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (15 à 20% des cas de L.A de l'enfant et 80 à 85% des cas de LA de l'adulte)
- Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées ; il s'agit des LA bi-phénotypique.

Les travaux biologiques effectués sur les leucémies aiguës, notamment en génétique moléculaire, ont permis ces dernières années de faire d'importants progrès dans la compréhension de la leucémogénèse. [53] [56].

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés - basé sur la chimiothérapie, parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques - la place du médecin biologiste de premier recours reste importante notamment pour ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission. [26].

Notre travail a pour objectif de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de leucémie aigue diagnostiqués au sein du laboratoire d'hématologie -CHU HASSAN II de Fès- durant une période de 2 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2010.

Le travail comporte trois parties :

- Un rappel concernant les leucémies aiguës.
- Une étude de 53 cas colligés au laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II de Fès du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2010.
- Enfin une discussion de notre étude.

HISTORIQUE

La première description précise d'une leucémie a été publiée en 1827 par l'anatomiste français Alfred Armand Louis Marie Velpeau (1795 – 1867) à la suite de l'examen du cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé suite à une maladie qui a duré 2 ans, pendant lesquelles il présentait une distension abdominale. L'autopsie a objectivé une hypertrophie hépatosplénique (probablement une transformation aiguë d'un processus myéloprolifératif chronique). [1].

Plus tard, DONNE a été considérée comme étant la première personne qui a examiné le sang d'un individu leucémique vivant.

En octobre 1845, BENNET -écossais- a publié deux cas associant adénopathies, splénomégalie et présence de « pus » dans le sang, sous le nom de « leucocytémie ».

Six semaines plus tard, Virchow (1821 – 1902) -allemand- qualifie de « leucémie » un tableau identique, puis conclue finalement en 1856 que la maladie était plutôt due à un excès de production de globules blancs, en distinguant des formes spléniques et des formes lymphatiques. [2].

En 1857 Damon a présenté une monographie qui a inclus ce qui a été probablement la première photographie d'un enfant leucémique.

La découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par Ernst Neumann en 1869 a conduit au concept de leucémie myélogène et à une classification en trois formes (myélogène pure, splénique ou lymphatique avec trouble de la moelle).

En 1889, Wilhelm Epstein lors d'une étude des cas d'évolution rapide a différencié la «leucémie aiguë » de la leucémie chronique.

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 avec des subdivisions possibles pour les leucémies chroniques.

Après, Otto Naegeli a identifié les « myéloblastes » précurseurs des myélocytes qu'il a distingué des « lymphocytes » et a décrit la « leucémie myéloblastique » une entité qui se substituait naturellement au diagnostic du mélange de deux leucémies.

En 1916, Giovanni Di Guglielmo a proposé une classification des leucémies aiguës fondée sur un accord total entre tableau sanguin et durée d'évolution. Il a distingué :

- leucémie hyper aiguë ou hémocytoblastique
- leucémie aiguë ou myélo- ou lymphoblastique,
- leucémie subaiguë ou à types cellulaires mélangé.

Entre 1939 et 1944, Jean Bernard traita sept leucoses aiguës par des injections intra médullaires de colchicine. A l'automne 1947, Marcel Bessis et Jean Bernard traitèrent pour la première fois un enfant atteint de leucémie aiguë par exsanguino-transfusion. [3].

Au début des années 1970, les critères morphologiques permettaient de distinguer :

- les leucémies aiguës lymphoblastiques (caractérisées par leur prédominance au cours de l'enfance, et par leur réponse au traitement)
- Des autres leucémies regroupées sous le terme générique de leucémies myéloïdes aiguës. [4]

En 1976 il y'a eu la publication de la classification franco-américano-britannique

« FAB » fondée sur l'examen de lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « lymphoblastiques ». [5].

En 2001 l'OMS a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques sur les critères de la classification FAB à laquelle elle a ajouté des modifications en 2008. [6] [7].



Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau



John Hughes Bennett



Rudolf L.K. Virchow

EPIDEMIOLOGIE

A. Épidémiologie descriptive:

Les leucémies aiguës sont des maladies rares, survenant à une fréquence d'environ 4 à 5 cas nouveaux par an pour 100 000 habitants dont 90 % chez l'adulte. Il existe une légère prédominance masculine (quotient homme-femme environ 3/2).

Cependant, les leucémies aiguës représentent l'affection maligne la plus fréquente à l'âge pédiatrique d'environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant. [8].

Souvent on oppose les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) aux leucémies aiguës myéloblastiques (LAM).

1. Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).

Les (LAL) sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte. Elles représentent 80% des L.A et restent la forme la plus fréquente des cancers de l'enfant (30-35% des cancers en pédiatrie). [9]. [10].

Il faut distinguer les LAL de la lignée B de celles de la lignée T.

a. LAL de la lignée B [10]. [11].

Chez l'enfant, les LAL de la lignée B sont prédominantes (80%). Leur pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans, surtout dans les pays occidentaux.

L'incidence globale des LAL varie selon les pays ; l'incidence la plus élevée est observée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et Los Agnelés) (5,94 et 5,02 respectivement), et l'incidence la plus basse en Afrique Noire (1,18 à 1,61 pour 105 enfants de moins de 15 ans).

Les LAL sont moins fréquentes chez les enfants américains de race noire par rapport à ceux de race blanche.

b. LAL de la lignée T [11].

Les LAL-T prédominent chez des enfants plus âgés, à l'adolescence ou chez les préadolescents et restent rares avant 5ans. Le sex-ratio atteint 4 pour les LAL-T (Il est de 1,2 pour les LAL-B).

c. LAL de l'adulte [12].

Les LAL sont légèrement plus fréquentes après l'âge de 50 ans. Cette augmentation est constatée pour les deux sexes avec cependant une légère prédominance masculine. Les taux d'incidence des adultes sont beaucoup moins importants que ceux constatés chez les enfants. La majorité des LAL de l'adulte sont des LAL 2.

2. Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

La LAM s'observe surtout chez l'adulte (90 % des cas au-delà de 20 ans). Sa fréquence croît avec l'âge, la moitié des cas étant diagnostiqués après l'âge de 60 ans.

Elle ne représente que 15 à 20% des L.A chez l'enfant. Avec une incidence qui augmente avec l'âge, en France elle est de l'ordre de 3 pour 100.000 habitants par an. [12]. [13].

Au Maroc, selon une étude réalisée entre le 01/04/03 et le 31/03/09 dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca ; l'âge médian de survenue des LAM est de 35 ans avec des extrêmes allant de 1 à 98 ans, les enfants ≤ 20 ans représentaient 22,9 % de cette population. Le sex-ratio (homme/femme) était de 0,95. Les types M1 (30,1 %) et M2 (30,5 %) selon la classification FAB étaient prédominants, les types M3, M4 et M5 avaient été retrouvés dans 4,1 %, 7 % et 6 % respectivement. Les autres types plus rarement retrouvés étaient, M0 (3,8 %), M6 (4,3 %) et M7 (1,9 %).[13]

B. Épidémiologie analytique:

L'étiologie des leucémies aiguës demeure inconnue. Cependant un certain nombre de facteurs de risques ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de leucémie aiguë alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés.

Les principaux facteurs de risques des Leucémies Aigues :

1. Facteurs héréditaires. [14] [15]

1.1. Déficits congénitaux.

Les observations d'enfants atteints de trisomie 21 ont montré une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës 20 fois supérieure à la normale. Le rapport leucémie aiguë lymphoïde et myéloïde est de 4/1 ce qui est similaire aux autres enfants. L'âge médian de survenue d'une leucémie aiguë se produit de 2 à 3 ans plus tôt que pour les enfants non atteints de trisomie 21, qui est normalement de 5 ans.

Parmi ces enfants atteints de trisomie 21 la leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM7 FAB) est la plus fréquemment observée.

La neurofibromatose de Recklinghausen présente des anomalies spécifiques d'un gène porté par le bras long du chromosome 17 en position 17q11.2, qui agit comme gène suppresseur tumoral.

Les patients ayant une neurofibromatose ont une prédisposition au développement de certains cancers, notamment les tumeurs du système nerveux central et les leucémies aiguës myéloïdes apparaissent dans la deuxième décennie de la vie. [16]

1.2. Instabilité chromosomique. [14]

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par l'apparition de télangiectasies à la lumière, un poids faible à la naissance, des troubles du développement et présentant des anomalies de la réparation de l'ADN. Ce syndrome est associé à une augmentation de la fréquence des cancers et notamment des leucémies aiguës. Dans le syndrome de Bloom il existe un grand nombre de cassures chromosomiques spontanées associées à un taux d'échange entre les chromatides plus important que la normale. Le gène du syndrome de Bloom a été localisé sur le chromosome 15 en position 15q26.1 et code pour une protéine (hélicase) ayant une activité dans la réparation de l'ADN.

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif caractérisée par l'apparition progressive dans l'enfance d'une aplasie médullaire, associée à des anomalies mal formatives (l'aspect clinique est variable mais présente souvent des taches café au lait, anomalies du squelette, absence du pouce, microcéphalie, petite taille).

Les patients atteints ont un risque élevé de développer une leucémie aiguë myéloïde. Les cellules des malades présentent des aberrations et des cassures chromosomiques spontanées ainsi que des anomalies du cycle cellulaire.

D'autres déficits congénitaux sont associés à une légère augmentation de la fréquence des leucémies aiguës comme le syndrome de Klinefelter (XXY), et le syndrome de Turner (X0).

2. Déficit immunitaire. [14] [15]

Le syndrome de Wiskott Aldrich est une affection génétique récessive liée au chromosome X qui atteint presque exclusivement les garçons, caractérisée par une thrombocytopénie, un eczéma, un déficit en IgM et une baisse de l'immunité cellulaire provoquant des infections à répétition. Cette pathologie prédispose à un

risque accru de maladies auto-immunes et d'hémopathies malignes telles que les leucémies aiguës.

L'ataxie télangiectasie est une maladie autosomique récessive qui associe un déficit immunitaire principalement humoral, une ataxie cérébelleuse progressive ainsi que des télangiectasies cutanées et muqueuses. Outre les infections à répétition et la dégradation neurologique progressive, ces enfants ont un risque de cancer accru, essentiellement des lymphomes mais également des leucémies aiguës. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 11 et est impliqué dans le déroulement du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN.

2.1. Pathologie du micro environnement.

L'ostéopétrose congénitale est une maladie héréditaire rare dans laquelle l'activité des ostéoclastes est diminuée ce qui conduit à une augmentation de la masse osseuse et à une baisse des propriétés mécaniques des os. Dans la forme autosomique récessive il existe un retard de développement, des os fragiles avec risque de fractures, et un remplacement progressif de la moelle osseuse par le tissu osseux anormal conduisant à une insuffisance médullaire. En plus des complications liées à l'insuffisance médullaire il existe un risque accru de développement de leucémie aiguë.

Le risque de leucémie chez un jumeau lorsque l'autre est atteint est en moyenne de l'ordre de 25%, mais pratiquement de 100 % pour les leucémies du nourrisson.

Des études ont montré que l'augmentation du risque était due à la transmission des clones leucémiques d'un jumeau à l'autre par voie transplacentaire.

3. Facteurs acquis. [14] [15]

3.1. Les syndromes myéloprolifératifs.

Les leucémies myéloïdes chroniques se transforment en l'absence de traitement en leucémies aiguës myéloïdes ou plus rarement lymphoïdes. C'est l'évolution naturelle de la maladie, après un délai variable de 3 à 5 ans.

La maladie de Vaquez a un taux de transformation en leucémie aiguë de 15 à 20 %.

Cependant certains produits comme le phosphore 32 (radio actif) et le Misulban utilisés dans le traitement de la maladie de Vaquez peuvent en augmenter le risque.

La splénomégalie myéloïde présente un taux de transformation de 20 %.

La thrombocytémie essentielle présente un taux de transformation en leucémie aiguë très faible, inférieur à 5 %.

3.2. Syndromes myélodysplasiques.

Dans l'anémie réfractaire sidéroblastique (ARS) les transformations en leucémie aiguë sont de l'ordre de 10 à 15%.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), définies par la présence de plus de 5 % et de moins de 20 % de blastes dans la moelle, ont un taux de transformation en leucémie aiguë de 30 %.

La leucémie myélomonocytaire chronique a également un taux de transformation de 30 % en leucémie aiguë.

La présence d'anomalies multiples du caryotype est associée à un taux de transformation élevé.

Les syndromes myélodysplasiques rares chez l'enfant sont également associés à un taux de transformation élevé.

3.3. Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne est une affection rare résultant d'une mutation clonale acquise d'un gène. Il existe une hypersensibilité des hématies à l'action hémolytique du complément activé. L'anomalie, clonale, porte en fait sur l'ensemble des lignées myéloïdes.

La maladie peut survenir d'emblée, sous forme d'anémie hémolytique acquise, ou secondairement, par apparition d'un clone au cours d'une aplasie médullaire. Les poussées d'hémolyse avec hémoglobinurie surviennent surtout la nuit, à la faveur de la baisse du pH sanguin. L'évolution peut être émaillée de complications infectieuses ou thromboemboliques, notamment du système porte, elle peut se faire également vers l'insuffisance médullaire grave voire exceptionnellement vers la leucémie aiguë.

3.4. Autres néoplasies et virus.

Les autres pathologies, lymphomes, myélomes, carcinomes sont associées à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës. Cependant la part respective de la maladie et des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) reste à préciser dans le processus de leucémogénèse.

Certains virus sont connus pour augmenter le risque de leucémies aiguës. L'Epstein Barr Virus et les LAL3, ainsi que le HTLV1 responsable du lymphome leucémique à cellule T de l'adulte présent de manière endémique au Japon dans les Caraïbes ainsi que dans l'Afrique de l'Ouest et l'Amérique du sud.

4. Agents leucémogènes. [17] [18]

4.1. Toxiques.

Le benzène est une substance fortement leucémogénèse et son utilisation obéit à une réglementation stricte dans le code du travail. Ainsi, l'exposition à cet agent ne doit pas dépasser 8 heures par jour lorsque sa concentration est de 1 ppm (partie par million) dans l'air et un quart d'heure par jour si elle est supérieure à 15

ppm. Si une LA se déclare parmi des personnels manipulant du benzène celle-ci peut être déclarée comme maladie professionnelle.

Dans la plupart des cas il s'agit de LAM souvent précédée d'un syndrome myélodysplasique.

Une exposition inférieure à 200 ppm-année n'est pas associée à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës tandis qu'au-delà de 200 ppm-année la fréquence des LAM augmente de manière exponentielle en fonction de la dose d'exposition.

4.2. Alkylants et inhibiteurs de la topo isomérase II.

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines leucémies. Parmi ces traitements deux familles de produits sont spécialement incriminées, les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II (étoposide, téniposide, anthracyclines) . Les leucémies aiguës développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou biphénotypique.

Il semble que le risque de LA persiste jusqu'à 10 ans après un traitement chimiothérapique.

Un grand nombre de leucémies aiguës après traitement chimiothérapique présente une perte complète ou partielle des chromosomes 5 et ou 7. La topo isomérase II est une enzyme responsable du déroulement ainsi que de coupures et de recèlement des doubles brins d'ADN.

L'épipodophyllotoxine se lie directement à la topo isomérase II inhibant son action et produit un effet cytotoxique sur les cellules cancéreuses. Certains patients traités par l'épipodophyllotoxine ont développé des leucémies aiguës secondaires, celles-ci ont montré une fréquence accrue des anomalies de la bande 11q23.

4.3. Novantrone.

La Novantrone, utilisée dans le traitement des cancers du sein et des leucémies aiguës myéloblastiques a été récemment identifiée comme étant un produit leucémogène.

4.4. Chloramphénicol.

Le chloramphénicol est un antibiotique parfois utilisé en ophtalmologie pour des indications très précises. Il a été montré qu'il augmente la fréquence des LAL et des LAM notamment chez l'enfant par le biais des aplasies médullaires et des régénérations oligoclonales.

4.5. Agents physiques. [18]

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, ainsi que les accidents survenus chez l'homme exposé à des radiations ionisantes (médecin radiologue, survivants des explosions atomiques, etc...) ont clairement démontré l'effet leucémogénèse de ces radiations.

Pour une dose reçue comprise entre 0,5 Gray et 9 Gray le risque de leucémie est linéairement corrélé à la dose. (Gray : unité de dose d'irradiation absorbée équivalente à 1 joule par kilogramme de tissu vivant ou 100 rads). Pour des doses plus faibles, l'effet des radiations ionisantes n'est pas clairement démontré comme responsable de la survenue de leucémies aiguës. La dose reçue n'est cependant pas le seul facteur à prendre en compte.

En effet, les études rétrospectives faites chez les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki ont montré que pour des doses comprises entre 0,5 et 1,5 Gray chez les enfants de moins de 16 ans au moment de l'exposition, la fréquence des LAL et LAM diminue en fonction du temps écoulé depuis l'irradiation. Ce phénomène est retrouvé chez les adultes pour les LAL. Par contre chez les personnes adultes au moment de l'exposition, la fréquence des LAM augmente et celle-ci ne décroît pas en fonction du temps mais reste

constante ou continue d'augmenter. En 1980 il existait encore un excès de risque des LAL et des LAM pour les personnes ayant reçu une dose supérieure ou égale à 1,5 Gray.

De plus, une irradiation unique n'a pas les mêmes effets que des irradiations répétées. Une étude a montré que le délai médian de survenue d'une leucémie aiguë après irradiation est de 17 ans pour les survivants des bombardements nucléaires ayant eu lieu au Japon, de 8 ans chez les patientes traitées pour cancer du col de l'utérus et de 3 ans chez les patients irradiés pour spondylarthrite ankylosantes.

Un grand nombre d'autres facteurs de risques sont suspectés d'augmenter la fréquence de survenue de leucémies aiguës sans qu'un lien formel ne puisse être établi entre les deux.

5. Facteurs de risques professionnels. [18]

Dans l'industrie pétrolière une étude a montré une association positive pour les leucémies aiguës myéloïdes parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées, (Odd Ratio) OR=2,8 (IC 95% 1,1-7,3) et cette association augmente en fonction du nombre d'années d'exposition. Pour les personnes qui ont travaillé plus de 30 ans dans l'industrie pétrolière le OR est de 8,7 (IC 95% 2-37).

Dans l'industrie du caoutchouc un grand nombre d'études montre une association positive entre les cancers, dont les leucémies aiguës et un emploi dans cette branche industrielle. Une étude rétrospective réalisée sur 25 ans a mis plus spécifiquement en cause deux produits, le styrène et le butadiène, dont l'exposition est associée à une augmentation de la mortalité par leucémie aiguë (Standardised Mortality Ratio) SMR=143 (IC 95% 104-191).

D'autres professions sont citées comme augmentant le risque de leucémies aiguës tel que les employés de l'industrie de la chaussure et les peintres. Ce risque

est probablement dû à une exposition aux solvants (benzène, hydrocarbure aromatique...).

Au Danemark une étude a été réalisée parmi le personnel navigant des avions de ligne. Une augmentation des LAM a été retrouvée parmi le personnel ayant plus de 5000 heures de vol avec un risque relatif (RR) de 5,1 (IC 95% 1,03-14,9). Les personnels navigants des avions de ligne reçoivent une dose moyenne de rayonnement ionisant de 9 milli sievert par an, ce qui est 4 à 5 fois supérieurs à la dose moyenne reçue au sol. Mais, cette augmentation de dose de rayons ionisants peut sembler faible en comparaison de l'augmentation du risque de leucémie aiguë. En fait, les effets biologiques des rayons cosmiques sont peut être mal appréciés car constitués de particules à très hautes énergies.

Les études réalisées chez les agriculteurs montrent une augmentation de la mortalité et de l'incidence des leucémies, dont les leucémies aiguës. Une étude réalisée en France a trouvé une surmortalité par leucémie chez les agriculteurs, SMR=1,33 (IC 95% 1,19-1,48).

Néanmoins, aucun lien direct n'a pu être montré avec une exposition éventuelle aux pesticides et l'augmentation de la mortalité par leucémie aiguë. Par contre, un lien est confirmé pour un certain nombre de ces produits dans les expérimentations animales (organophosphate et carbamates).

Enfin, une étude réalisée dans l'Iowa (USA) a montré un excès de cas de LAL chez les hommes de moins de 20 ans et de plus de 60 ans. Une corrélation a été mise en évidence entre ces cas de LAL et la densité des troupeaux bovins et plus particulièrement les vaches laitières atteintes par le lymphosarcome bovin.

6. Facteurs domestiques et environnementaux. [16]

Le rôle des champs électromagnétiques dans la survenue des leucémies aiguës a donné lieu depuis une vingtaine d'années à un grand nombre d'études.

Mais cette hypothèse reste controversée car il y a à peu près autant de publications qui ont montré un lien que de publications n'en ayant trouvé aucun. Cependant deux études peuvent retenir l'attention.

La première est une étude cas témoin réalisée en Suède chez des enfants vivant à proximité d'une ligne de transport électrique. Une augmentation du risque de leucémie aiguë est constatée chez les enfants. Ainsi, ceux exposés entre 0.1 et 0.29 μ Tesla ont un OR de 1.5 (IC 95% 0,4-4,2) et pour une exposition supérieure à 0,3 μ Tesla ce risque augmente davantage et devient significatif OR=3,8 (IC 95% 1-9,3).

L'autre étude réalisée en Grande Bretagne analyse la répartition géographique de l'incidence des cancers à proximité d'un émetteur d'onde radio télévision. Pour les leucémies aiguës le SMR a été évalué, dans un rayon de 2 Km de l'émetteur, à 1,86 (IC 95% 0,89-3,42), le SMR est donc augmenté mais non significatif. Les SMR ont ensuite été calculés dans quatre cercles concentriques autour de l'émetteur et ce, jusque dans un rayon de 5 Km. Les SMR ainsi calculés montrent une décroissance, en fonction de la distance avec l'émetteur, qui est statistiquement significative ($p=0,003$).

Certaines hypothèses ont été émises quant à l'action des champs électromagnétiques.

Premièrement, ceux-ci ont une influence sur les rythmes circadiens et pourraient altérer la sécrétion de mélatonine, dont la suppression expérimentale chez l'animal augmente la fréquence des cancers.

Deuxièmement, une étude a montré que les lignes à hautes tensions peuvent ioniser l'air. A hauteur de tête humaine, 20% des particules sont ionisées ou portent une charge électrique excessive. Cet effet s'étend sur 200 m dans le sens du vent, pour une ligne de 134 kVolt et à plus de 500 m pour une ligne de 275 kVolt. Ainsi, lors d'une pollution atmosphérique (industrielle, trafic routier...) une augmentation

du dépôt dans les poumons par inhalation des polluants électriquement chargés a été montrée. De même, lors de l'association d'une ligne électrique et d'émission de radon par le sous sol, une étude expérimentale sur des mannequins a montré que, à hauteur de tête humaine, le dépôt issu de la désintégration du radon est 1,5 à 3 fois supérieur à proximité des lignes électriques qu'en dehors de ces champs électromagnétiques.

La relation entre les leucémies aiguës et les champs électromagnétiques pourrait être une relation indirecte nécessitant la présence de polluants atmosphériques ce qui expliquerait les discordances des différentes études.

La qualité des eaux de consommation est aussi étudiée comme facteur de risque.

Ainsi, il a été montré que la contamination du réseau d'eau potable par le trichloréthylène et le perchlororéthylène (plus de 5 µg/l de trichloréthylène) est associée à une augmentation des leucémies (12)-(24). Une étude réalisée dans 75 villes des USA a montré que le risque le plus élevé est retrouvé pour les leucémies aiguës lymphoïdes chez les filles de moins de 20 ans RR=3,26 (IC 95% 1,27-8,15).

7. Les facteurs de risques particuliers à l'enfant. [19]

Le statut socioéconomique du milieu familial des enfants est un facteur de risque retrouvé dans de nombreuses études. Il existerait une augmentation du risque de LAL parmi les enfants des classes moyennes et aisées. Mais aucune explication satisfaisante n'a pour l'instant été trouvée. Il pourrait s'agir de contaminations virales à un âge où les enfants seraient particulièrement sensibles, cependant aucune étude n'a confirmé une telle relation.

Un âge maternel avancé a été retrouvé comme facteur de risque, même après prise en compte de l'augmentation des trisomies 21.

Une étude a mis en évidence que les enfants de moins de deux ans dont les mères ont des antécédents de fausses couches et d'avortements spontanés, ont un risque de leucémie aiguë nettement supérieur aux autres enfants : OR=24,8 (IC 95%8,2-74,7). Cependant la relation entre les avortements et les leucémies aiguës n'est peut être que le reflet d'exposition à des toxiques ou de prédispositions génétiques.

Plusieurs études se sont intéressées au cas de femmes enceintes.

Nous avons observé une relation significative entre la consommation maternelle d'alcool de plus d'un verre par jour pendant la grossesse et le risque de LA (OR : 2,3 (1,1-4,7)). La consommation maternelle de plus de trois tasses de café par jour pendant la grossesse augmentait également le risque de LA (OR : 1,5 (0,9-2,4)).

Enfin, la consommation parentale de tabac n'était pas associée aux LA quelle que soit la période étudiée. Le fait de fumer pendant la grossesse augmenterait de 2 fois le risque de LAL associé à une relation dose réponse. Ce fait a été confirmé dans trois études mais infirmé dans quatre autres. La consommation maternelle de cannabis augmenterait de 11 fois le risque de LAM tandis qu'aucune association positive n'a été trouvée en ce qui concerne la consommation pré-conceptionnelle paternelle de cannabis.

La consommation d'alcool pendant la grossesse augmenterait de 3 fois le risque des LAM chez les enfants de moins de 3 ans. Ce risque passe à 9 pour les LAM 4 et 5 chez les enfants de moins de 2 ans.

Nous avons observé une relation significative entre la consommation maternelle d'alcool de plus d'un verre par jour pendant la grossesse et le risque de LA (OR : 2,3 (1,1-4,7)). La consommation maternelle de plus de trois tasses de café par jour pendant la grossesse augmentait également le risque de LA (OR : 1,5 (0,9-2,4)).

Ces études sur la consommation tabagique et alcoolique sont à interpréter avec prudence car elles ne sont pas toutes concordantes et sont basées, en général, sur un faible nombre de cas.

L'exposition des femmes enceintes aux substances leucémogènes déjà citées tels que le benzène, les solvants, les pesticides, etc...a montré dans de nombreux cas une augmentation du risque de leucémie aiguë, essentiellement des LAM, chez les enfants.

L'exposition pré-conceptionnelle des pères à des radiations ionisantes a été évoquée comme étant un facteur de risque pouvant augmenter la fréquence des leucémies aiguës parmi la descendance. Cette hypothèse a été avancée pour expliquer l'augmentation de la fréquence des leucémies aiguës chez les enfants vivant à proximité d'installation nucléaire.

Mais les études effectuées par la suite par d'autres équipes, n'ont pas retrouvé cette association. Néanmoins, les modèles animaux (chez la souris) montrent une association entre une irradiation des mâles avant la conception et une augmentation des leucémies parmi leurs descendants. De plus, l'irradiation des mères pendant la grossesse (exposition secondaire à des radiographies) a montré une augmentation du risque de LAL chez les enfants de 1,5 à 1,7 fois supérieure.

PHYSIOPATHOLOGIE

I. Hématopoïèse: [21]. [22]

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes impliqués dans la fabrication et le remplacement continu et régulé des cellules sanguines à partir de la cellule souche hématopoïétique.

Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux différentes agressions extérieures de l'organisme (infections, hémorragies...).

A. Lieux de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse embryonnaire est extra-médullaire de la 3^e à la 20^e semaine de développement, elle est assurée par le tissu conjonctif jusqu'au 2^e mois de la vie intra-utérine, puis par le foie fœtal du 2^e au 6^e mois. La production médullaire commence à partir du 4^em mois de vie fœtale. Après la naissance elle est exclusivement médullaire. (Figure 1)

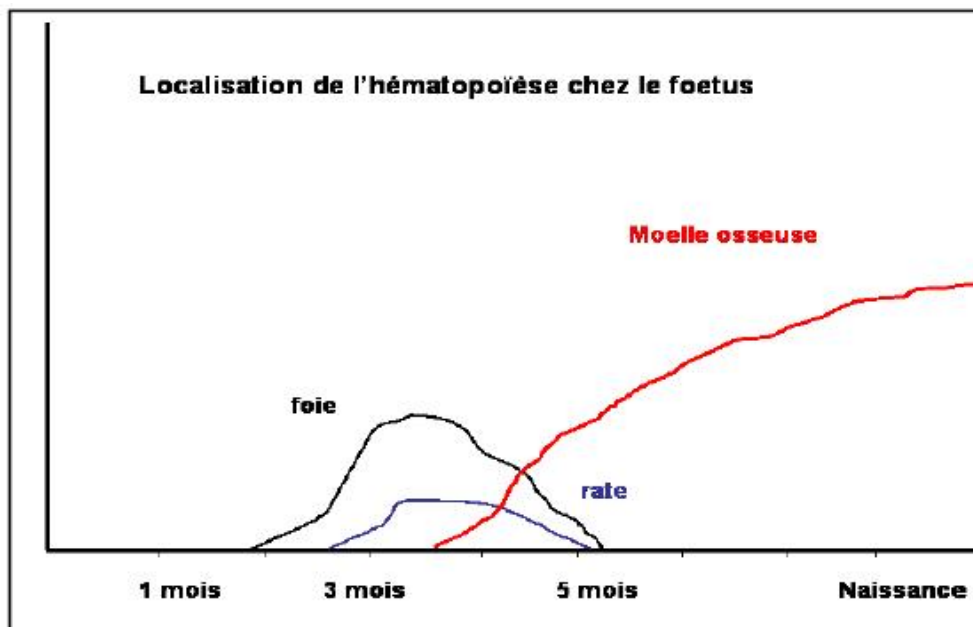


Figure 1 : localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus

B. Cellules de l'hématopoïèse [22]

Constituée de deux principaux volets (Myélopoïèse et Lymphopoïèse), elle peut schématiquement définir 4 compartiments cellulaires :

1- Les cellules souches pluripotentes (stem cells) :

Cellules primitives ayant un haut pouvoir de prolifération, en effet elles sont capables de se renouveler, ce qui permet le maintien d'un nombre constant de cellules souches ; et de se différencier, ce qui assure le renouvellement des cellules sanguines qui meurent physiologiquement après un certain délai.

2- Les progéniteurs :

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire.

Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en cellule de la lignée lymphoïde ou myéloïde.

3- Les précurseurs :

Cellules déjà reconnaissables morphologiquement, correspondant à des cellules en cours de maturation avant leur passage dans la circulation sanguine.

4- Les cellules matures :

Cellules terminales, matures et fonctionnelles.

C. Etapes de l'hématopoïèse

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, seules les cellules terminales vont passer dans le sang.

Durant ces périodes, plusieurs évènements moléculaires sont observés:

- hématopoïèse primitive

(Du j18 jusqu'à la fin de la 8em semaine de la vie embryonnaire)

Le facteur de transcription (FT) TAL-1 est exprimé à la fois dans les cellules endothéliales et hématopoïétiques, et les FT GATA-1 et Rhombotine (RBTN-1) nécessaires à l'érythropoïèse primitive s'expriment également.

- hématopoïèse définitive

D'autres FT sont impliqués : GATA-2, c-MYB, AML-1, GATA-3. Un peu plus tardivement, les FT myéloïdes (stem cell factor ou SCF ou c-kit ligand] et son récepteur c-kit, ainsi que l'EPO et son récepteur apparaissent.

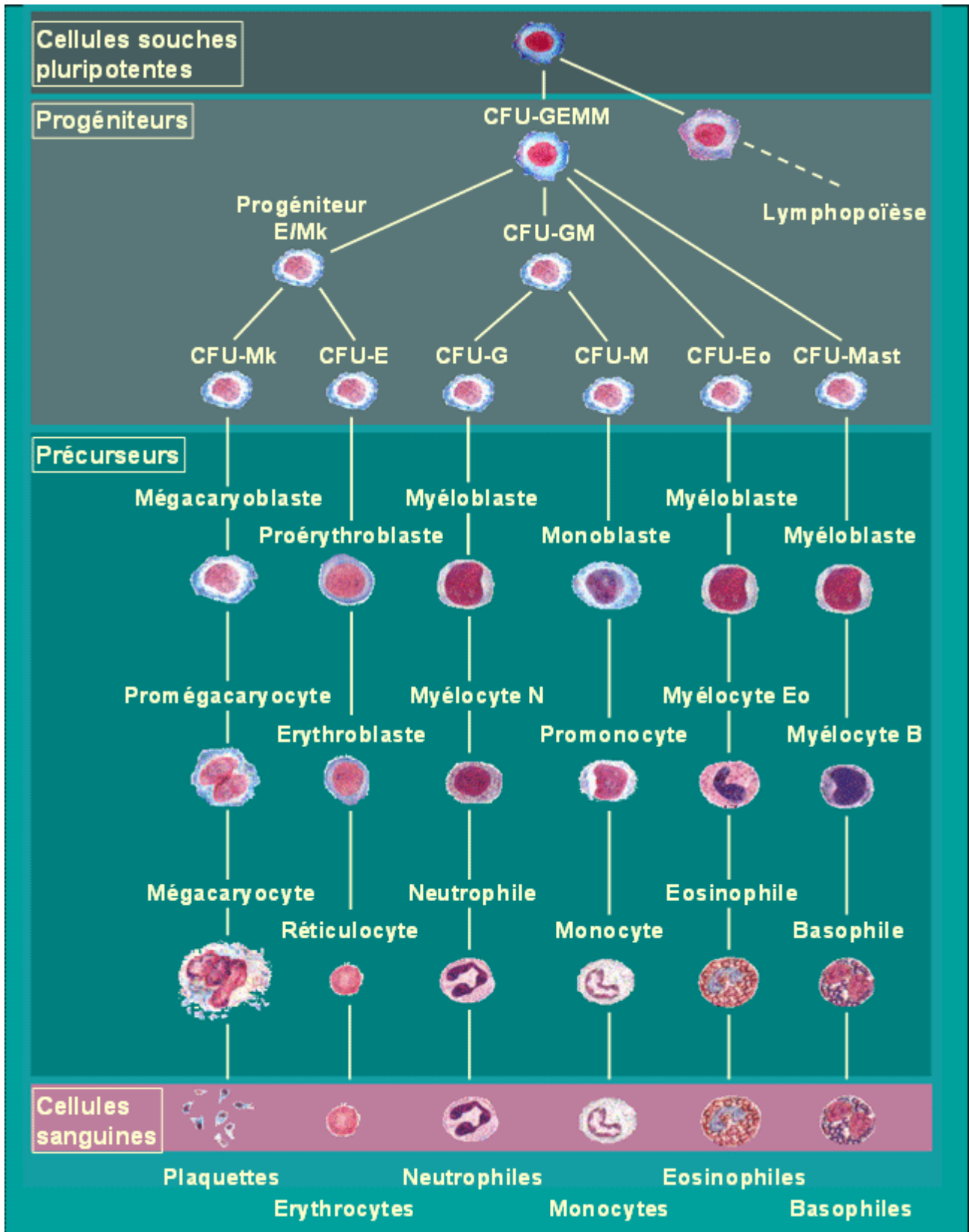


Figure 2 : L'hématopoïèse

II. Leucémogénèse :

Au cours de la leucémie aigue, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de leucémie aigue. [23].

Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée précise. Quelque soit le stade où survient la leucémisation on aura une prolifération de cellules monomorphes. [25]

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central...) ce qui est responsable du syndrome tumoral. [24].

L'accumulation des cellules leucémiques ne provient pas seulement d'une prolifération importante, mais bien plus d'une perte de la capacité de la différenciation totale pour arriver à des cellules matures, ce qui donne aux cellules leucémiques un avantage de survie lié à un échappement aux règles de la mort cellulaire programmée appelée aussi : Apoptose.

Une notion a été longtemps admise c'est qu'un événement majeur (le plus souvent une translocation chromosomique) pouvait à lui seul expliquer ce blocage de différenciation cellulaire.

La classification « FAB » a confirmé cette notion en intégrant parmi ces critères de typage des leucémies aiguës les principales translocations qui sont propres à certaines d'entre elles, par exemple t (8 ; 21) et leucémie M2, t (15 ; 17) et leucémie M3, etc.

Par la suite et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome [26] [27] [28], il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies

présentes dans le génome de cellules leucémique et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse,

- Au cours de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL).

On a remarqué une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9, qui abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B. [24]. [25]

Une autre étude a montré l'impact décisif de l'activation permanente de la calcineurine, une phosphatase « calcium dépendante», dans l'apparition des LAL-T. [29]

- Au cours de la Leucémies myéloïdes aiguës (LAM)

On a exploité comme point de départ la notion que les gènes Nr4a3 (NOR1) et Nr4A1 (Nur77) ; sont deux récepteurs nucléaires, qui participent à l'homéostasie cellulaire du système immunitaire en contrôlant la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules de ce système et qui sont exprimés d'une façon très faible dans le compartiment cellulaire lors de la LAM [30]

Ce résultat donne un « coup de vieux » à la classification FAB, et une perspective thérapeutique se dessine, qui consistera à réactiver les deux gènes en question pour relancer le programme de différenciation myéloïde.

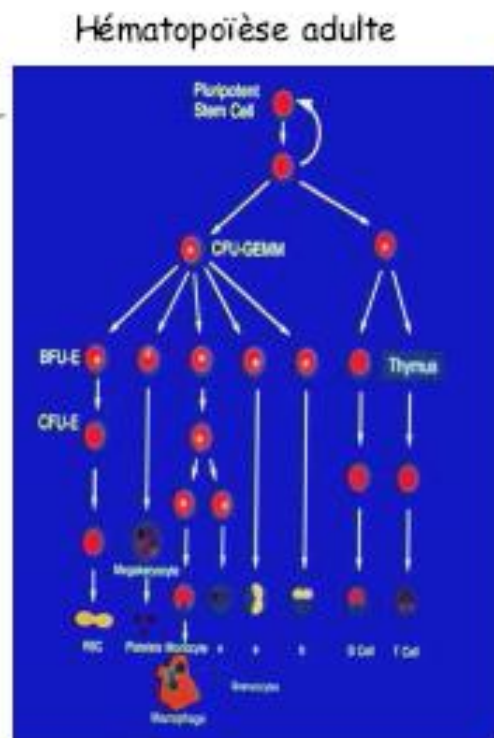
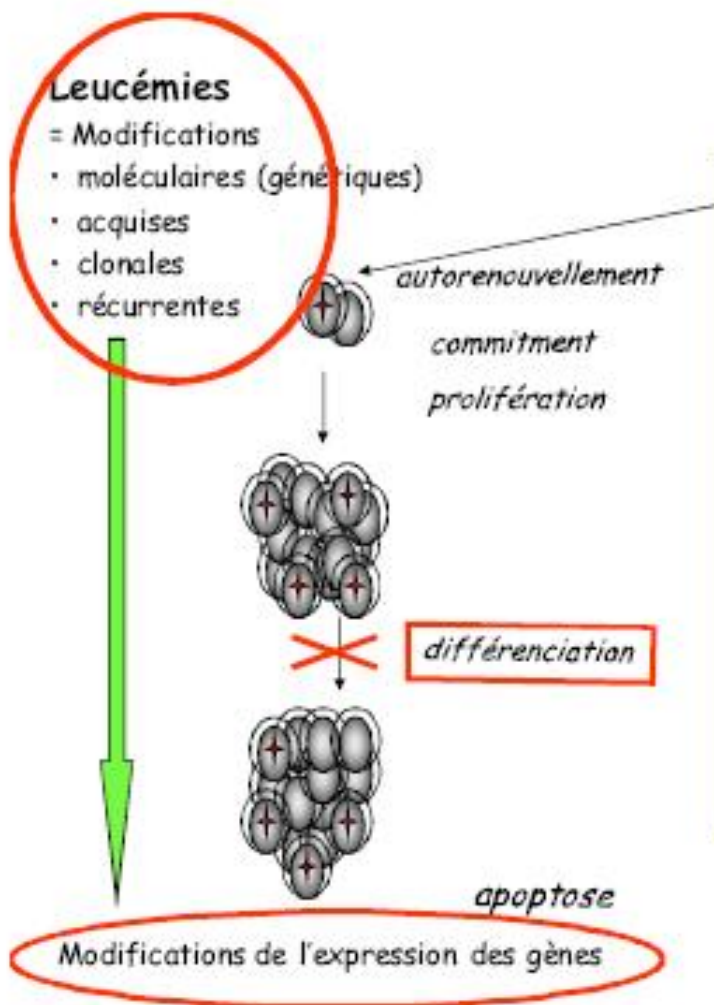


Figure 3 : Mécanisme de la leucémogénèse

DIAGNOSTIC

I- Aspects cliniques des leucémies aiguës

La leucémie aigue est caractérisée par l'association à des degrés variables de signes témoignant de l'infiltration tumorale et de signes consécutifs à l'insuffisance de production des éléments hématologiques normaux.

L'ancienneté des troubles est rarement supérieure à 1 mois et le début est en général assez brutal, et il peut être asymptomatique et passer inaperçu. [31]

L'évolution est marquée par une altération de l'état général.

A. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse:

L'insuffisance médullaire est liée à l'accumulation des cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse et/ou l'arrêt de différenciation des cellules qui peuvent être progénitrices de la lignée lymphoïde dans la (LAL) ou de la lignée myéloïde dans la (LAM).

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

- un syndrome anémique ;
- un syndrome infectieux;
- un syndrome hémorragique;

a) syndrome anémique :

L'anémie peut s'exprimer par : [32]

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée.
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale.
- Une dyspnée d'effort voire de repos.
- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

b) Syndrome infectieux :

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

Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie.[31]

Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500 éléments/mm³.

Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement par chimiothérapie. [33]

c) Syndrome hémorragique :

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut être dû aussi à un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 (L.A promyélocytaire) ce qui met en jeu le pronostic vital. [33]

La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies. [34]

Le tableau hémorragique est présent chez environ 50 % des patients porteurs d'une LAL. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central. [34]

B. Signes en rapport avec le syndrome tumoral : [31]

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

Dans la LAM il est présent surtout dans les formes myélomonocytaires LAM4, et monoblastiques LAM5, il est habituellement absent dans les formes promyélocytaire LAM3.

a) Hypertrophie des organes hématopoïétiques :

1. Adénopathies :

Les adénopathies superficielles (cervicales, inguinales, axillaires...) sont d'avantage observées dans les LAL (80 % des cas).

Les adénopathies profondes (médiastinales, abdominales responsables de douleur, et individualisables à l'échographie) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent occasionner un syndrome compressif.

Les LAL3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de croissance rapide.

Ces ADP sont symétriques, fermes, mobiles, indolores et de taille modérée.

2. Splénomégalie :

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

3. Hépatomégalie :

Une hépatomégalie associée peut se rencontrer dans 50 % des LAL et un peu moins souvent dans les types M4 et M5. [32]

b) syndrome de leucostase : [36] [37]

Il est surtout l'apanage des LAM.

Dans les formes hyper leucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant $100.10^3/\text{mm}^3$), on peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans :

- la circulation cérébrale (céphalées, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels avec signes au fond d'œil)
- le poumon (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques : opacités diffuses bilatérales).
- le foie (troubles de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation)

Ces signes sont la traduction de phénomènes thrombotiques (occlusion des artéριοles cérébrales et pulmonaires par les agrégats blastiques) ou hémorragiques (en particulier intracérébraux).

Le syndrome de leucostase concerne environ 10 % des patients, aggravé par les transfusions sanguines, et il est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide.

La rareté du phénomène de leucostase dans les LAL, même à des taux de lymphoblastes circulants très élevés, s'explique par la plus petite taille, la plus grande déformabilité de ces cellules et l'absence de phénomène d'adhésion entre elles, contrairement à ce qui est observé dans les LAM.

c) Localisations extra hématologiques : [36]

1. Localisation neuroméningée :

L'atteinte du liquide céphalorachidien (LCR) s'observe plus spécialement dans tous les types de LAL (et à des fréquences extrêmes dans la LAL3), les LAM à composante monocytaire (LAM4, LAM4 à éosinophiles, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose.

L'expression clinique est variable :

- signes d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, œdème papillaire au fond d'œil),
- atteinte des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgies sciatiques..), syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie),

Néanmoins, la majorité des patients avec atteinte du LCR sont asymptomatique.

2. Atteinte osseuse [38]

C'est un élément relativement fréquent dans les LAL. Et beaucoup plus rare dans les LAM.

Elle se traduit par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées (pression du sternum). Lorsqu'elles constituent la

manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées : douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire, ostéomyélite...

Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques.

3. Atteintes cutané-muqueuses

L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours de la LAM surtout M 4 ou M5. [39]

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. [40]

La présentation prédominante consiste en des nodules ou des placards rosés ou violacés multiples, non prurigineux, durs et indolores.

Une autre présentation cutanée possible des LAM est le pyoderma gangrenosum. [41]



Figure 3 : Lésion nodulaire arciforme et de nombreuses lésions papulonodulaires fortement évocatrice de manifestation cutanée de leucémie

-L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aiguës il est de 40 % pour les leucémies myéloïdes (rencontrée surtout dans les variétés monoblastiques) et de 20 % seulement pour les leucémies lymphoïdes. [42]

La gencive apparaît hyperplasique, oedématiée, et de couleur rouge sombre. [43]



Figure 4 : Hyperplasie gingivale chez un patient atteint de leucémie aiguë myéloïde.

4. Atteintes gonadiques : [37]

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL de l'enfant. L'atteinte du testicule (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire.

Il s'agit d'un tableau clinique davantage observé en situation de rechute qu'au diagnostic initial.

5. Autres atteintes

D'autres organes peuvent être concernés moins classiquement par le processus leucémique, en particulier :

- Les reins conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique corticale au cours des LAL. [44]
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural [36]
- Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation méningée ; toutes ses parties peuvent être atteintes : nerf optique, choroïde ou rétine. [46]

- Cliniquement, il s'agit fréquemment d'anomalies brusques de la vision.
Des infiltrats visibles au fond d'oeil peuvent être rencontrés lors des LAL.
En cas de thrombopénie, cet examen permet d'observer des hémorragies.

L'une de ces manifestations ou leur association doit conduire à la réalisation d'un hémogramme qui confirmera l'existence de cytopénie(s) associée(s) à l'existence ou non d'une blastémie.

II. Explorations paracliniques :

A. Examens biologiques à visée diagnostique et pronostique :

a) Hémogramme [47]

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë, il est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter une L.A.

Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes en mm³, l'hémoglobine en g/100ml ; VGM en fl, CCMH en g/100 ml, TCMH en pg, le taux de réticulocytes et éventuellement le nombre de blastes circulants.

La sémiologie complète comporte :

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.
- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à 50000/mm³. Quand le taux de plaquettes est inférieur à 20000, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée.

Dans quelques cas : le nombre de plaquettes est normal voire augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie)

- Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25% des cas) ou augmenté (de 50 à 60% des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires.
- Dans la plupart des cas on a une neutropénie voire une agranulocytose responsable du syndrome infectieux.
- Parfois on aura un taux de GB supérieurs à 100000/mm³ constitue la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vue les risques qu'elle peut présenter. (Voire syndrome de leucostase)
- Une blastose périphérique, que lorsqu'elle existe ; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques d'où l'intérêt du frottis sanguin devant toute formule suspecte

b) Frottis sanguin [23]. [47].

C'est l'étude morphologique du sang au microscope en cas d'anomalie quantitative ou qualitative détectée par l'automate.

Il permet :

- l'étude morphologique de globules rouges (taille, forme, coloration, inclusions), numération des réticulocytes.
- la détection des cellules leucocytaires anormales notamment des blastes ou une myélémie avec recherche du « hiatus de maturation ».
- l'étude des plaquettes: taille et contenu, agrégats éventuels.

c) Myélogramme

Il est l'examen-clé du diagnostic.

Il permet la réalisation d'une étude cytologique, immunophénotypique, cytogénétique et de biologie moléculaire. Il permet de confirmer le diagnostic, déjà pratiquement certain devant la présence d'une blastose circulante. [47]

Il existe une blastose médullaire, par définition supérieure à 30% (limite ramenée à 20% dans la classification récente de l'OMS pour les LAM), faite de cellules hématopoïétiques "jeunes" ou blastes au rapport nucléo-cytoplasmique élevé et avec un noyau "jeune" (à chromatine lâche et porteur d'un ou plusieurs nucléoles).

Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100 %), soit nettement diminuées. [48]

- Les LAL se développent à partir de précurseurs B ou plus rarement T lymphocytaires. Les blastes sont de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant habituellement non granuleux.
- Les LAM se développent à partir de précurseurs myéloïdes, le plus souvent granulocytaires (LAM1, LAM2, LAM3), plus rarement monocytaires (LAM4, LAM5) et très rarement érythroblastiques (LAM6) ou mégacaryocytaires (LAM7). Les blastes sont habituellement granuleux, et présentent fréquemment une inclusion spécifique, le bâtonnet d'Auer. [49]
- Certaines LA ont des caractères morphologiques et/ou immunologiques à la fois de LAL et LAM (LA biphénotypiques). [50]

Le diagnostic des variétés cytologiques se fait grâce à la coloration du frottis médullaire par MGG (May Grunwald Giemsa), qui sera complété par d'autres colorations concernant essentiellement deux types d'activités enzymatiques : les myéloperoxydases, caractéristiques des LAM, et les estérases qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires.

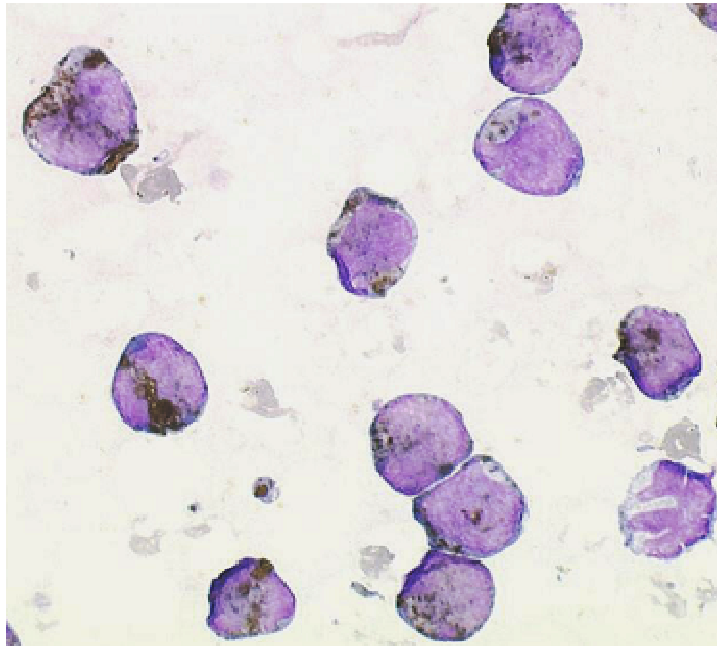


Figure 5 : Exemple d'une réaction nettement positive au cours d'une leucémie aiguë myéloblastique. La positivité apparaît sous la forme de grains brun-noir et de façon plutôt focale dans les cellules.

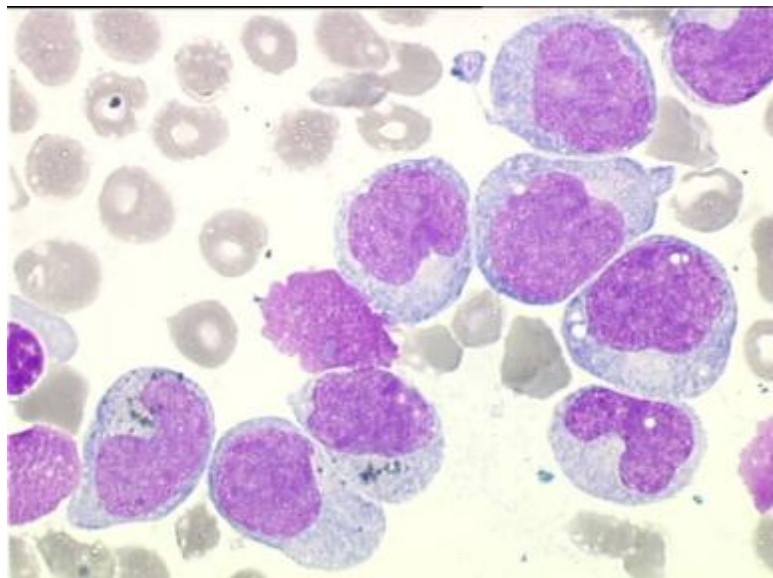


Figure 6 : Exemple de faible positivité de la cytochimie de la myéloperoxydase sous forme de quelques grains épars dans quelques blastes au cours d'une leucémie aiguë monoblastique

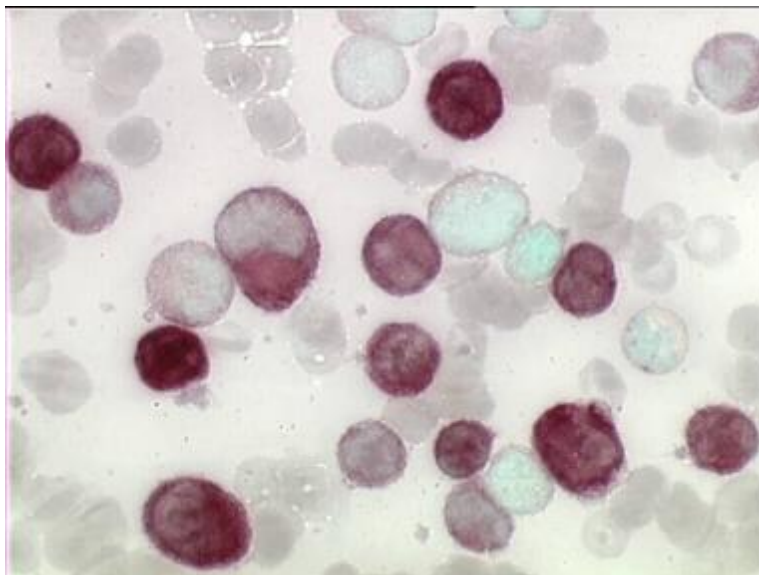


Figure 7: cytochimie des estérases. L'activité enzymatique est présente dans les cellules de la lignée monocyttaire et révélée sous la forme d'un précipité brun-rouge d'autant plus intense que les cellules sont matures

d) Biopsie ostéomédullaire [49]

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

e) Immunophénotypage : [51]

Réalisé par cytométrie de flux il apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants.

Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type de lignée : lignée B ou lignée T en cas de (LAL), ainsi que le stade de maturation.

Il permet également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes associés (Le CD13, le CD33 et parfois le CD34 un marqueur de progéniteur).

Stratégie d'immunophénotypage : [52] [53]

La stratégie d'immunophénotypage impose et identifie:

1- la lignée en cause

Les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intra-cytoplasmique de CD79a pour la lignée B, CD3 pour la lignée T, myéloperoxydase pour la lignée myéloïde (mais certaines LAM sont MPO négatives [LAM0]) et là l'immunophénotypage trouve tout son intérêt pour faire la part des choses.

Il faut au moins un score de deux points dans une lignée pour affirmer l'appartenance des blastes à cette lignée (les scores doivent être inférieurs à < 2 dans les autres lignées sinon il s'agit d'un biphénotypisme cellulaire).

Tableau 1 : score d'identification de la lignée en cause

	Lignée B	Lignée T	Lignée myéloïde
2 points	CD79, cμ, cCD22	CD3, TCR	MPO, lysozyme
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0.5 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD1a	CD14, CD15, CD64

2- le stade de maturation [53]

Les marqueurs les plus importants à rechercher sont ceux qui doivent être négatifs. Si leur négativité n'est pas démontrée, la leucémie est inclassable.

3- une leucémie aiguë biphénotypique. [52] [50].

Existence d'une infidélité de lignée : le score doit être supérieur > 2 pour 2 lignées.

L'analyse morphologique, cytochimique et immunologique des blastes présents dans la moelle et le sang permet presque toujours le diagnostic de LA, et de son type précis. D'autres examens permettent avant tout de préciser les chances de guérison à moyen et long terme (facteurs pronostiques). Il s'agit principalement de l'analyse cytogénétique et de l'étude en biologie moléculaire,

Caractéristiques phénotypiques des leucémies aiguës myéloïdes.

CD	LAM-0 Cellules souches myéloïdes	LAM-1 Myéloblastes	LAM-2 Myéloblastes	LAM-3 Promyélocytes	LAM-4 Myéloblastes/ monoblastes	LAM-5 Monoblastes	LAM-6 Érythroblastes	LAM-7 Mégacaryoblastes	
Marqueurs d'immatunité									
CD34	+++	+++	++	+/-	+	-	-/+	-/+	+/-
CD117	+++	+++	++	+/-	+	-/+	-/+	-/+	+/-
HLA DR	+++	+++	+++	-	++	++	+++	+/-	+/-
Marqueurs myéloïdes									
CD13	+++	+++	+++	+++	++	++	++	+/-	+/-
CD33	+++	+++	+++	++	++	++	++	+/-	+/-
MPO cy	-	+	++	+++	++	+/-	+/-	-	-
Marqueurs de granuleux matures									
CD15 et CD16	-	-	+/-	+	-	+	+	-	-
Marqueurs monocytaires									
CD14	-	-	-	-	-	+	+	-	-
CD64	-	-	-	-	-	+	+	-	-
CD11a, b, c	-	-	-	-	-	++	++	-	-
Marqueurs érythroïdes									
CD235a (AGA)	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Marqueurs plaquettaires									
CD41a et CD42b	-	-	-	-	-	+/-	+/-	-	+
CD61	-	-	-	-	-	+/-	+/-	-	+
Marqueurs non spécifiques									
CD36	-	-	-	-	-	+	+	+	+
CD71	-	-	-	-	-	-	-	++	-

LAM-0 : leucémie aiguë myéloïde peu différenciée ; LAM-1 : leucémie aiguë myéloïde sans maturation ; LAM-2 : leucémie aiguë myéloïde avec maturation ; LAM-3 : leucémie aiguë promyélocytaire ; LAM-4 : leucémie aiguë myélo monocytaire ; LAM-5 : leucémie aiguë monoblastique/monocytaire ; LAM-6 : érythroleucémie ; LAM-7 : leucémie aiguë mégacaryoblastique ; CD : classe ou « cluster » de différenciation ; MPO cy : myéloperoxydases intracytoplasmiques ; AGA : glycophorine A.

f) Cytogénétique : [54].[55]

Le caryotype est devenu un examen obligatoire dans toute LA car il constitue un des plus puissants facteurs pronostiques.

Ses résultats, permettent de déterminer certaines entités pathologiques :

- Pour la (LAL), l'hyperdiploidie confère un bon pronostic (présente dans 30 % des cas chez l'enfant). À l'inverse, la t (9;22) ou chromosome Philadelphie (Phi) est un élément de pronostic très péjoratif.

Sa fréquence augmente avec l'âge et il n'est que de 3 % environ dans les séries pédiatriques alors que 1/4 des LAM de l'adulte ont une t (9;22).

- Dans la (LAM) l'existence d'anomalies clonales peut être démontrée dans 70 à 90% des cas. se sont des anomalies acquises, et certaines parmi elles sont spécifiques du types de LAM :

- La t (8;21) se retrouve typiquement dans les LAM2.
- La t (15;17) se retrouve presque toujours dans les LAM3
- L'inversion du chromosome 16 est associée aux LAM4 à éosinophiles.

Chez l'enfant trisomique 21, les LAM sont les plus fréquentes.

Principales anomalies du caryotype des cellules leucémiques dans les LA

		Fréquence	Protéines impliquée
LAL			
- Translocations	t(9;22) (chromosome Philadelphie)	1% (enfant) 25% (adulte)	fusion bcr-abl
	t(12;21)	20% (enfant)	fusion TEL-AML1
	t(1;19)	5% (enfant)	fusion E ₂ A-PBx1
	t(8;14)	2% (enfant)	
• Hyperdiploïdie (1 ou plusieurs chromosomes surnuméraires)		20% (enfant)	
• Hyperdiploïdie (perte d'un ou plusieurs chromosomes)		5% (adulte)	
LAM			
- Translocations	t(15;17)	10%	fusion PML-RAR α
	t(8;21)	10%	fusion AML ₁ -ETO
	inversion du 16	5%	fusion CBB-MYH
	t(9;11) t(6;11) etc ...	5%	fusion AF9-MLL
• Perte complète ou partielle d'un chromosome : monosomie 7		10%	
• Perte d'une partie du bras long du chromosome 5 : délétion 5q		5%	
• Gain d'un ou plusieurs chromosomes : trisomie 8		10%	

g) Biologie Moléculaire des LA: [56]

1) anomalies moléculaires observées

Les anomalies moléculaires découvertes dans les LAL sont essentiellement celles qui résultent de translocations dont les gènes sont situés au niveau des points de cassure et qui ont pu être de ce fait reconnus et leurs anomalies caractérisées. Ces gènes codent très souvent pour des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et/ou la différenciation des lignées myéloïdes et/ou lymphoïdes. Ces gènes du fait de la translocation, peuvent être dérégulés de plusieurs façons ils peuvent se voir juxtaposés à un gène qui augmente leur activité. C'est le cas du gène c myc (situé en 8q24) lorsqu'il est juxtaposé à des séquences promotrices situées en 14q32 dans la LAL de Burkitt avec t(8;14) ou celui du gène c abl (situé en 9q22) lorsqu'il est juxtaposé au gène bcr (situé en 22q11) dans la LAL à t(9;22). dans d'autres cas, comme les LAM avec t(8,21) et t(15;17), la translocation aboutit à

tronque des gènes codant pour des protéines impliquées dans la prolifération et/ou la différenciation myéloïde, mais surtout à la constitution de protéines de «fusion» qui vont inhiber le fonctionnement de l'allèle non réarrangé: ainsi la protéine de fusion PML-RAR dans la t(15;17), inhibe la fonction des gènes PML et RAR normaux, et la protéine AML1-ETO, dans les t(8;21) inhibe la fonction du gène AML1 normal dans la myélopoïèse.

Dans le cas des délétions chromosomiques observées dans les LA, il est probable que l'on aboutit à la perte d'un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeur. Certains d'entre eux sont connus (gène P53 sur le bras long du chromosome 17, gène p16 sur le bras court du chromosome 9). D'autres sont à découvrir, notamment sur les bras longs des chromosomes 5 et 7, fréquemment délétés dans les LA.

2) détection des réarrangements par techniques de biologie moléculaire.

Si les techniques de Southern Blot peuvent détecter par exemple des anomalies du gène MLL, observées dans les LA avec anomalie en 11q23, c'est surtout la méthode PCR qui est utilisée dans les translocations. Elle peut permettre le diagnostic de translocation, lorsque le caryotype est un échec.

Surtout elle permet le fait de sa sensibilité (1 cellule anormale sur 10⁴ et 10⁵ peut être détectée par PCR) de suivre l'évolution de la masse tumorale sous traitement («maladie résiduelle»). Cette étude est particulièrement utile pour les LA avec t(9;22), t(15;17), t(8;21), inv (16). La méthode PCR utilise les réarrangements spécifiques à chaque clone leucémique des gènes des récepteurs T et d'immunoglobulines, et permet aussi d'en évaluer la maladie résiduelle.

Elles sont un mécanisme privilégié d'activation d'oncogènes dans les tumeurs hématopoïétiques. Les cibles préférentielles de ce type de remaniement structural sont des gènes codant pour des facteurs transcriptionnels.

Ces remaniements ont deux types de conséquences : dérégulation de réexpression d'un proto-oncogène structurellement intact par mise sous la dépendance des régions régulatrices d'un autre gène, ou création d'un gène chimérique issu de la combinaison de deux fragments de gènes et codant pour une protéine hybride et activité oncogénique.

Dans ce dernier cas, on observe systématiquement la présence d'un transcrit chimérique (ou transcrit de fusion). Plus de 30 translocations récurrentes sont actuellement caractérisées dans les LAL et 20 dans les LAM. Les mécanismes précis par lesquels les translocations participent à la leucémogenèse sont encore largement hypothétiques. Nous ne décrivons ici que les paramètres importants pour la mise en évidence des translocations couramment recherchées lors du diagnostic d'une LA.

2.1. Translocations récurrentes spécifiques des LAL de la lignée B :

2.1.1. t(1;19)(q22;p13.3) et E2A-PBX1

La t(1 ;19) juxtapose la région 5' du gène E2A, sur le chromosome 19, et les régions 3' de PBXI sur le chromosome 1.

Bien que certains variants de signification clinique incertaine aient été occasionnellement décrits, la séquence du transcrit chimérique E2APBXI est extrêmement constante.

Le pronostic des LAL associées à cette translocation était initialement mauvais. Depuis l'intensification thérapeutique, le caractère péjoratif de cette anomalie semble avoir disparu.

2.1.2. t(12;21) (p 13;q22) et TEL-AML 1: [57]

Bien qu'étant la plus fréquente des translocations retrouvées dans les LAL B2 ou commune, c'est la dernière à avoir été caractérisée, en 1995. En effet, elle est indécélable par les techniques de cytogénétique conventionnelle et a été mise en

évidence par FISH. La t(12;21) entraîne la fusion de la partie 5' du gène TEL (appelé aussi ETV6) (12pl 3) et la quasi-totalité du gène AML1 (21 q22) côté 3'. On observe une t(12;21) dans environ 25 % des LAL pédiatriques contre moins de 3 % des LAL de l'adulte.

Les données cliniques disponibles semblent associer cette anomalie à un pronostic particulièrement bon. Toutefois, si le risque de rechute n'est que légèrement plus faible que dans les autres LAL, ces rechutes surviennent en général de façon plus tardive et sont donc moins graves.

2.1.3. Réarrangement du gène c-MYC : [56]

Caractéristiques des leucémies et lymphomes de Burkitt, les translocations t(8;14)(q24;q32) impliquant l' oncogène c-MYC sont retrouvées. Dans la très grande majorité des cas, elles sont associées à un phénotype de LAL B mature.

Le gène c-MYC (8q24) est alors juxtaposé soit au locus des chaînes lourdes des immunoglobulines (14q32) (85 % des cas) soit à un locus des chaînes légères des immunoglobulines (2pl 1 ou 22q11) (15 % des cas), ce qui induit sa surexpression. Initialement considéré comme de très mauvais pronostics, le caractère péjoratif de cette anomalie a également totalement disparu depuis l'intensification thérapeutique.

2.2. Translocations récurrentes des LAL de phénotype T

2.2.1. Réarrangements du gène TAL-1

Les remaniements du gène TAL-1, localisé en 1 p32, sont retrouvés dans 20 à 30 % des LAL-T de l'enfant, dont ils constituent une des anomalies les plus fréquentes, mais semblent plus rares chez l'adulte. Deux types de réarrangements sont retrouvés, dont la conséquence commune est d'entraîner la surexpression de TAL-1.

Dans près de 5 % des LAL-T, une translocation juxtapose TAL-1 à l'un des gènes récepteurs T. Dans les autres cas, une délétion interstitielle de 90 à 100 kb juxtapose les régions codantes de TAL-1 au premier exon non codant du gène SIL (SCL interrupting locus). La signification pronostique de ces remaniements est encore inconnue.

2.2.2. t(5;14)(q35;q32) et hyper expression du gène HOX11L2

Récemment, les analyses par FISH ont permis d'identifier cette nouvelle translocation cryptique. Elle est retrouvée dans 25 % des LAL de la lignée T de l'enfant. Cette anomalie implique de manière constante le gène Ran BP17, localisé en 5q35. Cette translocation induit une surexpression du gène HOX1 1L2, localisé lui aussi en 5q35.

La surexpression du gène HOX11L2 est de pronostic très défavorable.

2.3. Translocations récurrentes spécifiques des LAM

2.3.1. t (8;21)(q22;q22)

La t(8;21) est la plus fréquente des translocations observées dans les LAM (10 % des LAM de l'adulte et 20 % des LAM de l'enfant. Une partie du bras long du chromosome 8 contenant le gène ETO est réciproquement transloquée sur le bras long du chromosome 21 au niveau du gène AML1.

Les études cliniques concernant le pronostic des LAM avec t(8;21) sont discordantes. Toutefois, il semble que le pronostic soit très bon en terme de rémission (proche de 85 %) et relativement bon en terme de survie (proche de 60 %), en particulier dans les protocoles de chimiothérapie utilisant de fortes doses d'aracytine.

2.3.2. t(15;17)(q22;q21)

La t(15;17) est strictement associée à la LAM3 qui représente 8 % des LAM. Cette translocation induit la fusion de deux gènes : PML et le récepteur alpha de l'acide rétinoïque localisés respectivement en 15q22 et en 17q21. Le produit de fusion PML-RAR α est exprimé dans tous les cas et son réciproque RAR α -PML dans environ 65 % des cas. Trois transcrits de fusion principaux, S, M, et L (small, medium, large) ont été décrits. Ils correspondent respectivement à des points de cassure au sein du PML dans les loci bcr1, bcr2, bcr3.

Sur le plan pronostic, il semble que les patients présentant un transcrit bcr3 ait un pronostic plus défavorable. Le transcrit PML-RARA étant spécifique des LAP, sa recherche sera donc systématiquement réalisée devant toute suspicion de LAP. Cette recherche est d'autant plus importante qu'il existe des traitements spécifiques : ATRA (Acide tout trans rétinoïque) ou dérivé de l'arsenic. Depuis, l'introduction de ces nouvelles thérapeutiques, le taux de rémission complète est aujourd'hui proche de 100%, avec un taux de survie proche de 80 % [11]. Il s'agit du premier exemple de traitement spécifique d'une leucémie aigue.

2.3.3. Inv(16) (p 13;q22) et t(16; 16) (p 13;q22)

L'inv(16)(p13;q22) et le t(16;16)(p13;q22) représentent environ 10 % des anomalies cytogénétiques des LAM. Bien qu'une forte corrélation existe entre ces anomalies caryotypique et les LAM4 à composante éosinophile (LAM4 Eo), elles ont également été observées dans des LAM2, des LAM4 classiques et certains syndromes myélodysplasiques. Inv(16) et t(16;16) induisent la fusion du gène smooth muscle myosin heavy chain (MYH11) localisé en 16p13 au gène Core Binding Factor β (CBFb) localisé en 16q22.

Actuellement, 10 transcrits différents ont été rapportés, toutefois le transcrit de type A est très majoritaire (85 % ces cas). Le pronostic de l'inv(16) et de la

t(16;16) est excellent en terme de rémission complète (proche de 100 %), ainsi qu'en taux de survie globale.

Cytogénétiquement, l'inv(16) est difficile à mettre en évidence, justifiant le recours à la biologie moléculaire (RT-PCR) ou à la technique FISH (sur chromosomes métaphasiques),

2.3.4. Autres translocations

D'autres translocations, telles que la t(6;9)(p23;q34) et la t(8;16)(pl 3;pl 1) observées respectivement dans les LAM2 à composante basophile ou les LAM5 avec érythrophagocytose, ont été rapportées.

La t(6;9) induit la fusion des gènes DEK et CAN et la (8;16) la fusion des gènes MOZ et CFBF. Peu d'études ont été réalisées, ces anomalies représentant moins de 1% des anomalies des LAM. Sur le plan clinique, la t(6;9) et la t(8;16) sont de pronostic très défavorable et la majorité des t(8;16) sont observées dans des leucémies secondaires.

2.4. Translocations récurrentes impliquées dans les LAL et LAM

2.4.1. t(9;22)(q34;q11) et BCR-ABL: [58]

La t(9;22) est retrouvée dans 30 % des LAL de l'adulte et 2 à 5 % des LAL de l'enfant et moins de 1% des LAM de novo.

La t(9;22) juxtapose la partie 5' du gène BCR (chr. 22) à la quasi-totalité du gène ABL (chr.9) coté 3' Le gène hybride en résultant code pour la protéine de fusion BCR-ABL. Au niveau du gène ABL, le point de cassure se situe au niveau de l'intron 1 en 5' de l'exon a2 dans la quasi-totalité des cas, et en 5' de l'exon a3 dans de très rares cas. Dans 30 % des LAL de l'adulte et 10 % des LAL de l'enfant avec t(9;22), la cassure du chromosome 22 survient au niveau de la région majeure de cassure (major breakpoint cluster region, M-BCR), région identique à celle impliquée dans

les LMC. Le transcrit de fusion en résultant, code pour une protéine de 210 kD appelée p210 BCR-ABL.

Dans les autres cas de LAL avec t(9;22), le point de cassure du chromosome 22 se situe en amont de M-BCR, dans une grande région intronique en 5' de l'exon 2 de BCR appelée m-BCR (minor breakpoint cluster region). Dans ce cas, le transcrit BCR-ABL ou code pour une protéine de 190 kD nommée p 190 BCR-ABL. Dans les LAM avec t(9;22) la part de cassure se situe dans la région mBCR.

Les LAL associées à une t(9;22) sont de très mauvais pronostic, tant chez l'adulte que chez l'enfant [18]. Le type de point de cassure au sein du gène BCR ne semble pas influencer de façon significative sur la présentation clinico-biologique et le pronostic de la maladie. La mise en évidence d'un transcrit BCR-ABL justifiait encore il y a peu de temps une intensification thérapeutique en première rémission complète par allogreffe médullaire. Comme pour la LAP, une thérapeutique spécifique (ST1571 = Glivec) ayant une activité anti-tyrosine kinase a été développée. Cette molécule a des effets spectaculaires dans la

LMC. Actuellement, peu d'études concernant cette efficacité dans les LAL ont été rapportées, mais l'ensemble des grands protocoles cliniques en font une arme thérapeutique de choix ; le plus souvent en association à d'autres drogues, dans ce sous-groupe d'hémopathie maligne au pronostic très péjoratif.

2.4.2. Réarrangements de la région chromosomique 11q23: [56]

Les translocations impliquant le locus 11q23 sont retrouvées dans 70 % des LAL du nourrisson, 2 % des LAL de l'enfant, et 3 à 6 % des LAL de l'adulte ainsi que dans 4 à 6 % des LAM.

Ces translocations sont diverses, mais ont pour point commun d'entraîner le réarrangement du gène MLL. Plus de 30 partenaires ont été identifié à ce jour [5].

Les plus fréquents étant AF4 (4q21), retrouvé dans la moitié des cas de LAL, AF9 (9p22), et AF6 (6q27) dans les LAM.

Dans les LAM, il existe également des cas de duplication du gène MLL, Chez les nourrissons, il existe une forte corrélation entre les anomalies en 11 q23 et un pronostic très défavorable.

Dans les LAL du sujet plus âgé, le pronostic péjoratif des anomalies 11 q23 reste très controversé.

Dans les LAM, les anomalies 11 q23 sont considérées comme de mauvais pronostic en dehors de la t(9;11) ou MLL-AF9, dont le pronostic chez les sujets jeunes semblent identique à celles des autres LAM.

B. Bilan d'extension : [49]

a) Etude du liquide céphalorachidien :

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

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique) et de la glycorachie. La cytocentrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR.

Il est théoriquement conseillé d'effectuer la ponction lombaire après la disparition des blastes sanguins sous chimiothérapie pour éliminer la possibilité de contamination du LCR par les cellules leucémiques.

b) Radiographie thoracique :

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

c) Les radiographies du squelette :

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant

Elles objectivent des signes évocateurs : « les bandes claires métaphysaires ».

d) Echographie abdominale :

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

C. bilan de retentissement : [47] [48]

a) bilan d'hémostase :

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies : les LAL les LAM 4 et 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3.

Il comporte : le temps de Quick, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, du facteur V et du facteur VIII et par des signes de fibrinolyse : élévation des PDF et des D dimères.

b) Bilan biochimique: [48]

A la recherche de toute anomalie métabolique qui doit être corrigée avant le début du traitement. Il comporte :

- l'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- une hypo- ou une hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale.
- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.

c) Bilan microbiologique :

En cas de fièvre, l'enfant doit subir les prélèvements selon les données cliniques

(ECBU, prélèvement de gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée), et de façon systématique, des hémocultures répétées.

d) Autres examens :

Groupage, ABO, Rh, RAI, bilan hépatiques....

III. Classifications des leucémies aiguës:

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

Le développement des techniques d'immunophénotypage et de biologie moléculaire a rendu la classification FAB dépassée. La classification actuelle est celle de l'OMS qui a inclut des critères pronostics de certaines anomalies génétiques. [5]

A. Classification franco-américano-britannique « FAB »

C'est une classification cytologique publiée en 1976, [4] elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois des la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

On distingue 3 sous types de LAL (L1, L2, L3) et 7 sous types de LAM (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7)

Tableau 2 : cytologie LAL, classification « FAB »

	LAL1	LAL2	LAL3 (Burkitt)
La taille de la cellule	Petite, dispersée, fine	Grande, hétérogène.	Grande, homogène.
Chromatine	Homogène	Variable	variable
Noyau	régulier, normal	irrégulier, encoché	régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1, petit	1 ou +, volumineux	1 ou +, volumineux
Rapport N/C	Elevé	moins élevé	moyen
Basophile	Faible	variable, parfois intense	très intense
Vacuole	présence variable	présence variable	Présente et volumineuses

La catégorie L3, LAL à cellules de type Burkitt, est désormais considérée comme une phase leucémique du lymphome de Burkitt.

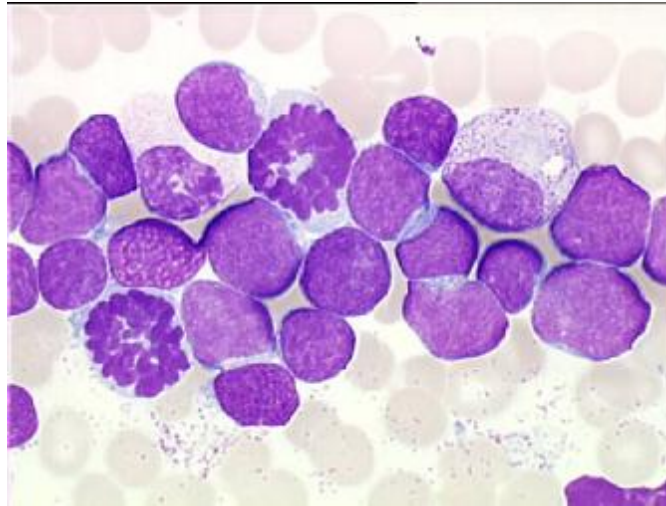


Figure 8 : Leucémie aiguë lymphoblastique de type 1 (LAL1 selon FAB) : La morphologie correspond ici à celle de petits lymphoblastes (petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléole visible)

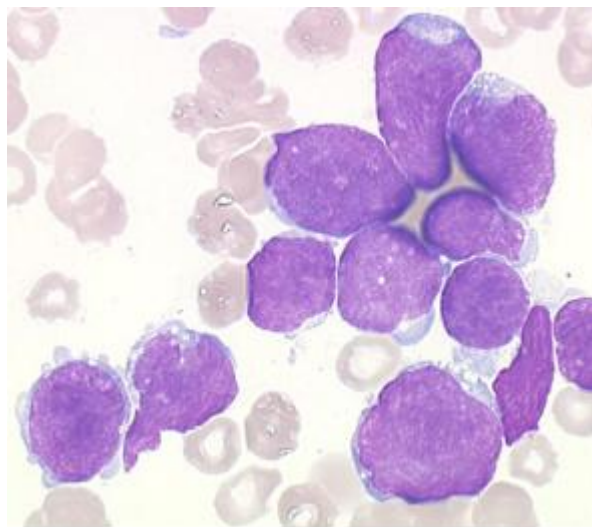


Figure 9 : *Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type 2 (LAL2 selon FAB) chez une femme de 59 ans. Moelle envahie de blastes : ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.*

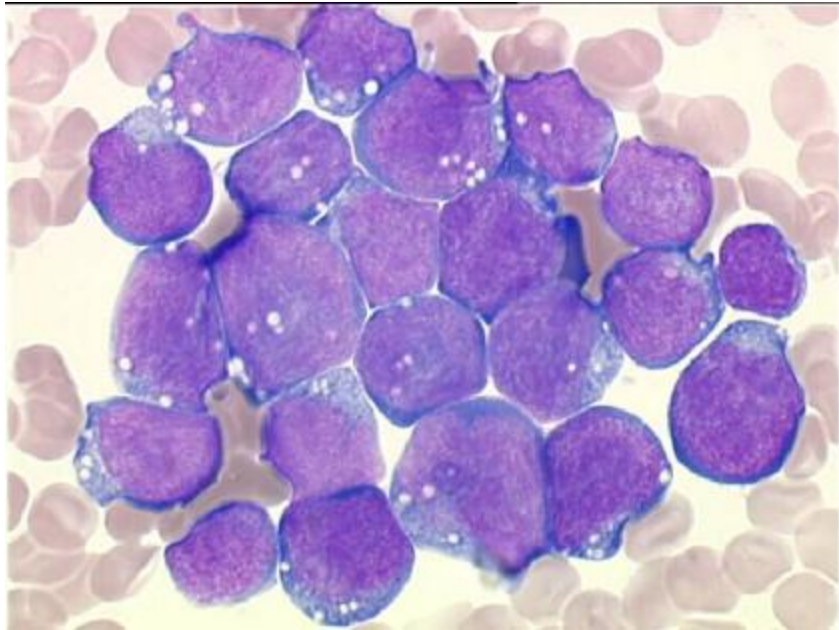


Figure 10 : Leucémie aiguë Lymphoïde de type 3 (selon FAB) (Burkitt) : grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles.

Tableau3 : cytologie LAM, classification « FAB ».

	Définition	Anomalies cytogénétiques
LAM 0 Indifférenciée	Inclassable par morphologie et cytochimie MPO intracytoplasmique + en immunophénotypage.	-
LAM1 Sans maturation	> 90% de blastes sans maturation granuleuse, Corps d'Auer +/-	-
LAM2 Avec maturation	30 à 90% de blastes avec maturation granuleuse représentant > 10% de la cellularité. Corps d'Auer fréquents	t (8;21) (q22; q22)
LAM3 Promyélocytaire	Majorité de promyélocytes anormaux Corps d'Auer fréquents.	t (15;17) (q24; q21)
LAM4 Monoblastique	Moelle > 30% de blastes, 20 à 80% de cellules monocytaires Sang > 5 G/L cellules monocytaires. M4 avec éosinophilie (M4Eo) : granulations éosinophiles dans le cytoplasme	t (9,11) t (1, 11) inversion ch16
LAM5 Sans maturation	LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) LAM5b : différenciées (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)	anomalie impliquant la bande 11q23
LAM6 Erythroleucémie	Blastes > 30% des éléments non érythroblastiques Erythroblastes > 50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse	-
LAM7 mégacaryoblastique	Reconnaissance par anticorps monoclonaux le plus souvent	t (1;22) (p 13;q13) anomalie du ch. 21.

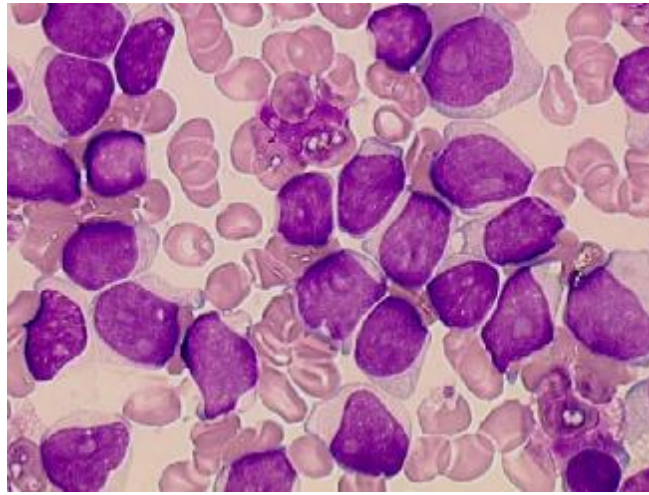


Figure 11 : Leucémie aiguë myéloïde de type indifférencié (LAM 0) Les blastes peuvent être de taille et d'aspect variable (ici large cytoplasme grisâtre, chromatine fine et nucléole bien visible) mais ne montrent pas de signe de différenciation (absence de granulations et de corps d'Auer). L'activité myéloperoxydase est absente et le diagnostic repose sur l'immunophénotypage.

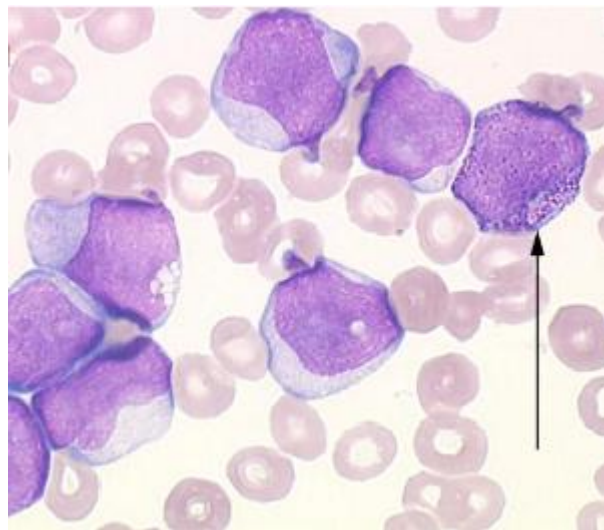


Figure 12 : *Leucémie Aiguë Myéloblastique (LAM1 - FAB) chez une femme de 44 ans (frottis sanguin). Les blastes ont un cytoplasme bleu (= basophile) ; l'un d'entre eux contient des granulations (flèche) ce qui permet d'évoquer une leucémie aiguë myéloblastique.*

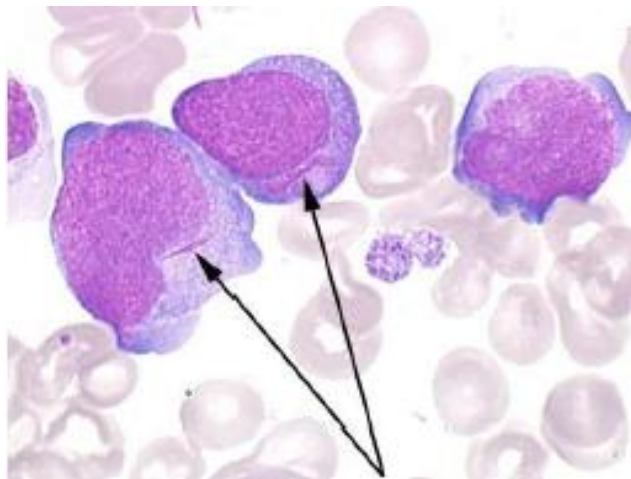


Figure 13 : *Homme de 24 ans. Dans la moelle osseuse la présence de blastes contenant un corps d'Auer volumineux évoque l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière : la t(8;21), que l'on confirmera par étude du caryotype (cette anomalie confère un bon pronostic) (LAM2 selon FAB).*

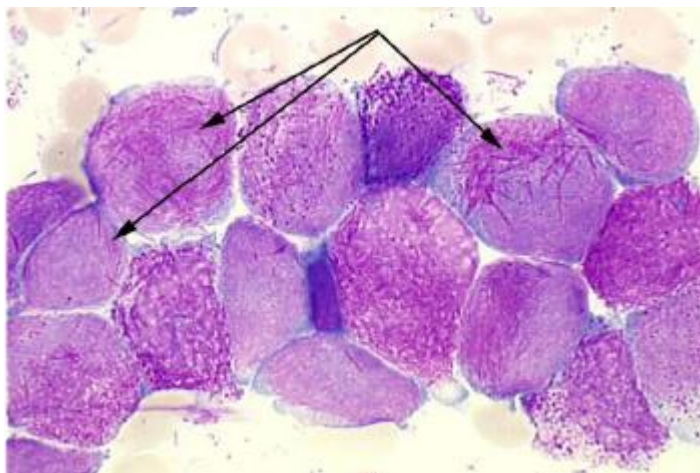


Figure 14 : *Myélogramme réalisé chez une jeune fille de 17 ans. Plusieurs blastes contenant de très nombreux corps d'Auer (on parle de « fagots de corps d'Auer »), ce qui définit la leucémie aiguë « à promyélocytes » (LAM3 selon FAB), constamment associée à l'anomalie cytogénétique t(15;17).*

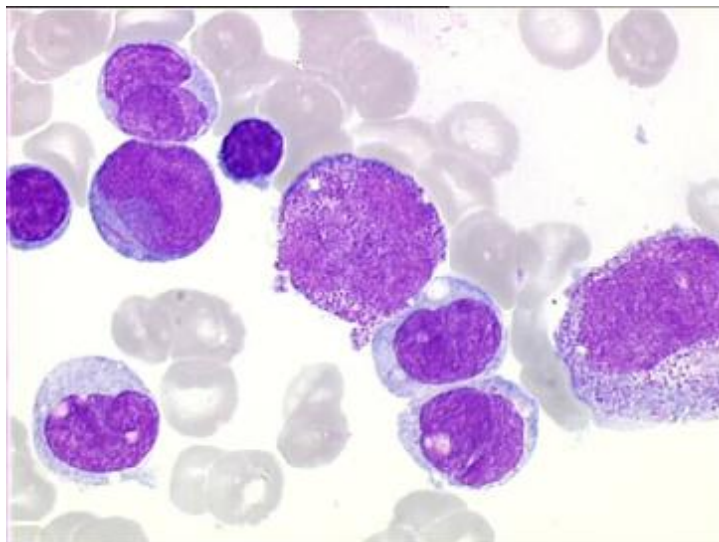


Figure 15 : Leucémie myélo-monocytaire (LAM4 selon FAB) :20 à 80% de myéloblastes (pour certains avec granulations azurophiles et/ou un corps d'auer) associés à un nombre de cellules monocytaires d'au moins 20% dans la moelle et/ou de plus de 5 Giga/l dans le sang (trois monocytes en bas de l'image, un autre en haut à gauche au dessus d'un blaste renfermant un corps d'Auer)

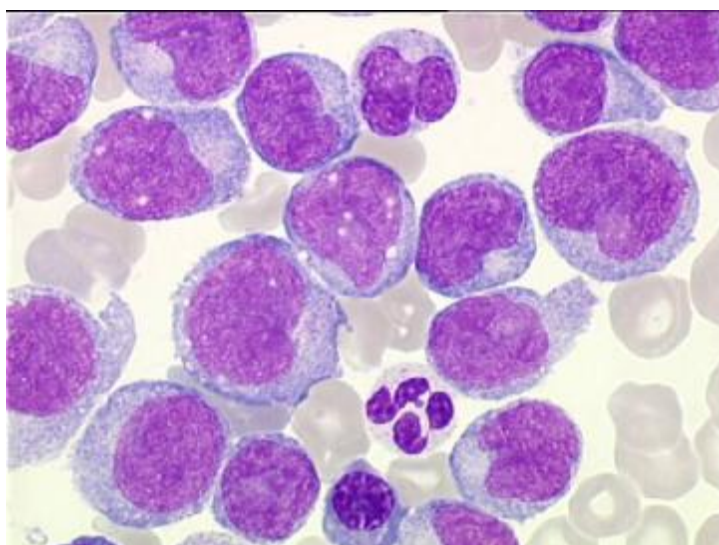


Figure 16 : Leucémie aiguë myéloïde de type monoblastique(LAM5), forme peu différenciée

Plus de 80% de grands blastes avec large cytoplasme, parfois quelques petits grains épars, chromatine fine avec parfois des replis chromatinien

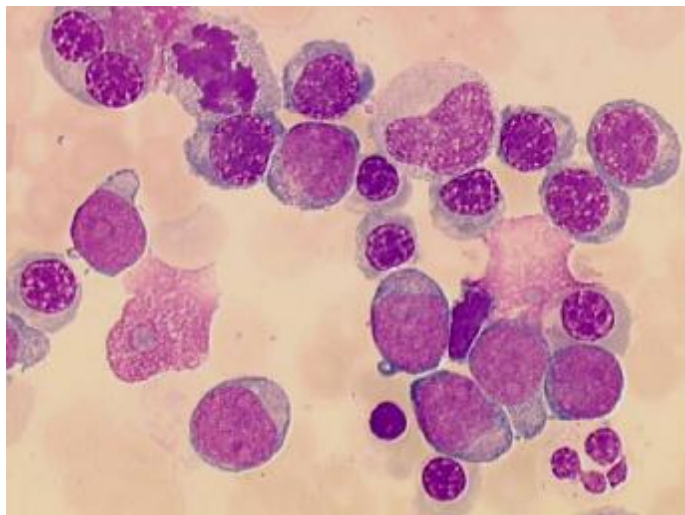


Figure 17 : Leucémie aiguë myéloïde de type érythroleucémie(LAM6 selon FAB) (forme classique) Les myéloblastes (certains avec granulations azurophiles, parfois un corps d'Auer) représentant au moins 20% des éléments granulo-monocytaires et associés à une érythroblastose représentant plus de 50% du total des cellules médullaires

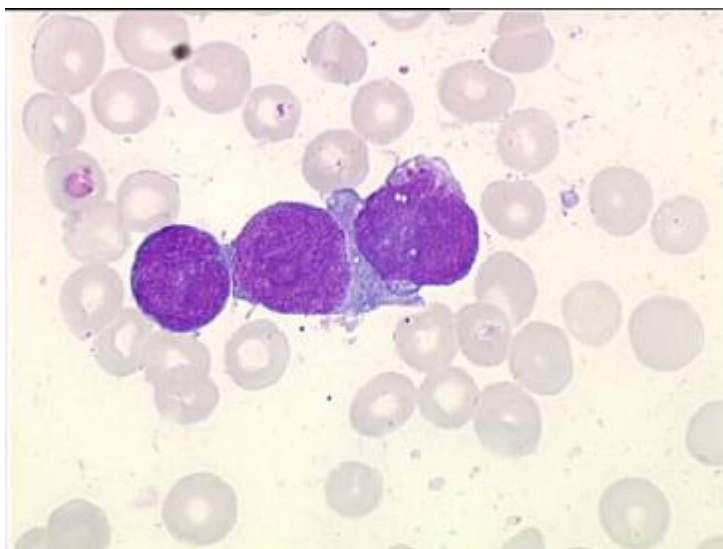


Figure 18 : Leucémie aiguë myéloïde de type mégacaryoblastique(LAM7 selon FAB) :Frottis médullaires souvent très pauvres en raison d'une fréquente fibrose. Blastes peu ou pas différenciés, montrant parfois de petites excroissances cytoplasmiques ressemblant à des processus plaquettaires. Le diagnostic est le plus souvent porté sur l'immunophénotypage.

B. Classification « E G I L » [61]

European Group for the Immunological Characterisations of Leukemias:

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

Elle reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T.

Tableau 4 : Classification « E G I L » LAL-B

EGIL	Autres classification	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
B I	LAL pro B	CD19 + CD79a +/- cyt/m CD22 +/- (au moins deux des trois marqueurs) DR+	TdT+ CD10 - ClgM - IgS-	CD15 +/- CD65 +/- BI My +
B II	LAL-B commune		TdT+ CD10 + ClgM - IgS -	CD13 et/ou CD33 BII My +
B III	LAL Pré-B		TdT + CD10 + ClgM + IgS -	CD13 et/ou CD33 BIII My +
B IV	LAL B mûre		TdT - CD10 +/- ClgM + IgS +	CD13 et/ou CD33 BIV My +

TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transférase.

ClgM : immunoglobuline M intracytoplasmique.

IgS : immunoglobuline de surface (membranaire).

cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire

Tableau 5 : Classification « E G I L » LAL- T.

EGIL	Équivalent « physiologique »	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	Pro T	cCD3 + CD7 +	aucun
T II	pré T	TdT + DR-	CD2 + CD5 +/- CD3-CD1-
T III	T Cortical		CD2 + CD5 + CD4 +/- CD8 +/- CD1 + CD3-
T IV	T Mûre		T IV a : CD2+ CD5+ CD3+ TCRa/b+ CD4+ ou CD8+
			T IV b : CD5+ CD3+ TCRC/d+ CD2- CD4- CD8-

C. Classification de l'OMS 2001 : [61] [62]

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

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

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

a) Classification des LAL selon l'OMS :

Classification des leucémies aigues lymphoïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :

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

- Leucémies aiguës lymphoïdes T avec t (5;14) (q35;q32)
 - Présentes dans 25 % des LAL T de l'enfant.
 - Sont de mauvais pronostic
- Leucémies aiguës lymphoïdes sans anomalies génétiques significatives.

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

b) Classification des leucémies aiguës myéloïdes selon l'OMS 2001.

1 – LAM avec anomalies génétiques récurrentes

LAM t(8;21)(q22;q22) ; réarrangement AML1/ETO

LAM inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q11);réarrangement CBF/MYH11X

LAM t(15;17)(q22;q11-12) ; réarrangement PML/RARA
(correspond LAM3 dans classification FAB)

LAM avec anomalies 11q23 (gène MLL)

2 – LAM avec dysplasie « multi-lignée »

Avec antécédents de syndrome myélodysplasique

Sans antécédents de syndrome myélodysplasique

3 – LAM et syndromes myélodysplasiques chimio-induits

Secondaires à des traitements par agents alkylants

Secondaires à des inhibiteurs de topoisomérase II

Secondaires à d'autres traitements

4 – Autres LAM (LAM NOS) (reprend la classification FAB)

5 – LAM de lignée ambiguë

D. Classification de l'OMS 2008 : [62] [63] [64]

a) Les Leucémies aiguës lymphoblastiques (tumeurs à précurseurs cellulaires B ou T)

1. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B/lymphome lymphoblastique B

2. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B/lymphome lymphoblastique B

avec anomalies génétiques récurrentes :

comprend : t(9;22), t (v;11q23) avec MLL réarrangé, t(12;21) pour TEL-AML1,

hyperploïdie, hypoploïdie, t(5;14) pour IL3-IgH et t(1;19) pour E2A-PBX1

3. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs T/lymphome lymphoblastique T

Le terme leucémie ou lymphome peut être employé indifféremment, selon le type de présentation initial de la maladie, mais dans les 2 situations le même type de blaste est en cause.

NB : La leucémie aiguë lymphoblastique de type Burkitt (appelée LAL3 dans l'ancienne classification franco américano britannique FAB) est (OMS) appelée lymphome de Burkitt et incluse parmi les tumeurs à cellules B matures.

b) Les leucémies aiguës myéloblastiques :

1 – LAM avec anomalies génétiques récurrentes

A – Translocations équilibrées / inversions

B – Mutations génétiques

2 – LAM liées à des anomalies myélodysplasiques

3 – LAM thérapie-induites

4 – Autres LAM (LAM NOS)

5 – Sarcome myéloïde

6 – Proliférations myéloïdes liées au Syndrome de Down

7 – Leucémie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes

1 - LAM avec anomalies génétiques récurrentes

a - Translocations équilibrées / inversions

- LAM t(8;21)(q22;q22) ; RUNXI - RUNXITI
- LAM inv(16)(p13; 1 q22) ou t(16; 16)(p13; 1 q22) CBFB-MYH11
- LAM t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARA
- LAM t(9;11)(p22;q23) ;MLLT3-MLL
- LAM t(6;9)(p23;24) ;DEK-NUP214
- LAM inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ;RPN1-EVI1
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ;RBM15-MKL1

	Epidémiologie - Clinique	Cytologie	Immunophénotypage
LAM t(8;21) (=type LAM2)	5% des LAM	Blastes, corps d'Auer	HLA-DR+ CD34+ CD13+ CD15+ CD65+ CD79a+
LAM inv(16)	5 à 8%	Blastes, corps d'Auer MPO+ éosinophiles, composante monocyttaire	CD34+ CD117+ CD13+ CD33+ CD15+ CD65+ CD14+ CD11b+ CD36+ CD64+
LAM t(15;17) (= LAM3)	5 à 8% CIVD, hyperleucocytose	Promyélocytes anormaux, corps d'Auer en fagots +++ MPO+++ , noyau en bi-sac	HLA-DR- et CD34 faible CD13+ CD33+ CD15- CD65-
LAM t(9;11)	Enfant infiltration tissulaire	Monoblastes, promonocytes MPO-, estérase+	HLA-DR+ CD14+ CD11b+ CD36+ CD64+ Lysozyme+
LAM t(6;9)	0,7 à 1,8%	Blastes, basophilie MPO+ dysplasie multi-lignée	HLA-DR+ CD34+ CD117+ CD13+ CD33+ CD15+
LAM inv(3)	1 à 2%	Blastes, plaquettes géantes hypogranuleuses	HLA-DR+ CD34+ CD13+ CD33+ CD41+ CD61+ CD7+ aberrant
LAM t(1;22)	<1%; enfants++ organomégalie	Mégacaryoblastes, fibrose médullaire, MPO-	HLA-DR- CD34- CD45- CD41+ CD61+ CD42+ CD36+

- Pronostic - Facteurs pronostiques

- LAM t(8;21)(q22;q22) ; RUNXI - RUNXITI

Bonne réponse à la chimiothérapie (cytarabine +++) plus mauvais pronostic si CD56+

- LAM inv(1 6)(p1 3; 1 q22) ou t(16; 16)(p13; 1 q22) CFBF-MYH11
Bonne réponse à la chimiothérapie (cytarabine + + +)
- LAM t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARA
Bonne réponse à ATRA
- LAM t(9 ;11)(p22 ;q23) ;MLLT3-MLL
Survie intermédiaire ; surveillance + + + blastose <20%
- LAM t(6 ;9)(p23;24) ;DEK-NUP214
MAUVAIS, surveillance + + + blastose <20%
- LAM inv(3)(q21 ;q 26.2)ou t(3 ;3)(q21 ;q26.2) ;RPN1-EVI1
MAUVAIS, surveillance + + + blastose <20%
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1 ;22)(p13 ;q13) ;RBM15-MKL1
Bonne réponse à la chimiothérapie

b - Mutations génétiques

LAM avec mutation	Epidémiologie - Clinique	Immuno-phénotypage	Génétique	Pronostic
NPM1	Adulte > enfant Hyperleucocytose	CD34-	-Caryotype normal - Associations aux autres anomalies chr. - 40% FLT3-ITD	Favorable Si FLT3-ITD : allogreffe ++
CEBPA	6 à 15% des cas	CD34+, CD7 aberrant	-Caryotype normal - 30% FLT3-ITD	Favorable

Autres mutations

- FLT3-ITD (13q12): LAM et SMD, mauvais pronostic.
- c-KIT (4q11-12) mutation activatrice, mauvais pronostic.
- WTI, BAALC: mauvais pronostic
- MLL, NRAS et KRAS?

2- LAM liées à des anomalies myélodysplasiques

- Critères diagnostiques :

>20% de blastose sanguine ou médullaire

ET

- Antécédents Syndrome Myélodysplasique (SMD) ou anomalie génétique liée à SMD ou dysplasie multi-lignée

ET

- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure

ET

- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

- Epidémiologie : 24-35% des cas de LAM / personnes âgées + + +

- Clinique : pancytopénie sévère

- Morphologie : signes évidents de dysplasie multi-lignée

 - Au moins 50% des cellules

 - Au moins deux lignées concernées

- Immunophénotypage

 - Expression des marqueurs hétérogène

 - Blastos souvent CD13+, CD33+

- Génétique

 - Caryotype complexe

 - Anomalies déséquilibrées : del(7q), del(5q)

 - +8 et del(20q) fréquentes mais non suffisantes

 - Mutations de NPM1 et/ou FLT3 possibles

- Pronostic - Facteurs pronostiques

 - Mauvais pronostic

 - Surveillance des cas avec blastose <20%

3- LAM thérapie-induites

- Leucémies aiguës (LAM-t)
- Syndromes myélodysplasiques (SMD-t)
- Syndromes myélodysplasiques / myéloprolifératifs (SMD-t I NMP)

- Epidémiologie 10-20% des cas de LAM

Incidence varie en fonction pathologie et thérapeutique

- Etiologie

- Agents alkylants (cisplatine)
- Radiations ionisantes
- Inhibiteurs topoisomérase II (doxorubicine)

- Signes cliniques

Insuffisance médullaire avec une ou plusieurs cytopénies / LA d'emblée

- Morphologie

- Dysplasie multi-lignée souvent associée
- LA monoblastique ou myélomonocytaire

- Immunophénotypage

- Pas de marqueur spécifique
- Blastes en général CD34+, CD13+, CD33+

- Génétique

- Anomalies non-équilibrées dans 70% des cas concernant chr. 5 et 7 +++
- Souvent corrélation avec période de latence et traitement antérieur

- Pronostic — Facteurs pronostiques

Mauvais en général, influencé par la cytogénétique et la pathologie sous jacente

4 - Autres LAM (LAM NOS)

A. LAM indifférenciée (= LAMO)

- Epidémiologie <5% des cas de LAM
- Morphologie — cytochimie

- Blastes indifférenciés
- MPO-, estérase
- Immunophénotypage
 - CD34+, CD38+, HLA-DR+
 - Pas de marqueurs de maturation
- Génétique
 - Caryotype complexe, del(5q), del(7q), del(11q) et +8
 - Mutations possibles de RUNX1 et FLT3
- Pronostic — Facteurs pronostiques : Mauvais
 - LAM sans maturation (= LAM1)
- Epidémiologie 5à10%des cas de LAM
- Morphologie -cytochimie :
 - Moelle en général très riche
 - MPO+
- Immunophénotypage
 - CD34+ et HLA-DR+ dans 70% des cas
 - CD13+ et/ou CD33+ et/ou CD117+
- Génétique
 - Pas d'anomalie caractéristique
- Pronostic : Mauvais
 - LAM avec maturation (= LAM2)
- Epidémiologie 10%des cas de LAM
- Morphologie — cytochimie
 - Blastes avec ou sans granulations, corps d'Auer fréquents
 - Promyélocytes, myélocytes et neutrophiles matures >10% et monocytes <20% des cellules de la moelle
 - MPO+

- Immunophénotypage
 - CD13+, CD33+, CD65+, CD11b+, CD15+
 - CD14-, CD64-
- Génétique
 - Pas d'anomalie caractéristique
- Pronostic : Mauvais
 - LAM myélomonocytaire (= LAM4)
- Epidémiologie 5 à 10% des cas de LAM
- Signes cliniques
 - Hyperleucocytose avec blastes et promonocytes
- Morphologie — cytochimie
 - Lignées granuleuse et monocytaire >20%
 - Monoblastes | promonocytes | monocytes
 - MPO+, estérase normalement +
- Immunophénotypage
 - CD13, CD33, CD65 et CD15 variables
 - CD14+, CD4+, CD11b+, CD64+, CD38+ et lysozyme + sur une population de blastes
- Génétique
 - Pas d'anomalie caractéristique
- Pronostic : Mauvais
 - LAM monoblastique et monocytaire (= LAM5)
- Epidémiologie <5% des cas de LAM
- Signes cliniques
 - CIVD, infiltration cutanée et gingivale, atteinte du SNC
- Morphologie - cytochimie
 - Monoblastes/promonocytes/monocytes >80%

- Erythrophagocytose
- MPO en général -, estérase +
- Immunophénotypage
 - Au moins deux marqueurs monocytaires :
CD14/CD4/CD11b/CD64/CD38/lysozyme
 - Souvent CD68+ et CD163+
- Génétique
 - Anomalies cytogénétiques ; t(8;16)(p11.2;p13.3)
- Pronostic : Mauvais
 - LAM érythrocytaire (= LA M 6)
- Epidémiologie <5%des cas de LAM
- Signes cliniques Anémie profonde avec érythroblastes circulants
- Morphologie — cytochimie
 - Erythroleucémie (EL) : >50% de précurseurs érythroïdes (hiatus de maturation) et >20% de myéloblastes
 - Leucémie Erythroïde pure (LEP) : >80% de cellules immatures exclusivement érythroïdes
- Immunophénotypage
 - (EL) : réaction avec Ac anti-Hb et anti-glycophorine A; expression classique sur les blastes myéloïdes
 - (LEP) : réaction avec Ac anti-H b et anti-glycophorine A; anhydrase carbonique +, CD36+
- Génétique :
 - Pas d'anomalie caractéristique
 - Caryotypes complexes avec del(5q), del(7q) et +8
- Pronostic :
 - (LE) : traitements agressifs, évolution vers phase plus myéloblastique

-(LEP) : évolution rapide.

LAM mégacaryoblastique (= LAM7)

- Epidémiologie <5% des cas de LAM
 - . Signes cliniques Thrombopénie, parfois thrombocytose
 - Morphologie - cytochimie
 - Mégacaryoblastes, micro mégacaryocytes circulants, grandes plaquettes dysplasiques
 - >50% blastes lignée mégacaryocytaire
 - Immunophénotypage
 - CD41+, CD61+ (cytoplasme +++); CD42 moins présent
 - caractéristique : CD36+
 - Génétique
 - Pas d'anomalie caractéristique
 - Souvent caryotype complexe
 - Pronostic : Plus mauvais que les autres LAM
- LAM basophile
- Epidémiologie <1%des cas de LAM
 - Morphologie — cytochimie
 - Blastes avec granules caractéristiques des basophiles, basophiles matures rares
 - M PO-, estérase -, bleu de toluidine +
 - Immunophénotypage
 - CD13-,CD33-
 - CD123+, CD203c, CD11b+
 - HLA-DR+, CD34+ ; CD117-, CD9+
 - Génétique
 - . Pas d'anomalie caractéristique

- Pronostic : Mauvais

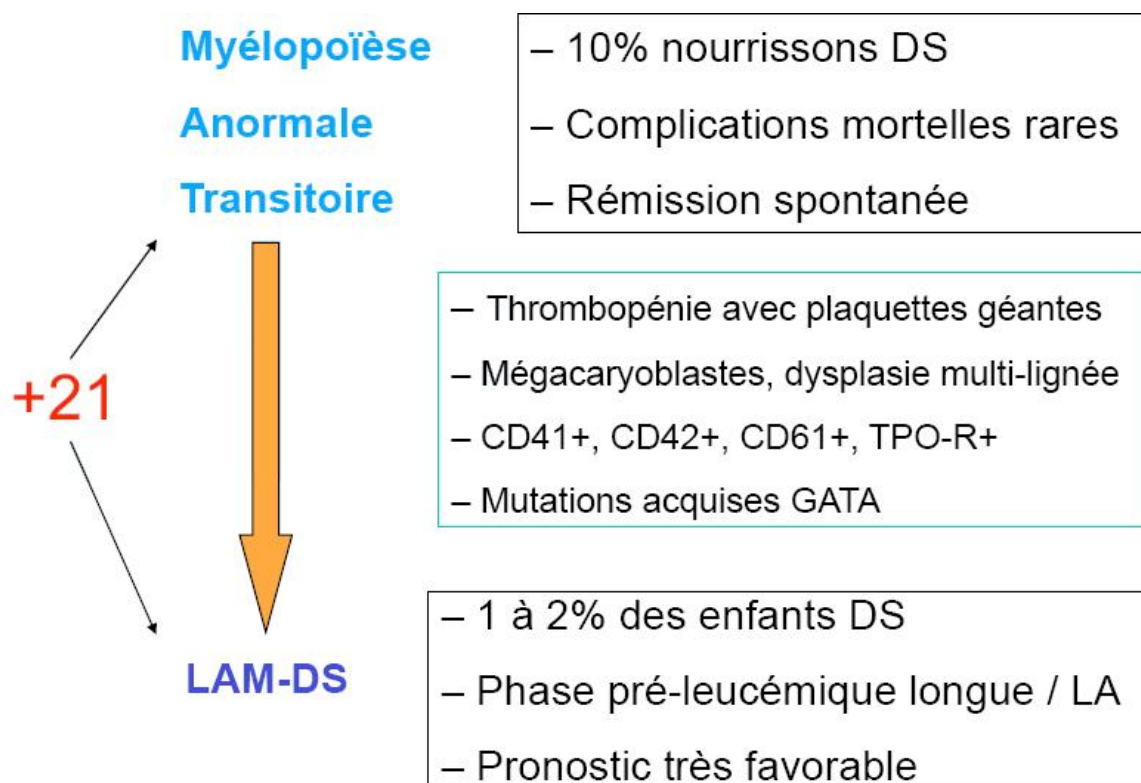
Panmyélose avec myélofibrose

- Epidémiologie : très rare.
- Signes cliniques
 - . Fièvre et douleurs osseuses, pancytopenie.
- Morphologie - cytochimie
 - Moelle très riche, avec fibrose et prolifération des précurseurs de toutes les lignées
 - MPO (-)
- Immunophénotypage : Hétérogénéité phénotypique.
- Génétique :
 - Pas d'anomalie caractéristique
 - Caryotype en général anormal (chr 5 et 7)
- Pronostic - Facteurs pronostiques
 - Mauvaise réponse à la chimiothérapie
 - Survie de quelques mois
 - 5 - Sarcome myéloïde
- Epidémiologie : hommes âgés + + +
- Sites de développement :
 - Peau, ganglions, TD, os, tissus mous, testicules
 - Sites anatomiques multiples dans 10% des cas
- Morphologie - cytochimie
 - Myéloblastes avec ou sans maturation qui modifient l'architecture du tissu
 - MPO et estérase variables en fonction des lignées
- Immunophénotypage
 - CD68+ > CD117+ > CD99+ > CD34+
 - Expression de marqueurs aberrants

- Génétique
 - Anomalies dans 55% des cas: -7, +8, réarrangement MLL, inv(1 6)...
 - Mutations de NPM1
- Pronostic - Facteurs pronostiques
 - Age, sexe, site touché, caractéristiques
 - Greffe de moelle améliore la survie

6— Proliférations myéloïdes liées au Syndrome de Down

SYNDROME DE DOWN = Trisomie 21



7-Leucémie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes

- Epidémiologie : forme rare, peut survenir à tout âge.
- Sites de développement
 - Peau (100%), moelle et sang (60-90%), ganglions lymphatiques (50%)
- Morphologie - cytochimie
 - Infiltration blastique diffuse et monomorphe

- Dysplasie du tissu hématopoïétique résiduel
- MPO (-) et estérase (-)
- Immunophénotypage
 - CD4+, CD56+, antigènes spécifiques des CDP (CD123, CD303, TCL-1, MxA..)
 - Diagnostic difficile
- Génétique
 - 2/3 caryotype anormal
 - Anomalies chromosomiques récurrentes
- Pronostic - Facteurs pronostiques
 - Survie médiane 12 mois
 - Réponse initiale correcte mais échappement et rechutes

IV. Eléments pronostiques :

A -Les leucémies aiguës lymphoïdes :

Ø Facteurs de mauvais pronostic des LAL selon le Référentiels OncoCentre :

Onco-hématologie -2009 : [65]

- Age (< à 1 an, > à 10 ans)
- GB initiaux > 30 x 10⁹/l
- Syndrome tumoral (organomégalie, atteinte du SNC)
- Anomalies caryotypiques et/ou moléculaire
 - t(4,11) et/ou MLL/AF4+
 - t(1 ;19) et/ou E2A-PBX1+
 - t(9 ;22) et/ou BCR-ABL+
 - hypoploïdie, tétraploïdie, hyperploïdie > à 60
- Phénotype immunologique
 - non expression du CALLA (CD10)

– antigènes myéloïdes positifs

- Corticorésistance
- Chimiorésistance
- Niveau élevé de maladie résiduelle IgH-TCR en fin d'induction

Tableau 6 : Facteurs pronostic dans les LAL de l'enfant selon « National Cancer Institute » NCI. -USA- [66]

	Favorable	Défavorable
Age	≥1 et ≤9 ans	< 1 et > 10 ans
Sexe	Féminin	Masculin
Race	Caucasien, Asiatique	Africain
Leucocytes au diagnostic	< 50000/mm ³	≥50000mm ³
Nombres de chromosomes	> 50	< 45 (surtout entre 24 et 48)
Hémogramme du j8 de prédnisone	Pas de blastes	Persistance de blastes
Atteinte neuroméningée	Absente	Présente
Cytogénétique	Trisomies 4 et 10	t (4;11), t (9;22)
Biologie moléculaire	TEL-AML1	Réarrangement de MLL
immunophénotypage	Précurseur B	T, B mature

B. Leucémies aiguës myéloblastiques : [63] [64] [65]

-Age :

Les leucémies du nourrisson sont sévères et de mauvais pronostic.

Un âge élevé chez l'enfant, supérieur à 14 ans, est également signalé comme péjoratif.

Plus le patient est âgé (>60 ans) et plus les risques d'échec thérapeutiques sont importants

- Hyperleucocytose initiale > 30 x 10⁹/l ;

- Le caractère secondaire de la LAM

- Myélodysplasie :

L'existence préalable d'une myélodysplasie est considérée comme de mauvais pronostic

- Présentation clinique :

Un syndrome tumoral important ou une hyperleucocytose sont péjoratifs dans la plupart des études.

La CIVD dans les LAM3.

L'atteinte méningée dans la LAM5

- Type cytologique

Meilleur pronostic des formes M3 et M4 éosinophiles

LAM 4 et 5 ont une évolution souvent sévère

LAM 6 a un mauvais pronostic.

Le plus mauvais pronostic des formes M0 et M7 ;

- Phénotype immunologique :

L'expression du marqueur CD34 et/ou de la protéine gp170 codant le gène MDR1 (résistance multiple aux médicaments) est corrélée à un mauvais pronostic ;

- Anomalies cytogénétiques clonales :

Elles constituent un élément pronostique fondamental. Certaines anomalies sont de bon pronostic (sauf s'il s'agit de LAM secondaires) :

- la translocation t(15 ;17) caractéristique de la LAM 3 et créant un gène de fusion entre le gène PML et le gène RAR codant pour le récepteur nucléaire à l'acide rétinoïque;
- la translocation t(8 ;21) retrouvée dans environ 25 % des LAM 2 et créant un gène de fusion AMLI/ETO ;
- l'inversion du chromosome 16 caractéristique de la LAM 4 avec précurseurs éosinophiles médullaires anormaux et créant un gène de fusion CBF/MYH11 ;
- toutes les autres anomalies sont plutôt de mauvais pronostic, en particulier les anomalies des chromosomes 5 et/ou 7, les trisomies 8, les anomalies du chromosome 11 [(bande (11q23)], ou les remaniements chromosomiques complexes, qui sont associés aux transformations aiguës d'AREB et aux LAM secondaires ;
- les caryotypes normaux ont un pronostic intermédiaire.

- Formes biphénotypiques :

Ce sont des leucémies aiguës myéloblastiques (mais également lymphoblastiques) très immatures, dont les blastes portent à la fois des marqueurs de différenciation myéloïdes et lymphoïdes précoces. Il est exigé au moins 2 marqueurs lymphoïdes pour porter ce diagnostic, ce qui confère alors à l'hémopathie un extrême mauvais pronostic.

V. Formes cliniques :

A. Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)

a) Leucémie Aiguë Myéloïde indifférencié (LAMO-FAB) [70] [71].

La LAMO ou leucémie aigue peu différenciée représente 6 à 10 % des LAM. Elle a été décrite chez des patients de tout âge mais son incidence reste nettement plus élevée chez les personnes âgées.

Le diagnostic repose sur l' étude morphologique des blastes, la distinction entre leucémie aigue lymphoblastiques (LAL) et leucémie aigue myéloblastique (LAM) repose sur l'examen morphologique des cellules blastiques et la mise en évidence des granulations cytoplasmiques renfermant les enzymes spécifiques de la lignée myéloïde (myéloperoxydase ou MPO). Lorsque moins de 3 % de blastes sont positifs pour la MPO, le diagnostic de LAL est suggéré, si la MPO est positive dans 3% des blastes ou plus, la leucémie est considérée myéloïde.

Le diagnostic repose également sur la négativité des réactions cytochimiques et sur leur analyse en cytométrie en flux afin de confirmer leur appartenance à la lignée myéloïde.

Aucune anomalie génétique spécifique des LAMO n'a encore été découverte mais certaines sont plus fréquentes dans ce type de pathologie (trisomies 8 et 13, monosomies 5 et 7, anomalies du chromosome 11).

Le devenir clinique des patients est particulièrement sombre avec une mortalité à 1 an supérieure à 50 %, s'expliquant par l' accumulation de facteurs de mauvais pronostic.

b) LAM sans maturation (LAM1-FAB) [70]

Elle représente 10 % des cas de LAM, avec une moyenne d'âge de 46 ans. La blastose médullaire est élevée (> 90 % des cellules non erythroblastiques) sans évidence de maturation myéloïde (< 10 %) à partir du promyélocyte et au-delà.

Les blastes ont souvent des granulations cytoplasmiques ou des corps d'Auer.

Dans les formes plus indifférenciées, la mise en évidence de la myéloperoxydase (MPO) par cytochimie (> 3 %) ou par cryométrie en flux permet d'affirmer la nature myéloïde des blastes.

c) LAM avec maturation (LAM2-FAB) [71]

Elle représente 30 à 45 % des LAM et survient à tous les âges. Elle est caractérisée par une blastose > 20 % associée à une maturation granuleuse (> 10 %) montrant à des degrés divers des signes de dysplasie.

La monocytose peut être présente, mais elle est modérée (< 20 %).

Les érythroblastes et les mégacaryocytes sont peu dystrophiques.

Dans environ 1/3 des cas, le caryotype met en évidence une t(8;21).

d) La leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3-FAB) [72] [73].

Dénommée LAM3 selon la classification franco-américano-britannique (FAB), il s'agit de la leucémie aiguë myéloïde avec anomalie cytogénétique récurrente t(15;17)(q22;q12) selon la classification OMS 2008.

Bien que l'incidence réelle de la LAM3 reste inconnue, il s'agit d'une hémopathie relativement rare et même très rare chez les enfants de moins de 10 ans. Son incidence augmente pendant l'adolescence pour atteindre un plateau à l'âge adulte précoce et rester constante avant de décroître après l'âge de 60 ans. Cette épidémiologie est en contraste avec les autres LAM dont les incidences augmentent de façon exponentielle après 55 ans. Des données de la littérature suggèrent que les LAM3 peuvent être secondaires à certaines chimiothérapies (en particulier, les drogues ciblant la topoisomérase II) et à la radiothérapie.

La présentation la plus caractéristique est une pancytopenie avec une leuconéutropénie inférieure ou égale à 1 G/L. Cette pancytopenie doit absolument

motiver la réalisation d'un frottis sanguin et d'une formule leucocytaire microscopique systématique.

Cette pancytopenie s'accompagne, le plus souvent, de perturbations du bilan d'hémostase avec une hypofibrinogénémie (fibrinogène inférieur ou égal à 1 g/L), réalisant un tableau de coagulation intra vasculaire disséminée et une thrombopénie associée (numération plaquettaire inférieure ou égale 50 G/L) constitue un facteur de gravité.

En conséquence, toute leucopénie ou pancytopenie associée à un fibrinogène bas doit alerter et faire rechercher une LAM3. Inversement, certaines formes sont hyperleucocytaires et, là encore, l'analyse du frottis sanguin est indispensable.

Dans ce cas, une leucocytose supérieure ou égale à 5 G/L est également un facteur de gravité. Pour porter un diagnostic cytologique il faut, en pré requis indispensable, réaliser un frottis sanguin de bonne qualité, bien étalé et bien coloré. Le frottis doit être observé dans son intégralité, d'abord à faible grossissement, à la recherche de cellules suspectes qui peuvent être rares. Il ne faut, par ailleurs, pas omettre d'observer les bords du frottis, car les cellules blastiques ont tendance à se répartir naturellement à ce niveau. Les cellules seront ensuite décrites à plus fort grossissement, à l'aide d'un objectif à immersion.

Les cellules tumorales de LAM3 sont des blastes à différenciation promyélocytaire ou promyélocytes anormaux. En conséquence, la coexistence d'une pancytopenie et de promyélocytes isolés doit alerter.

Selon la classification 2008 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), deux types cytologiques de LAM3 existent : une forme typique avec promyélocytes anormaux hyper granuleux et une forme micro granulaire ou hypo granulaire, variante à laquelle sont souvent associés une hyperleucocytose et un temps de doublement rapide de plus mauvais pronostic.

Dans la forme typique, les promyélocytes anormaux ont un noyau de taille variable et de forme variable et irrégulière, réniforme ou bilobé. La chromatine est de densité variable, fine à intermédiaire, enchâssant ou non un nucléole. Le cytoplasme est marqué par une densité importante de granulations rouges ou pourpres. Les granulations peuvent être si nombreuses et volumineuses qu'elles peuvent recouvrir entièrement le noyau. Certaines cellules ont un cytoplasme rempli de granulations plus fines "dust-like" souvent concentrées dans une zone du cytoplasme ; d'autres peuvent avoir un cytoplasme basophile et des projections cytoplasmiques.

Pour poser le diagnostic, la recherche de corps d'Auer doit être quasi obsessionnelle : il s'agit d'inclusions cytoplasmiques en forme de bâtonnets, présentes dans la plupart des cas (figure 1).

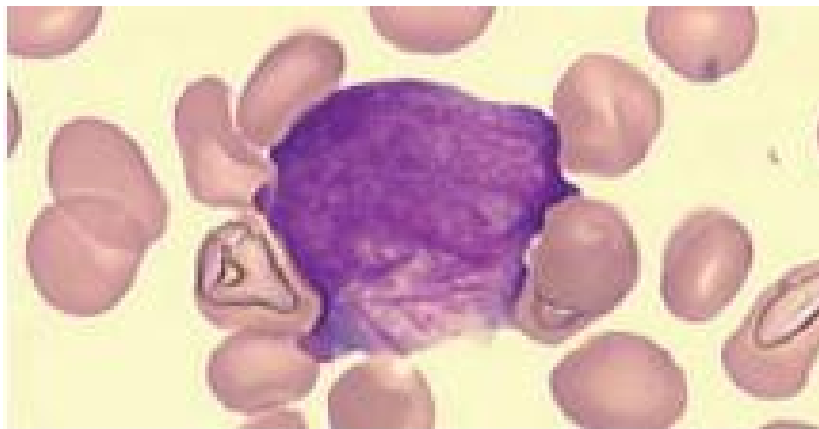


Figure 17 : Blaste contenant des corps d'Auer en fagots caractéristiques de la LAM3.

La présence de ces corps d'Auer fournit deux informations très importantes : il s'agit d'une pathologie maligne, et elle est myéloïde. Ces corps d'Auer sont rencontrés dans d'autres LAM, mais sont de morphologie et d'ultrastructure différentes.

Ils ont la particularité de se mettre en fagots dans les LAM 3.

Dans la forme hypo ou micro granulaire, les promyélocytes anormaux présentent la plupart du temps un noyau bilobé dit également en ailes de papillon (figure 2). L'apparente hypo granularité du cytoplasme est due à la taille sub-microscopique des granulations azurophiles.

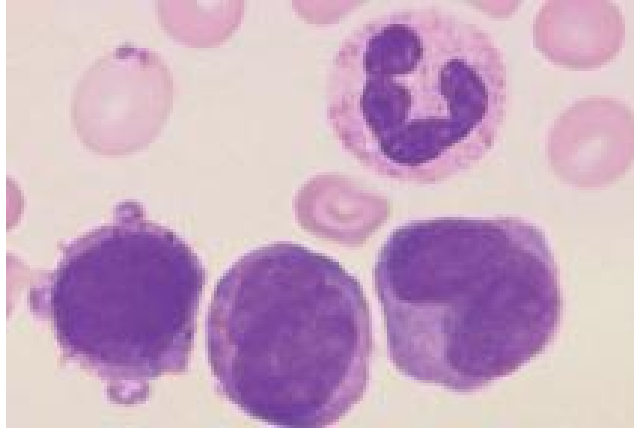


Figure 18 : 2 blastes avec un noyau en aile de papillon (LAM3 variante) ;

En cytochimie, la réaction de la myélopéroxydase est très fortement positive même dans les formes variantes ; ce qui contraste avec leur apparence hypo granulaire.

Dans cette leucémie aiguë, l'immunotypage est caractérisé par une faible expression ou l'absence des marqueurs HLA-DR, CD34, CD11a, CD11b et CD18, une expression du CD33 forte et homogène et une expression hétérogène du CD13. L'expression du CD117, bien que parfois faible, est positive dans beaucoup de cas. Les marqueurs de différenciation granulocytaire CD15 et CD65 sont négatifs ou faiblement exprimés et l'expression du CD64 est commune.

Dans les formes variantes, on observe fréquemment une expression des marqueurs CD34 et CD2, au moins dans une fraction des cellules. Par ailleurs, environ 20 % des cas expriment le CD56, ce qui a été associé à un plus mauvais pronostic.

L'anomalie récurrente en cytogénétique est la translocation t(15 ;17)(q22 ;q12) qui conduit à la fusion d'un gène de régulation nucléaire en 15q22 (promyelocytic leukemia ou PML gene) et du gène du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) en 17q12 et donc à la création du gène de fusion PML-RARA et à la synthèse d'une protéine chimérique. Plusieurs points de cassure existent : bcr1, bcr2, bcr3, par ordre de fréquence décroissant ; ce dernier étant associé à un moins bon pronostic (souvent hyperleucocytaire).

Dans les rares cas de LAM3 ne présentant pas cette translocation en cytogénétique standard, ont été décrites des translocations complexes impliquant les chromosomes 15 et 17 et un chromosome additionnel ou une insertion submicroscopique de RARA dans PML menant à l'expression du transcrit PML-RARA ; dans ce cas, on considère la t(15 ;17)(q22 ;q12) comme cryptique ou masquée.

Il n'existe pas de particularité morphologique associée à ces cas de figure. La protéine chimérique PML-RARA se fixe sur l'ADN ce qui déclenche l'intervention d'histones désacétylases, le blocage de la transcription et un arrêt de différenciation au stade promyélocytaire.

Des anomalies cytogénétiques secondaires sont notées dans 40 % des cas, la trisomie 8 étant la plus fréquente (10 à 15 %). Malgré tout, les LAM3 à caryotype complexe restent de bon pronostic et la t(15 ;17) semble annuler le caractère péjoratif du caryotype complexe.

On observe en biologie moléculaire des mutations impliquant FLT3, incluant les duplications internes en tandem (ITD) et les mutations du domaine tyrosine kinase, dans 34 à 45 % des LAM3. Les mutations FLT3-ITD sont les plus fréquentes et sont associées à une hyperleucocytose plus importante, à une cytologie microgranulaire et au point de cassure bcr3. Mais les conséquences de cette mutation sur le pronostic restent discutées. La surveillance de la LAM3 s'effectue sur

le suivi de la maladie résiduelle par dosage du transcrit PML-RARA en biologie moléculaire.

En 1991, l'arrivée de l'acide tout-transrétinoïque (ATRA) a constitué une révolution thérapeutique.

Cet agent représente une des plus spectaculaires avancées dans le traitement des cancers humains, réalisant le premier paradigme des thérapies moléculaires ciblées.

L'ATRA est un dérivé de la vitamine A qui en se fixant sur RAR (récepteur de la vitamine A) entraîne la différenciation des promyélocytes anormaux en permettant une réacétylation des gènes et leur transcription ; les promyélocytes se remettent à se différencier et il est parfois possible d'observer des corps d'Auer en fagots dans les PNN (polynucléaires neutrophiles) dans les jours qui suivent l'introduction du traitement, signant la reprise de la différenciation cellulaire. Ce qui est particulièrement singulier, c'est qu'en plus d'être un traitement spécifique et ciblé, il est différenciant et non toxique. Par ailleurs, grâce à un autre mécanisme d'action, l'ATRA fait disparaître PML-RARA. L'instauration de ce traitement permet la résolution de la CIVD en trois ou quatre jours.

L'induction représente la phase critique du traitement ; il existe plusieurs molécules disponibles en association avec l'ATRA : les anthracyclines, la cytarabine, les dérivés de l'arsenic et, plus marginalement, le gentuzumab (anti-CD33). Il faut également traiter la CIVD, l'objectif étant de maintenir des plaquettes supérieures à 50 G/L ; il n'y a pas de consensus concernant les autres mesures (héparine, plasma frais congelé).

Le principal effet secondaire est l'ATRA syndrome dont la prévalence est estimée à 10 % : dans les premiers jours de traitement, les leucocytes peuvent augmenter de façon importante, ce qui précède généralement les signes cliniques ;

les promyélocytes anormaux sécrètent des substances qui altèrent les endothéliums vasculaires entraînant une fuite capillaire.

Le tableau regroupe de la fièvre de façon constante, des épanchements des séreuses, des infiltrats pulmonaires (syndrome interstitiel), une prise de poids par œdème, des défaillances d'organes (cardiaque et rénale).

Si un de ces signes apparaît dans les premiers jours du traitement, il faut introduire des corticoïdes (dexaméthasone). L'ATRA syndrome peut également survenir à la sortie d'aplasie, il faut donc rester vigilant.

Après l'ATRA, l'introduction de l'arsenic trioxide, probablement la drogue la plus efficace, seule, dans le traitement des LAM3, a procuré une véritable avancée dans l'arsenal thérapeutique et a probablement contribué à améliorer le pronostic des patients.

Au décours des phases d'induction et de consolidation, il semble consensuel, au travers des études, qu'il faille maintenir un traitement d'entretien comprenant, entre autres, de l'ATRA ; de façon empirique et par analogie avec d'autres cancers, ce traitement est poursuivi pendant deux ans.

Plusieurs stratégies thérapeutiques utilisent ces agents le plus souvent en combinaison à une chimiothérapie et permettent d'obtenir d'excellents résultats avec des taux de survie supérieurs à 70 %. Ces bons résultats ne dépendent pas seulement de ces thérapies, mais aussi, de façon fondamentale, des mesures de soins de support, c'est-à-dire de la prise en charge des anomalies biologiques particulières et des complications des traitements.

Il apparaît fondamental de considérer le diagnostic ou la suspicion de LAM3 comme une véritable urgence médicale (à la différence de la plupart des autres LAM) qui requiert plusieurs actions spécifiques et simultanées comme l'instauration immédiate d'un traitement par ATRA, un diagnostic génétique rapide et des mesures pour traiter la coagulopathie. Or, la prise en charge optimale des patients dépend du

diagnostic cytologique précoce ; il ne faut donc négliger aucune pancytopénie, être particulièrement alerté lorsqu'une hypofibrinogénémie y est associée et réaliser une lecture attentive au microscope du frottis sanguin pour ne pas passer à côté de son diagnostic. La survie du patient en dépend !

e) LA myélomonocytaire (LAM4-FAB) [71]

Elle représente 15 à 25 % des cas de LAM et survient chez l'adulte et l'enfant.

La moyenne d'âge se situe à 50 ans. C'est une prolifération des lignées granuleuse et monocyttaire avec une blastose > 20 % (blastes, myéloblastes et monoblastes).

La composante monocyttaire (monocytes et précurseurs monocytaires) doit être > 20 % des éléments blancs.

Il existe une variante éosinophile : La LAM4 Eo représente environ 20% des LAM4.

Elle est définie par la présence d'éosinophiles médullaires anormaux présentant de grosses granulations basophiles. Leur pourcentage dans la moelle varie généralement de 3 à 30% (10). Sur le plan moléculaire, la LAM4 Eo est caractérisée par la fusion des gènes CBF β /MYH11 avec production d'un transcrite de fusion chimérique.

Généralement, ce réarrangement correspond cytogénétiquement à l'inv(16) ou à la t(16;16), anomalie qui est difficilement visible au caryotype. Il a pu être démontré que les éosinophiles anormaux dérivent du clone leucémique et sont porteurs de l'inv(16). Le réarrangement des gènes CBF β / MYH11 peut être détecté par FISH et son transcrite de fusion par RT-PCR, permettant, en plus d'une aide diagnostique, un suivi de la maladie résiduelle. Sur le plan physiopathologique, la fusion des gènes CBF β /MYH11 provoque un blocage de différenciation des cellules hématopoïétiques. La présence de ce seul réarrangement paraît insuffisante pour

être responsable de la leucémogénèse et d'autres mutations additionnelles seraient nécessaires.

La LAM4 Eo appartient au groupe des LAM impliquant les gènes du CBF (Core Binding Factor) auquel appartient la LAM2 avec t(8;21) et réarrangement des gènes AML1(CBF α)/ETO. Ces LAM sont classiquement associées à un relativement bon pronostic lorsqu'elles surviennent, de novo, chez l'adulte jeune. Des cas de LAM4 Eo secondaires, notamment à la prise d'agents alkylants ou d'inhibiteurs de la topoisomérase II, ont été rapportés avec, dans ces contextes, un pronostic plus péjoratif.

f) La leucémie aigue monoblastique (LAM5-FAB). [70] [71]

La leucémie aigue monoblastique est une pathologie rare observée à tous les âges de la vie et plus particulièrement chez l'enfant (souvent associée avec des anomalies en 11 q23) et chez les adultes d'âge moyen.

C'est une prolifération de cellules monocytaires (> 80 %), composée de monoblastes, promonocytes et monocytes. Une composante granuleuse minoritaire peut être présente.

On distingue LAM5a : peu différenciée (monoblastes > 80% des cellules monocytaires) de LAM5b : différenciée (monoblastes < 80% des cellules monocytaires)

Les blastes sont classiquement de grande taille avec un cytoplasme abondant, plus ou moins basophile renfermant parfois des vacuoles et des granulations azurophiles. Le noyau est régulier avec une chromatine fine et de proéminents nucléoles. Des anomalies cytologiques de la lignée monocyttaire sont très souvent associées ainsi que des images d'hémophagocytose. La mise en évidence de la MPO est négative en raison du blocage à un stade précoce de la maturation monocyttaire. En revanche, elle peut marquer légèrement les promonocytes avec une coloration jaune vert moins intense que celle des

myéloblastes. Même si la réaction des estérases est utile au diagnostic, elle peut être négative dans plus de 10 % des cas de LAM5a

Les marqueurs de la lignée myéloïde (CD13, CD33, CD117) ont une expression variable dans les LAM5 et s'expriment avec une intensité différente de celle retrouvée dans les LAM0. C'est notamment le cas du CD33 pour lequel l'expression est très forte dans les LAM5. Ils sont associés à ceux de la lignée monocyttaire (CD14, CD4, CD11 b, CD11 c, CD36, CD64) selon le stade de maturation des cellules blastiques. Le CD14, marqueur monocyttaire spécifique, peut ne pas être retrouvé lorsque les blastes sont bloqués à un stade très immature alors que CD36, CD64, CD11 c, CD4 seront positifs. Plus que l'expression de tel ou tel marqueur, ce sont les intensités avec lesquels ils s'expriment qui pourront orienter le biologiste dans son diagnostic. La MPO est négative dans les LAM5 les plus immatures de même que le CD34.

Sur le plan cytogénétique, aucune anomalie spécifique n'a pu être mise en évidence. Il existe cependant une forte association entre les LAM5a et les translocations impliquant le chromosome 11 en position q23,

g) LA érythroïde (LAM 6). [71]

C'est une prolifération érythroblastique prédominante. Deux sous-types sont reconnus sur la base de la présence ou non d'une composante de cellules granuleuses :

- Erythroleucémie (LAM6) : prolifération associant une population érythroblastique > 50% des cellules et une blastose > 20 % au sein de la population non érythroïde ;
- leucémie érythroïde pure : prolifération de précurseurs érythroblastiques sans participation granuleuse.

h) La leucémie aigue mégacaryocytaire (LAM7- FAB)[74] [75].

LAM7 peut survenir à tous les âges de la vie, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et représente 3 à 5 % des cas de LAM. Les patients sont souvent pancytopéniques. La thrombopénie est sévère. L'examen du frottis sanguin montre des plaquettes morphologiquement anormales, souvent degranulées. Le myélogramme difficile en raison d'une fréquente myélofibrose associée. Le frottis médullaire révèle une moelle pauvre, des mégacaryocytes anormaux et des micro-mégacaryocytes. Les blastes sont de taille moyenne à grande, avec un noyau irrégulier, une chromatine à condensation irrégulière, un nucléole visible mais peu marqué. Le cytoplasme est faiblement basophile avec des expansions cytoplasmiques très importantes et des plaquettes anormales visibles en périphérie. Des granulations cytoplasmiques sont rarement présentes.

Une dysplasie touche parfois les lignées myéloïde et érythroïde. La MPO est négative dans les LAM7. Le diagnostic de LAM7 est affirmé par l'utilisation d'anticorps dirigés contre des marqueurs spécifiques des cellules d'origine mégacaryocytaire : le CD41 (correspondant à la glycoprotéine lib/IIia), CD61 (glycoprotéine IIia) ou encore le CD42 (glycoprotéine Ib) associé aux cellules mégacaryocytaire plus matures, plus rarement présente sur les mégacaryoblastes, les marqueurs d'immaturité sont classiquement négatifs dans LAM7

De point de vue cytogénétique, il n'existe pas d'aberration chromosomique spécifique des LAM7 de l'adulte. Des inversions chromosome 3 de type inv (3)(q21 ;q26) ont été rapportées mais cette anomalie est également retrouvée dans d'autres sous-types de LAM. Chez l'enfant, la LAM7 a pu être associée avec la T(1,22)(p13;q13),

B. Les Leucémies Aiguës Lymphoïdes (LAL)

a) La Leucémie Aiguë Lymphoïde de type 1(LAL1-FAB) : [20] [58]

Les leucémies L1 sont celles dont les cellules ont une taille à peu près uniforme, relativement petite, un diamètre ne dépassant pas 2 fois celui d'un lymphocyte normal. La chromatine nucléaire d'un malade à l'autre va d'un aspect de fines ponctuations à celui d'amas irréguliers mais est homogène chez un même malade. La forme du noyau est "régulière" mais il existe parfois des indentations « des incisures » ou « des plissures ». Le nucléole est invisible et le cataplasme: est rare et moins basophile que dans les variétés L2 ou L3. La principale caractéristique des formes L1 est l'homogénéité de tous les caractères précédemment décrits chez un même malade.

b) La Leucémie Aiguë Lymphoïde de type 2(LAL2-FAB) [19]

Chez les malades porteurs d'une LAL2, la majorité des lymphoblastes ont une taille de plus de 2 fois celle d'un petit lymphocyte normal, Chez un même malade, il existe habituellement une hétérogénéité de la taille cellulaire et d'importantes irrégularités de la forme nucléaire, avec de fréquentes indentations ou incisives. Le nombre des nucléoles est variable, mais ils sont souvent volumineux et bien visibles. La quantité de Cytoplasme est variable comme l'importance de la basophilie mais habituellement le cytoplasme est abondant et intensément basophile.

c) La Leucémie Aiguë Lymphoïde de type 3(LAL3-FAB) ou LAL de« Burkitt » : [20] [76]

La variété L3 est le type « Burkitt » de LAL; les cellules sont analogues à celles des malades atteints de lymphome de Burkitt et qui évoluent vers une phase leucémique. Les cellules ont un aspect à peu près homogène d'un malade à l'autre et chez un même malade : elles sont volumineuses avec une chromatine nucléaire d'apparence «dense » finement ponctuée; il existe au moins un nucléole volumineux.

Le cytoplasme est peu abondant et très basophile, et la présence de vacuoles cytoplasmiques est plus habituelle et plus prononcée que dans les formes L1 ou L2. La variété L3 est plus rare que les variétés L1 ou L2.. Les cellules des LAL-B définies par la positivité pour Slg ont souvent un aspect morphologique L3 mais toutes les cellules L3 ne sont pas Slg +.

Il n'existe en général pas de relation entre la morphologie sur un frottis coloré par la coloration MGG et la nature du marqueur de surface .

d) Les LAL à Chromosome Philadelphie: [58]

LA LAL à chromosome Philadelphie (Phi) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez l'adulte (15-30 %) 622: elle correspond à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 - (9:22) (q34;q11) - mettant en contact les gènes ABL et BCR conduisant à la formation d'onc protéines BCR-ABL de différents poids moléculaires (M-BCR/p210 ou m-BCR/p190) en fonction de la localisation du point de cassure dans le gène BCR. La valeur pronostique des sous-types m-BCR p 190) et M-BCR (p210) reste très discutée. Certaines études n'ont pas montré de différence pronostique entre la forme p190 et la forme p210 alors que d'autres sont en faveur d'un pronostic plus défavorable des formes p190 La protéine de fusion dérégule et augmente l'activité tyrosine kinase impliquée dans les voies de signalisation cellulaire. Les LAL à chromosome Philadelphie et/ou présentant un réarrangement BCR-ABL expriment généralement des marqueurs de la lignée B. Le CD10 est exprimé dans 70 à 97 % des cas. L'expression de CD20 est également fréquente, de même que celle de CD34. La coexpression de marqueurs myéloïdes est observée dans 18 % des cas, Ce type de LAL est fréquemment associé à une hyperleucocytose initiale Des anomalies chromosomiques additionnelles (hyper diploïdie > 50 chromosomes, morose- mie 7 anomalies du bras court (du chromosome 9) ont été observées dans 41 à 86 % des cas. La monosomie 7 et les anomalies du chromosome 9 confèrent généralement un pronostic plus défavorable

C. Les leucémies aigues bi phénotypiques: [50]

Les leucémies aigues bi phénotypiques (LA-bi) myéloïdes et lymphoïdes sont des formes rares de leucémies aigues qui s'observent chez l'adulte et l'enfant. Elles représentent de 3,6 à 8,5 % des cas de LA .Outre des différences de méthodologie d'étude, l'application de critères de définition plus ou moins stricts peut expliquer ces incidences variées. Le besoin d'une définition précise est important, car un pourcentage important de LA myéloïdes (LAM) ou lymphoblastiques (LAL) peuvent exprimer un antigène d'une autre lignée [3, 8]. Cette expression anormale est généralement considérée comme une « infidélité » de lignée et non comme une LA-bi vraie avec implication de deux lignées.

La définition immunologique proposée par l'EGIL [1] est la plus généralement utilisée. Certains points, notamment la plus ou moins grande spécificité de certains anticorps, font toutefois l'objet de discussion.

Des propositions de modifications [4] ont été faites pour améliorer la spécificité de l'affectation aux lignées avec, par exemple, la nécessité, pour la lignée lymphoïde, non seulement d'atteindre le score lymphoïde défini par l'EGIL, mais aussi d'exprimer au moins un marqueur lymphoïde majeur T (CD3s) ou B (CD22s , CD79a), et, pour la lignée myéloïde, de prendre en compte les données cytologiques et cytochimiques lorsque le score myéloïde selon l'EGIL est insuffisant.

D. Leucémies aigues du nourrisson : [69]

Les leucémies constituent la deuxième cause de cancer après le neuroblastome chez l'enfant de moins de 1 an, et la première cause de décès par tumeur maligne en période néonatale. Les données épidémiologiques françaises récentes font état d'une incidence globale des leucémies aiguës au cours de la première année de vie de 32,1 cas par million et par an avec 17 cas par million et par an pour les LAM et 15,1 cas par million et par an pour les LAL . La leucémie

aiguë néonatale est définie par la présence à la naissance ou dans les 4 premières semaines de vie de cellules hématopoïétiques immatures dans le sang et la moelle osseuse avec infiltration de tissus non hématopoïétiques. À cette période de la vie, les LAM sont également plus fréquentes que les LAL avec un rapport allant de 1,5/1 à 3/1. Le sex-ratio est environ de 1.

Il s'agit de formes graves, heureusement peu fréquentes, se présentant en général avec un fort syndrome tumoral (hépatosplénomégalie), une hyperleucocytose marquée, une atteinte neuroméningée, des altérations chromosomiques péjoratives (translocations impliquant les 11q23 ou 9p21-22) et une chimiorésistance. [68]

E. Formes pauci ou asymptomatiques :

Elles sont par exemple découvertes fortuitement à la suite d'un hémogramme dit « de routine ».

VI. Diagnostique différentiel :

Il se pose rarement, surtout à la phase clinique puisque la pratique du myélogramme permet de trancher rapidement.

- Devant des douleurs osseuses on peut discuter : [31]
 - L'ostéomyélite, une urgence thérapeutique qui doit être écartée en premier lieu.
 - RAA : devant un tableau de fièvre, douleurs osseuse, avec des antécédents d'angines à répétition.
 - métastases médullaires des tumeurs malignes.
- 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 cytomégalovirus, et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale, le frottis sanguin éliminera le syndrome mononucléosique, et le médullogramme tranchera en cas de leishmaniose viscérale. [35]

- Dans les formes pancytopéniques, sans blastes circulants, le diagnostic d'aplasie médullaire peut être posé. Une biopsie médullaire ainsi que l'infiltration blastique au myélogramme permettent de trancher. [31]

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Concernant la leucémie aigue que ce soit chez l'enfant ou l'adulte, son diagnostic impose une hospitalisation rapide dans un service spécialisé afin de rechercher les signes de gravité immédiate, et d'analyser les facteurs de pronostic à long-terme. [31]

I. Diagnostic de gravité :

Au diagnostic de toute LA, il faut systématiquement rechercher l'existence : [77]

- Ø d'un tableau infectieux sévère
- Ø de troubles métaboliques liés à un syndrome de lyse tumorale
- Ø d'un syndrome hémorragique d'origine plasmatique (troubles de la coagulation plasmatique liés à une coagulopathie de consommation).
- Ø de signes de leucostase

a) Syndrome infectieux sévère

Il constitue un risque vital immédiat si un choc septique ou une pneumopathie initiale, d'où la nécessité de réaliser un bilan microbiologique en fonction du site clinique d'infection (hémoculture, ECBU, prélèvements localisés...) et d'un traitement préventif avant l'installation du choc septique.

b) Syndrome de lyse tumorale : [77]

Le syndrome de lyse survient parfois spontanément ou à l'occasion d'une corticothérapie intempestive et est parfois révélateur de la LAL.

L'importance de la lyse blastique lors du début du traitement est souvent corrélée à l'importance de la masse tumorale initiale.

Il se présente comme une insuffisance rénale avec hyper uricémie, hyperkaliémie, hyperphosphorémie et hypocalcémie.

Parfois, l'insuffisance rénale est liée à une infiltration rénale par les cellules leucémiques.

c) Syndrome hémorragique d'origine plasmatique : [78] [77]

Il est surtout fréquent au cours des LAM, M3 et M5 notamment, mais peut s'observer lors du début du traitement des LAL, surtout dans les formes hyperleucocytaires.

d) La forme hyperleucocytaire :

Elle concerne environ 10 % des patients, aggravé par les transfusions sanguines, et est très rapidement fatal en l'absence de cytoréduction rapide. (Voire syndrome de leucostase)

II. Prévention et traitement des complications : [45]

A-Le bilan pré-thérapeutique :

Examens indispensables à l'admission :

Examens	Intérêt
Hémogramme	Diagnostic et niveau de risque
Ionogramme plasmatique, urée, créatininémie, calcémie, phosphorémie, uricémie	Syndrome de lyse tumorale
Fibrinogénémie, TQ, TCA	Troubles de l'hémostase
Bilan hépatique, LDH	Syndrome de lyse tumorale
Hémocultures, ECBU, prélèvements localisés, Rx thorax...	Recherche d'un foyer infectieux
Groupage ABO, Rhésus, phénotype, RAI...	Bilan pré-transfusionnel

B- Traitement des complications:

1) Le syndrome de lyse tumorale: [79] [80] [81]

Il est aggravé lors de la chimiothérapie d'induction et est particulièrement grave dans les leucémies hyperleucocytaires.

Il faut donc le prévenir et le traiter systématiquement avant de débiter la chimiothérapie d'induction.

1.1) Traitement préventif du syndrome de lyse tumorale [82]

a). L'hyperhydratation alcaline

Par voie intraveineuse de 3 à 4 l/m²/j avec apport électrolytiques (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg).

Alcalinisation des urines avec du bicarbonate de sodium pour obtenir un pH urinaire > 7 pour éviter la précipitation de l'acide urique dans les tubules.

b). Traitement hypo-uricémiant

Le traitement par l'allopurinol (Zyloric) prévient la formation d'acide urique, mais ne détruit pas ce qui est déjà formé.

1.2) Traitement curatif [82] [83]

Poursuite de l'hyperhydratation en surveillant la diurèse.

L'alcalinisation est à discuter, car elle peut favoriser la précipitation du produit phosphocalcique, en particulier lors d'hyperphosphorémie.

* Hyper uricémie :

- a. Alcalinisation (évite la formation de cristaux d'urate dans les tubules) par la prise d'eau de Vichy par voie orale et/ou la perfusion de bicarbonate de sodium IV (bicarbonate de sodium à 14 ou 42 pour mille).
- b. Urate oxydase (Fasturtec*) qui transforme l'acide urique en un produit plus soluble et plus vite excrété dans les urines.

* Hyperphosphorémie et hypocalcémie :

- c. Chélateur du phosphore : Hydroxyde d'alumine (ne fait que chélater les apports oraux) : inutile.
- d. Calcium per os, le calcium IV est totalement proscrit du fait du risque de précipitation.

En cas d'hyperphosphorémie (et contrairement à l'hyperuricémie), il faut une diurèse abondante non alcaline, sinon les cristaux de sels de calcium risquent de précipiter.

*Hyperkaliémie :

- e. Arrêt des apports
- f. Chélateurs du potassium
- g. Gluconate de calcium si il existe des signes à l'ECG
- h. Bicarbonate de sodium (agit sur l'hyperkaliémie via un transfert intracellulaire de K⁺)
- i. Sérum glucosé hypertonique et insuline (permet de faire pénétrer le potassium dans les cellules, avec surveillance de la glycémie).

Lorsque le syndrome de lyse conduit à une insuffisance rénale, l'hémodialyse peut être nécessaire

1.3) Surveillance

* Clinique :

Pour s'assurer de l'absence de signes de surcharge hydrosodée : poids quotidien, diurèse, recherche d'œdèmes des membres inférieurs ou dans les zones déclives chez les sujets alités, signes d'insuffisance cardiaque droite ou gauche.

* Biologique :

1 à 2 fois par jour, surveillance de l'ionogramme sanguin, urée, créatinine, calcémie, phosphorémie, uricémie, kaliémie.

2) Traitement de la CIVD

En corrigeant la thrombopénie (transfusion de concentrés plaquettaires) et l'apport de plasma frais congelé en cas d'hypofibrinogénémie sévère < 1 g/l et/ou d'effondrement du temps de Quick jusqu'à 30%.

3) Traitement de l'infection :

Débuter l'antibiothérapie sans attendre les résultats des hémocultures ou l'apparition d'un foyer clinique :

- bi-antibiothérapie bactéricide à large spectre (de type C3G ou Pénicilline à large spectre + Aminoside) visant les bacilles Gram négatifs
- si inefficace à 48h : ajout d'un anti-staphylococcique (glycopeptide)
- puis amphotéricine B à 72 heures si persistance de l'hyperthermie
- puis ajout d'un antiviral (aciclovir...)

III. Le traitement des leucémies aiguës de l'enfant : [81] [82] [85]

A-Prise en charge thérapeutique

Il fait appel à une polychimiothérapie débutée dans un centre spécialisé et qui a pour objectif : [81]

- D'obtenir une rémission complète
 - Disparition du syndrome tumoral (examen clinique normal)
 - Hémogramme normal
 - Moins de 5% de blastes médullaires.
- D'obtenir une guérison
 - Survie à 5 ans des LAL : Près de 80% dans les LAL de l'enfant.
 - Survie à 5 ans des LAM : 20-40% de toute LAM confondue 75% pour les LAM3.

Le traitement de référence de première intention d'une L.A inclut une chimiothérapie dite d'induction. Elle est suivie par une phase de consolidation ou d'entretien, avec une prévention méningée ; qui repose chez la majorité des enfants atteints de LA sur un traitement systémique intensif et des injections intrathécales de méthotrexate. [81]

Le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) a moins progressé chez l'enfant ces vingt dernières années, et les meilleurs résultats sont obtenus à l'heure actuelle en utilisant des protocoles intensifs associant essentiellement l'aracytine et les anthracyclines. [85]

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

B- Pronostic des LA de l'enfant

1. Pronostic des LAL: [85] [86]

Dans la majorité des LAL, 60 à 70 % des enfants mis en RC sont vivants sans avoir rechuté cinq ans plus tard. Le risque de rechute ultérieure est alors faible. Les rechutes surviennent d'autant plus précocement que la forme initiale est grave.

Le pronostic de ces rechutes dépend du délai de survenue par rapport à la RC et de leur localisation.

Une rechute médullaire survenant dans les 18 ou 24 premiers mois suivant la RC a un pronostic effroyable et les chances de guérison par chimiothérapie sont quasi nulles.

A l'inverse, les rechutes survenant après l'arrêt du traitement, a fortiori si elles sont localisées (testiculaires ou méningées), sont curables dans 30 à 70 % des cas.

2. Pronostic des LAM [85] [88] [89]

Il est beaucoup moins bon que celui des LAL puisque seulement 30 à 40 % des enfants ont actuellement une chance de guérison. Les trois quarts des enfants rechutent dans la première année, d'où les essais actuels d'intensification des consolidations.

L'allogreffe de moelle à partir d'un donneur HLA compatible familial a ici sa place en première RC pour de nombreuses équipes puisqu'elle permet d'obtenir 50 % de guérison. Le pronostic des rechutes est catastrophique, justifiant le recours à des techniques expérimentales (autogreffes, allogreffes à partir de donneurs volontaires HLA identiques).

IV. Le traitement des leucémies aiguës de l'adulte :

A- Le traitement des LAM de l'adulte:

1 - EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE [64] [87]

L'interrogatoire précise les comorbidités antérieures et recherche le caractère secondaire éventuel de l'hémopathie (exposition toxique, radio ou chimiothérapie antérieure pour néoplasie, syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique).

L'examen apprécie l'indice de performance (performans status selon OMS, Karnofsky), les manifestations tumorales, les signes infectieux.

Le bilan comporte une évaluation de la fonction cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire), un bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD),

Une ponction lombaire en cas de signe d'appel neurologique ou d'hyperleucocytose $>100G/l$, un bilan pré-transfusionnel.

Toute fièvre doit être explorée avant traitement par hémocultures, prélèvements des sites suspects, radiographie thoracique voire scanner en cas de signes d'appel pulmonaires.

Un typage HLA doit être effectué dès que possible chez les patients candidats potentiels à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et leur fratrie.

2 - STRATEGIE THERAPEUTIQUE : [63] [64] [65] [85]

Chez les sujets jeunes, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur la chimiothérapie intensive. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation et, hors les bons pronostics, une intensification.

La rémission complète (RC) est un préalable nécessaire à la survie à long terme. Evoquée par l'hémogramme (absence de blastes circulants, $PN > 1.10^9/l$, plaquettes $> 100.10^9/l$), la RC doit être confirmée par un frottis médullaire riche, comportant moins de 5% de cellules blastiques et ne montrant pas de corps d'Auer. Si une anomalie clonale est décelée au diagnostic, l'évaluation de la maladie résiduelle peut être utile.

D'une façon générale, il est important d'inclure chaque fois que possible les patients dans des essais thérapeutiques prospectifs multicentriques. Le malade doit

toujours être précisément informé des avantages et inconvénients des options thérapeutiques.

Les patients très âgés ou jugés inaptes à supporter un traitement intensif se verront proposer un traitement de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, par exemple par de faibles doses d'aracytine (Ara-C).

3 - GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION Réseau de Biologie Innovatrice en onco-Hématologie (RUBIH) :LAM DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE [63]

Indispensable/obligatoire ^a		Recommandé/Protocolaire ^b		En évaluation/Optionnel ^c	
LAM	Niveau	LAM	Niveau	LAM	
A/ DIAGNOSTIC					
5 lames ou cytopspin, DMSO, inhnase	A/B				
OUI	A				
OUI si MPO <10%	A	autres cas: OUI si intention de traitement	A		
		Efflux Rhodamine,	A/B	BCL2	A/B
OUI	A				
FISH(k intermédiaire)	A				
FISH ou RTPCR si M1-M2-M4 et échec K(< 60ans)	A				
FISH si discordance morph et K	A				
FISH ou RTPCR (M1-M2-M4) et échec(<60 ans)	A	FISH ou RTPCR (M1-M2-M4)et K intermédiaire	A		
		OUI (hors CBF)	B		
		LAM 7	B		
		oui si échec K	A		
		OUI	B		
		OUI K intermédiaire	B		
		OUI (hors CBF et LAP)	B		
		OUI (CBF)	B		
				OUI (K complexe et/ou pseudopelger, réfractaire)	B
				OUI (LAM0 ou +21)	B
				Lam 7 (tri21)	B
				OUI	B
				OUI (si suivi MRD)	B

B/ SUIVI					
		OUI	A/B		
OUI (RC, avant greffe)	A				
		OUI (si anomalies au diagnostic)	A		
				OUI	B
		OUI (diag, fin d'induction, fin conso, puis tous les 6 mois)	B		
		OUI(idem pmlrara)	B		
		OUI(idem pmlrara)	B		
		OUI (ADN>ARN)	B		
		OUI	B		
				OUI (SANG)	B
				OUI (RQ-PCR)	B
C/ RECHUTE					
		OUI	A/B		
OUI	A				
		OUI	A		
		CD33, Efflux (si non fait au diagnostic)	A/B		

B- Le traitement des LAL de l'adulte

1-Principes thérapeutiques : [63] [64] [65]

L'âge est un élément déterminant du pronostic des LAL, entre les enfants et les adultes mais aussi parmi les adultes[63]. Cela tient d'une part à la différence de fréquence des formes à haut risque selon l'âge, et d'autre part à une tolérance de plus en plus médiocre de la chimiothérapie en fonction du vieillissement. [64]

En l'absence de contre-indication à un traitement intensif, la prise en charge des LAL se fera au mieux dans des protocoles d'évaluation thérapeutique au sein d'unités dédiées, disposant d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée à ces traitements intensifs.

Les lymphomes lymphoblastiques T (la grande majorité des lymphomes lymphoblastiques) doivent être traités comme des LAL T. [65]

Dans la plupart des protocoles une corticothérapie initiale menée durant 7 à 10 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du chromosome Ph1 ou du transcrit BCR/ABL. Un suivi de la maladie résiduelle peut être utile.

2- GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RuBIH : LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE [63]

	Indispensable / obligatoire		Niveau	Recommandé / Protocolaire		Niveau	En évaluation	
	LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T
Thèques	Evaluation à réaliser au diagnostic de LAL							
	Frottis, acides nucléiques, culot cytogénétique, Cryoconservation (CS/DMSO), plasma		A/B					
Cyto-morphologie	oui		A					
Immuno EGIL/ELN	oui		A					
Immuno autres				CD20	cTCRb (BF1)	B	CD52	
Caryotype Mo	oui		A					
Bcr-Abl	PCR ou FISH		A		FISH>>PCR ¹			
t(MLL)	FISH ²		A		FISH			
TEL-AML1				oui ³		B		
MLL-AF4				oui ⁴		B		
E2A-PBX				oui ⁵		B		
Index ADN				oui ⁴		B		
c-Myc FISH				oui ⁶		B		
FLT3 (ITD, Mut...)							oui	
SIL-TAL1					oui	B		
CALM-AF10					oui	B		
HOX11					oui	B		
HOX11L2					oui	B		
Nup214-Abl					oui	B		
Notch1							oui	
Clonalité Ig/TCR				oui ⁴		B		
Evaluation de la maladie résiduelle								
Suivi de la MRD	Morphologie / myélogramme ⁷		A	Ig/TCR ou ₇ BCR-ABL		B	CMF/transcrits (non Bcr-Abl)	

Légende :

¹ NUP214-ABL

² sauf si Bcr-Abl/Phi1 +

³ < 25 ans

⁴ stratifiant adulte et enfant

⁵ stratifiant adulte

⁶ si LAL3 ou slg +

⁷ Les points décisionnels sont détaillés dans les protocoles

V - Le suivi des patients sous chimiothérapie : [84] [85]

La surveillance à moyen et long terme des patients traités pour une L.A doit en fait répondre à deux objectifs principaux : dépister les récives et assurer une prise en charge appropriée d'éventuels effets secondaires des traitements reçus.

A. Les conséquences de la chimiothérapie :

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

a) Toxicité hématologique[82]

- Les cellules souches hématopoïétiques sont sensibles aux traitements cytostatiques. Il en résulte l'apparition d'une aplasie plus ou moins profonde dans les 5 à 10 jours suivant un traitement conventionnel.
- Il est nécessaire que durant cette période le patient bénéficie de numérations régulières afin de déceler certaines perturbations hématologiques nécessitent le retour en milieu hospitalier.

- L'anémie : nécessite une transfusion si l'Hb est inférieure à 8 g/dl ou si elle est mal tolérée.
- La thrombopénie : s'exprime par des hématomes, purpura, saignement des gencives...

Elle contre-indique, durant tout le temps du traitement, l'administration d'aspirine ou d'AINS, les injections intramusculaires ou les gestes invasifs.

Si le taux des plaquettes est inférieur à 30 000 plaquettes/mm³ on peut discuter la transfusion du culot plaquettaire.

- La leucopénie : source d'infections qui peuvent être gravissimes.

b) Complications infectieuses [90]

Les premières phases de traitement nécessitent l'utilisation de chimiothérapies aplasiantes, durant lesquelles les enfants sont soumis à un risque infectieux important, bactérien et fongique.

Toute fièvre survenant en période d'aplasie justifie l'usage d'une antibiothérapie à large spectre et en cas de persistance on ajoute un traitement antifongique systémique.

c. Complications cardiaques : [92]

Elles sont dues à l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...) à cause des perturbations des taux de kaliémie dont elles sont responsables.

La gravité potentielle de ces complications cardiaques tardives encourage à rechercher des moyens de prévention. Le plus efficace est de limiter la dose totale administrée. Actuellement, la dose cumulée ne dépasse pas 400 mg/m² même dans les formes de LAL de plus mauvais pronostic, et reste inférieure à 180 mg/m² dans les formes de bon pronostic. Certains auteurs ont préconisé une augmentation du temps de perfusion, espérant ainsi réduire la toxicité cardiaque par diminution de l'intensité du pic de concentration.

En cours de traitement, le dosage sanguin de la troponine T, ou de peptides natriurétiques, pourrait être utile pour la détection précoce des sujets à plus haut risque de toxicité cardiaque sévère.

Une échographie cardiaque doit si possible être effectuée avant la première administration d'anthracycline, cet examen étant ensuite régulièrement contrôlé avant chaque phase comportant ces cytostatiques.

Après l'examen systématique du bilan de fin du traitement, le rythme de la surveillance est à adapter en fonction de la dose totale reçue et des résultats.

Un examen annuel est recommandé si une modification, même minime, de la fonction cardiaque a été observée.

d) Puberté, fonctions gonadiques, fertilité, descendance : [82]

		Traitement reçus		
		Chimiothérapie à dose conventionnelle	Chimiothérapie et radiothérapie encéphalique (18 ou 24 Gy)	Chimiothérapie et radiothérapie gonadique
Garçons	Puberté	Normale	Peut être avancée, rarement précoce	Souvent altérée, nécessitant un traitement hormonal substitutif
	Fonction gonadique endocrine	Habituellement normale, sauf parfois après cyclophosphamide	Normale	Insuffisance leydigienne dans la majorité des cas après 24 Gy, variable après des faibles doses
	Fertilité	Normale	Proche de la normale	Stérilité quasi constante après 24 Gy
Filles	Puberté	Normale	Précoce dans 10 à 20 % des cas, peut être avancée	Sous traitement hormonal substitutif
	Fonction gonadique endocrine	Normale	Normale	Risque d'insuffisance ovarienne augmente avec l'âge au moment du traitement
	Fertilité	Normale	Proche de la normale	Risque important de stérilité même après 12 Gy

B. Dépistage des rechutes [84] [87] [91]

Les rechutes systémiques sont fréquentes et souvent diagnostiquées devant une pancytopénie inexpliquée et de même type cytologique que la phase initiale.

Ces rechutes peuvent être expliquées par la persistance de cellules leucémiques résiduelles, la chimiorésistance de certaines cellules ou par le siège de traitement qu'on n'a pas pu atteindre tel le SNC. [84]

L'analyse des courbes de survie sans événement dans les LAL de l'enfant montre que plus de 90 % des rechutes surviennent dans les 5 années suivant la première rémission complète. [87]

En pratique clinique courante, c'est souvent à l'issue de ces 5 années que le sujet de la guérison est abordé avec l'enfant et ses parents. En effet, même si le risque de récurrence ne peut alors être totalement écarté, il apparaît indispensable de décider d'un moment pour soulager les familles de l'angoisse de ce risque. Toutefois, selon les caractéristiques initiales de la maladie, la période à plus haut risque de rechute peut varier. Ainsi, dans les leucémies de la lignée T, ou dans les leucémies avec chromosome Philadelphie, les récurrences sont souvent précoces, dans les 2 premières années suivant la rémission. [91]

Les sites des rechutes sont essentiellement la moelle osseuse, les méninges, ou les testicules chez les garçons. Elles peuvent être isolées, ne concernant qu'un seul site, ou combinées. [87]

La répartition des patients selon le site de récurrence dépend en particulier de la prophylaxie effectuée initialement pour prévenir les rechutes au niveau du système nerveux central : méthotrexate à haute dose, injections intrathécales, radiothérapie encéphalique. [91]

Outre les sites de rechutes classiques, certaines localisations plus inhabituelles peuvent être observées : ovaires chez la fille, ganglionnaires isolées, oculaires...

Les données de l'anamnèse et de l'examen clinique sont primordiales pour suspecter une récurrence. En effet, une étude récente menée en Grande-Bretagne a montré que plus de 95% des rechutes sont symptomatiques. [84]

Tout signe fonctionnel rapporté par l'enfant ou ses parents doit donc être pris en considération, surtout s'il ressemble aux signes initiaux de la maladie. Une leucémie qui s'est révélée par des douleurs osseuses aura tendance à provoquer les mêmes symptômes en cas de rechute. Lors de chaque consultation, il faut être particulièrement vigilant en cas de syndrome fébrile inexplicé, d'asthénie ou de pâleur inhabituelle, d'hématomes ou de pétéchies. [81]

Des céphalées associées à des vomissements matinaux doivent faire évoquer une récurrence méningée, de même que tout syndrome déficitaire.

Selon les cas, une ponction lombaire exploratrice est effectuée d'emblée ou après contrôle du fond d'œil et/ou du scanner cérébral. Des troubles de la vision peuvent eux aussi témoigner d'une atteinte méningée, ou plus rarement oculaire et doivent également faire pratiquer un examen du fond d'œil. [91]

L'examen clinique minutieux doit rechercher une hépatosplénomégalie, des adénopathies pathologiques, un syndrome méningé, une infiltration testiculaire chez les garçons. Le diagnostic d'atteinte testiculaire est souvent évident devant un gros testicule dur et inflammatoire. Cependant, au début de la rechute, le diagnostic peut être plus difficile, surtout si le patient est en phase de développement pubertaire, une asymétrie étant alors fréquente, ou lorsque l'atteinte est bilatérale. Il ne faut pas hésiter à demander un avis spécialisé, avant de proposer une ponction ou une biopsie. [87]

Dans tous les cas, une numération-formule sanguine (NFS) doit être effectuée. S'il existe une rechute médullaire, celle-ci retrouve le plus souvent des cellules leucémiques. La ponction de moelle ne fait alors que confirmer la récurrence et permet d'initier le suivi moléculaire de la maladie. Parfois, la numération est encore normale, ou ne retrouve qu'une discrète anémie ou thrombopénie. [87] [91]

En l'absence de symptomatologie extra médullaire, elle doit être refaite après quelques jours, avant que ne soit posée l'indication de myélogramme.

Le diagnostic de rechute médullaire n'est habituellement pas une urgence et en l'absence de blastose périphérique, il est possible de temporiser quelques temps avant de proposer un myélogramme. [82] [91]

En revanche, toute rechute apparemment extra médullaire impose un bilan approfondi, avec au moins deux sites de ponction de moelle, et une analyse en biologie moléculaire à la recherche des marqueurs initiaux. [87] [91]

Devant des douleurs osseuses isolées, sans anomalie du myélogramme, une scintigraphie osseuse peut être utile, retrouvant parfois une hyperfixation localisée, dans une zone qui pourra être biopsiée. [38]

Le traitement des récurrences dépend de leur site et de leur caractère précoce (moins de 6 mois après la fin du traitement ou moins de 24 mois après l'obtention de la première rémission complète) ou tardif[82].

Les facteurs de pronostic défavorable au moment de la récurrence sont la précocité de celle-ci, la corticorésistance. En fonction de ces éléments, et de l'existence d'éventuels donneurs de moelle, l'intérêt d'une allogreffe sera discuté. [87]

Dans les LAL à chromosome Philadelphie en rechute, de nouveaux espoirs sont aussi permis, avec l'utilisation de l'imatinib, inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase abl. [88] [89]

La prise en charge des récurrences extra médullaires, isolées ou combinées, doit comporter un traitement local, incluant une radiothérapie bilatérale pour les rechutes testiculaires, craniospinale pour les rechutes méningées. [82]

ETUDE PRATIQUE

I. Le matériel :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 53 cas de leucémie aigue, menée au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

Nous avons exploité les dossiers cliniques des patients atteints de LA de tout âge confondu, durant une période de 2 ans, s'étalant de Janvier-2009 à Décembre-2010.

II. Les méthodes :

1. La fiche d'exploitation

Nous avons établi une fiche d'exploitation qui est remplie selon les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements, le registre informatique du service, complétée par les informations tirées du dossier clinique des patients qui ont été hospitalisés aux services de médecine interne et de pédiatrie du CHU HASSAN II et au service de médecine de l'hôpital EL GHASSANI. Notons que, parmi les 53 cas de notre étude, nous avons pu exploiter uniquement 51 dossiers médicaux pour les items cliniques et biologiques, ceci est dû aux problèmes suivants :

- Ø 11 % de ces prélèvements ont été adressés par des structures sanitaires extérieures au centre hospitalier Hassan II
- Ø l'insuffisance les renseignements figurant sur ces dossiers pour être utilisés à ce travail
- Ø perte des dossiers liée à un problème d'archivage.
- Ø les patients étaient transférés le plus tôt possible pour prise en charge thérapeutique à Casablanca ou Rabat dès que le diagnostic de LA avait été posé avant même parfois de la classer.

Chaque fiche d'exploitation comporte les renseignements suivants :

IDENTITE :

Nom

Prénom :

Age

Sexe :

IP:

Service:

Origine: r urbaine r rural

Lieu de residence:

ANTECEDENTS

-Personnels

Syndrome de myélodysplasie : r Oui r non

Leucémie myéloïde chronique : r Oui r non

Chimiothérapie : r Oui r non

Trisomie 21 : r Oui r non

Infection au VIH : r Oui r non

Infection à EBV : r Oui r non

Exposition aux radiations ionisantes : r Oui r non

Exposition aux toxiques : r Oui r non

 Pesticides r Oui r non

 Benzène r Oui r non

 Caoutchouc r Oui r non

 Autre

-Familiaux :

Leucémie aigue : r Oui r non

Exposition des parents

 aux radiations ionisantes : r Oui r non

 aux toxiques : r Oui r non

CLINIQUE:

Motif de consultation.....

- Etat général à l'admission: r altéré r conservé

- Date du 1^{er} symptôme.....

- Date du diagnostique.....

1. Syndrome d'insuffisance médullaire :

Sd anémique : r Oui r non

Sd hémorragique : r Oui r non

Sd infectieux : r Oui r non

2. Syndrome tumoral :

Adénopathies : r Oui r non

Splénomégalie r Oui r non

Hépatomégalie : r Oui r non

Hypertrophie rénale r Oui r non

Hypertrophie gingivale : r Oui r non

Hypertrophie testiculaire : r Oui r non

Atteinte méningée : r Oui r non

Nodules cutanés : r Oui r non

Epanchement pleural r Oui r non

BIOLOGIE:

-NFS:

-Anémie : r Oui r non

Hémoglobine = VGM=

TCMH= CCMH=

Réticulocytes=

-Thrombopénie : r Oui r non

Plaquettes =

Neutropénie : r Oui r non

Hyperleucocytose : r Oui r non

Pancytopénie : r Oui r non

Globules blancs =

Blast émie : r Oui r non

 Taux de blastes circulants = %

-Médullogramme :

LAL r

LAM r

Bi phénotypique r

-Phénotype immunologique :

.....

-Cytogénétique :

Trisomie 21 r Oui r non

Hyper diploïdie r Oui r non

Hypo diploïdie r Oui r non

T (8 .21) r Oui r non

T (15;17)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	<u>Echographie abdominale :</u>		
T (12;21)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	HMG :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
T (1;19)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	SMG :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
T (9;22)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	ADP profondes :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
T (5;14)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	<u>BILAN DE RETENTISSEMENT :</u>		
aucune	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	CIVD :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
non fait	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	Insuffisance rénale :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
autre			Cytolyse hépatique :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
<u>BILAN D'EXTENSION :</u>			Hypocalcémie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
Présence de blastes dans LCR :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non	Hyperkaliémie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
<u>Rx thorax :</u>			Hypophosphorémie :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non
Elargissement médiastinal :	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non			
<u>Rx du squelette osseux :</u>					
Bandes claires métaphysaires	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> non			

2. La confirmation diagnostique:

Le diagnostic a été établi après une analyse des données cliniques mentionnées sur les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements au laboratoire, un examen morphologique des frottis sanguins des patients, ainsi qu'une étude du médullogramme coloré au May-Grunwald-Giemsa et à la myéloperoxydase. Cet examen a été complété au besoin par la coloration cytochimique des estérases

Nous nous sommes basés sur la classification FAB par manque de données immunophénotypique et cytogénétique.

3. L'étude statistique :

L'analyse statistique des données a été faite avec le logiciel Epi Info™ 2008 version 3.5.1 ; les tests de khi2 et de Fisher ont été utilisés. Les différences entre les valeurs étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Cette étude a eu lieu au niveau du Laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la Faculté de Médecine de Fès dirigé par le Pr NEJJARI, avec l'aide de Dr Najdi et de Dr El Fakir, que nous remercions.

III. Les résultats

A. Epidémiologie :

a) Fréquence

- Durant la période allant de janvier 2009 à décembre 2010, 53 cas de LA ont été diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU HASSAN II de Fés soit 15 cas de LAL, 32 cas de LAM, et 6 cas d'origine non précisée, soit respectivement 28%,61% et 11%.

- Par rapport à l'ensemble des hémopathies malignes colligées durant la même période (soit 160 cas), la L.A représente 33%.

1. Fréquence de la L.A par rapport aux autres hémopathies malignes

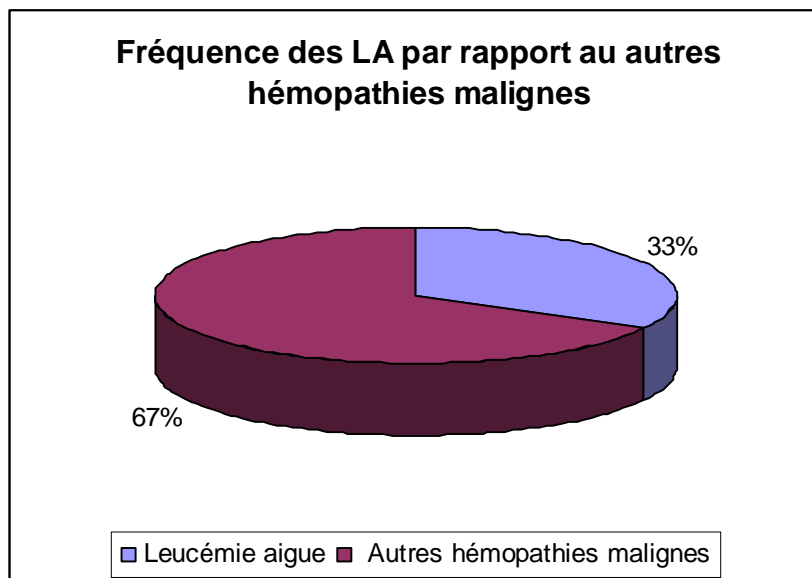


Figure 1: fréquence des LA par rapport aux hémopathies malignes

2. Fréquence de chaque type de LA

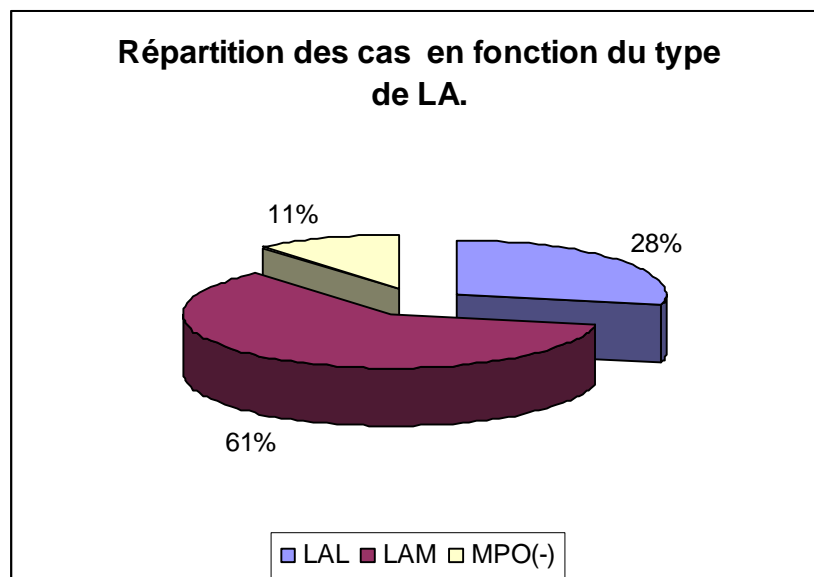


Figure 2: Répartition des cas en fonction du type de LA.

b) Répartition annuelle :

La répartition annuelle est variable dans notre laboratoire 24 cas de leucémies aigues ont été colligés en 2009 soit 46 % des cas. Et 29 cas en 2010 soit 54 %.

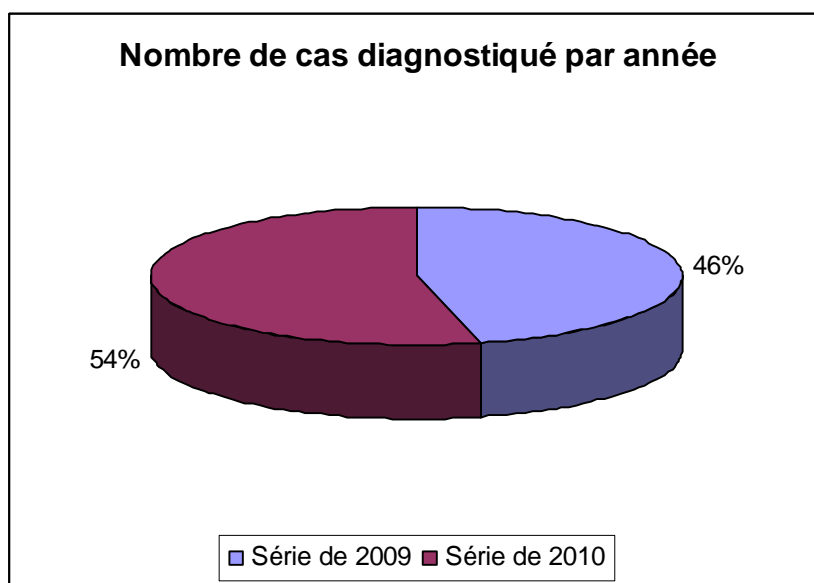


Figure 3: nombre de cas diagnostiqués par année

c) Répartition géographique

1- Répartition géographique urbaine/rurale :

-On reçu 21 patients d'origine rurale et 32 patient d'origine urbaine soit respectivement 40%et 60%

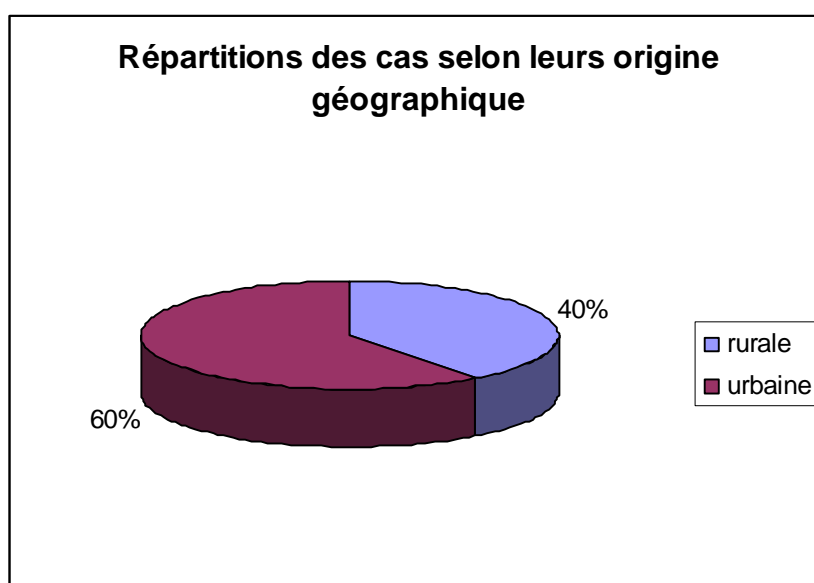


Figure 4: répartition des cas selon leur origine géographique

2- Répartition géographique selon les villes :

- 53 cas de LA ont été diagnostiqués dans notre laboratoire, surtout originaires du centre du Maroc dont 24 sont originaires de Fès.

Tableau 1:la répartition géographique des patients porteurs de LA.

viles	Nombre	Pourcentage
FES	24	45%
MEKNES	8	15%
TAZA	7	13%
OUJDA	6	11%
RACHIDIA	4	8%
TAOUNAT	3	6%
KHNIFRA	1	2%
TOTAL	53	100%

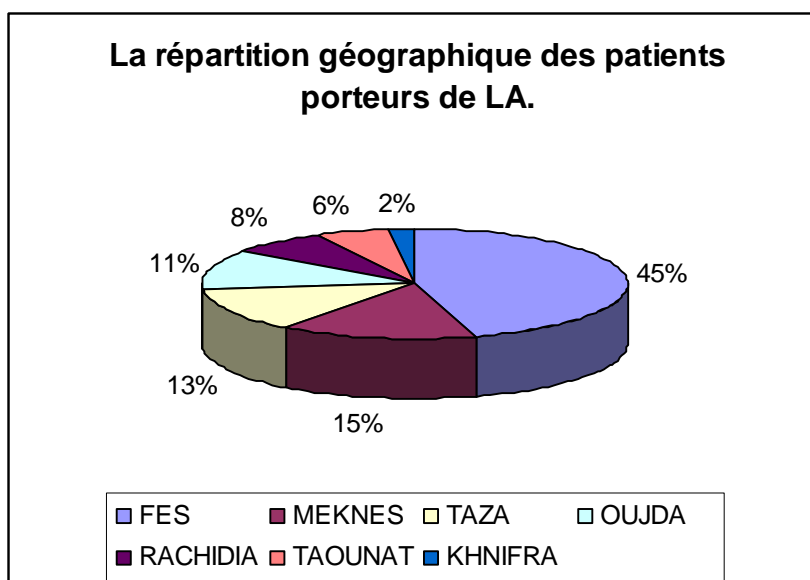


Figure 5:la répartition géographique des patients porteurs de LA.

d) Répartition selon l'âge :

Dans notre série, l'âge a varié entre 1 mois et 76 avec l'âge moyen à 28,4 ans (+/- 23,41ans).

- 24 patients étaient des enfants âgés entre 1 mois et 15 ans avec l'âge moyen à 7,6 ans (+/- 4,9 ans)
- 29 patients étaient adultes âgés entre 16 ans et 76 ans avec l'âge moyen à 45,62 (+/- 16,8 ans)..
- 2 patients avaient un âge compris entre 1 mois et 1 an soit 4% des cas.
- 6 patients avaient un âge compris entre 1 an et 5 ans soit 11 % des cas.
- 7 patients avaient un âge compris entre 5 ans et 10 ans soit 13 % des cas avec un pic à 7 ans (4 enfants âgés de 7 ans soit 8% des cas de leucémies étudiés)
- 9 patients avaient un âge compris entre 10 ans et 15 ans (soit 17 % des cas).
- 2 patients avaient un âge compris entre 16 ans et 20 ans soit 4% des cas.
- 16 patients avaient un âge compris entre 20 ans et 59 ans (soit % 30 des cas) avec un pic à 35 ans (9 patients âgés de 35 ans soit 17 % des cas de leucémies étudiés).
- 7 patients avaient un âge compris entre 59 ans et 75 ans soit 13 % des cas
- 4 patients avaient un âge supérieur à 75 ans soit 13 % des cas.

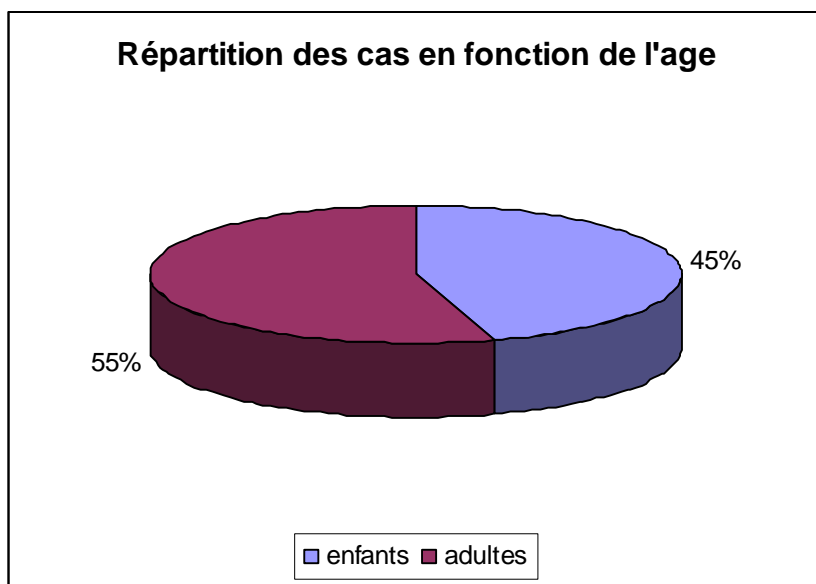


Figure 6:répartition des cas en fonction de l'âge

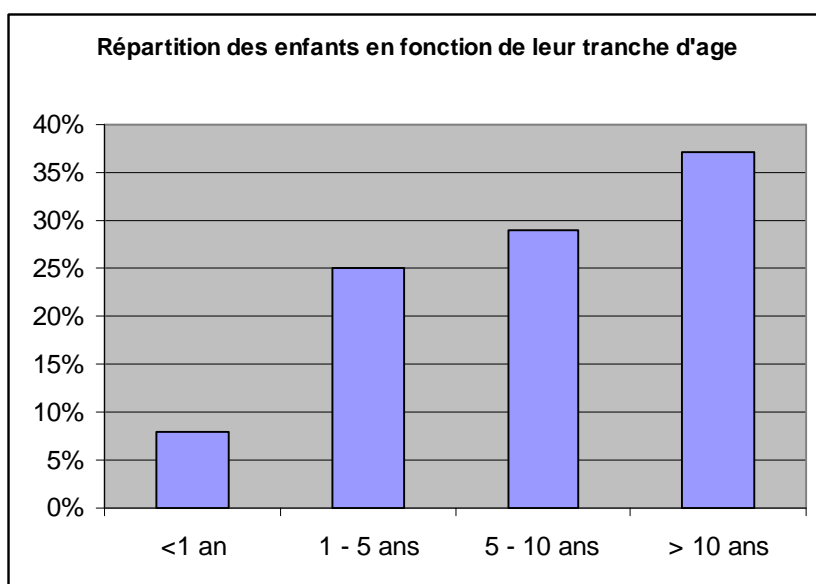


Figure 7 : répartition des enfants en fonction de leur tranche d'âge

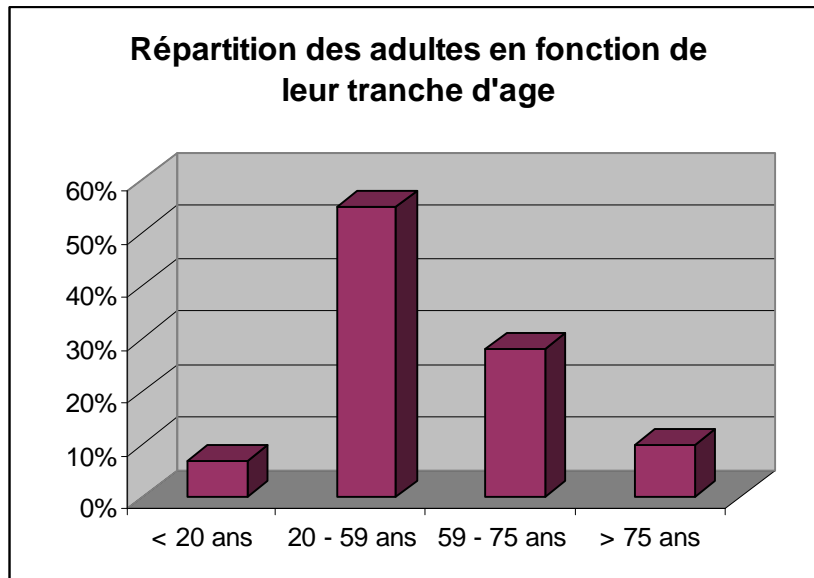


Figure 8:répartition des adultes en fonction de leur tranche d'âge

e) Répartition selon le sexe

- La population analysée a montré une prédominance masculine pour la totalité des cas de LA.
- En effet, 31 de nos patients étaient de sexe masculin et 22 de sexe féminin soit respectivement 58% et 42 % des cas. Le sex-ratio est de 1,4.
- 17 enfants étaient de sexe masculin soit 71% des enfants et 7 enfants étaient de sexe féminin soit 29% des enfants avec un sexe ratio de 2,4.
- Alors que 15 adultes étaient de sexe féminin soit 52% des adultes et 14 étaient de sexe masculin soit 48% des adultes avec un sexe ratio de 0,94.

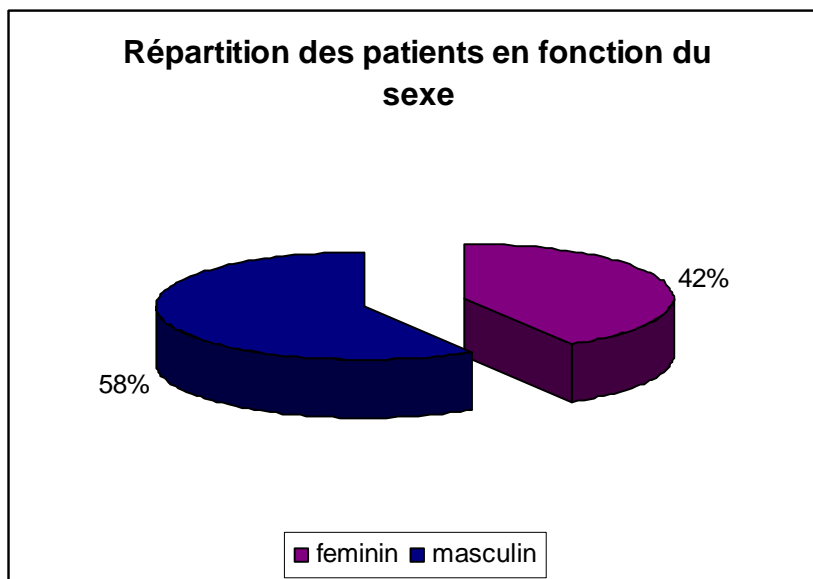


Figure9:répartition des patients en fonction du sexe

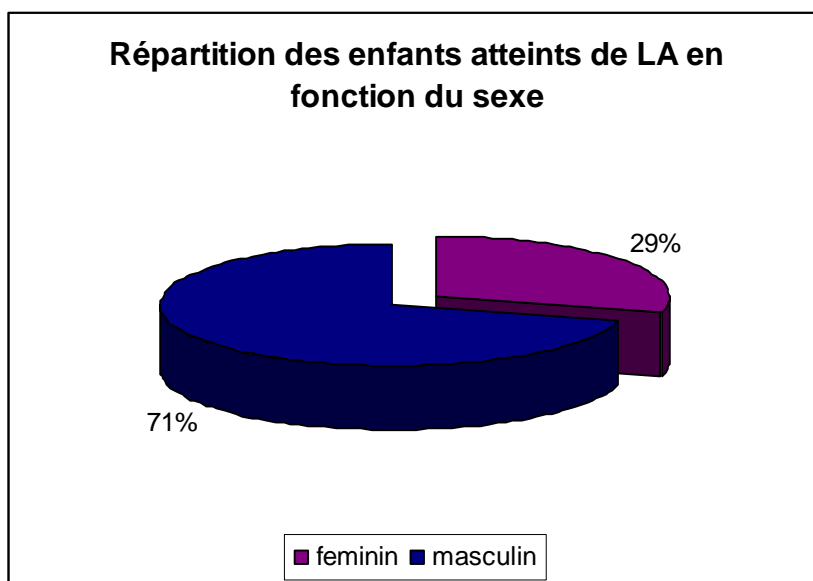


Figure10:répartition des enfants en fonction du sexe

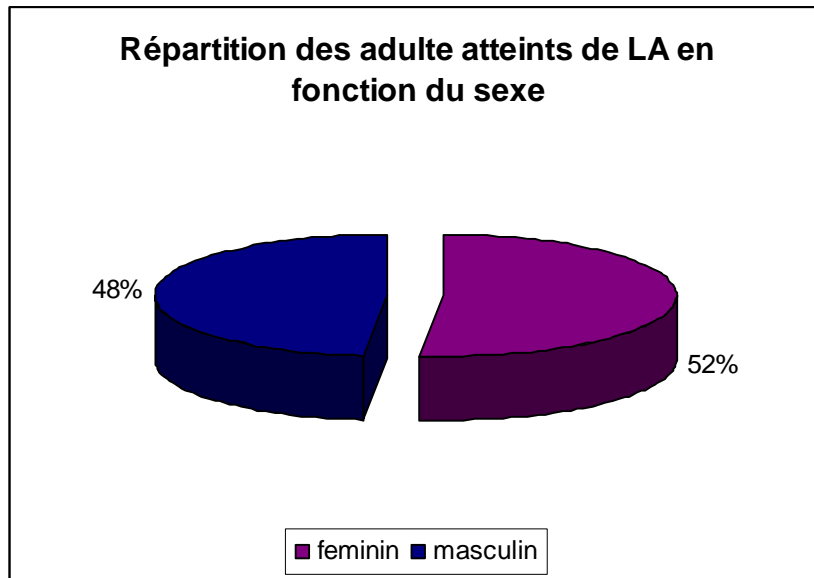


Figure 11:répartition des adultes en fonction du sexe

f) Antécédents des patients

1-Antécédents des enfants

Dans les antécédents de nos patients enfants nous avons noté

- 16 patients étaient sans antécédents pathologiques notables.
- 3 enfants étaient issus d'un mariage consanguin des parents, le degré n'a pas été précisé.
- 3 enfants étaient suivis pour rhumatisme articulaire aigu sous antibiothérapie.
- 1 enfant était VIH positif.
- 1 enfant présentait un rein ectopique.
- 1 enfant avait un retard psychomoteur.
- 1 enfant était suivi pour une maladie cœliaque.

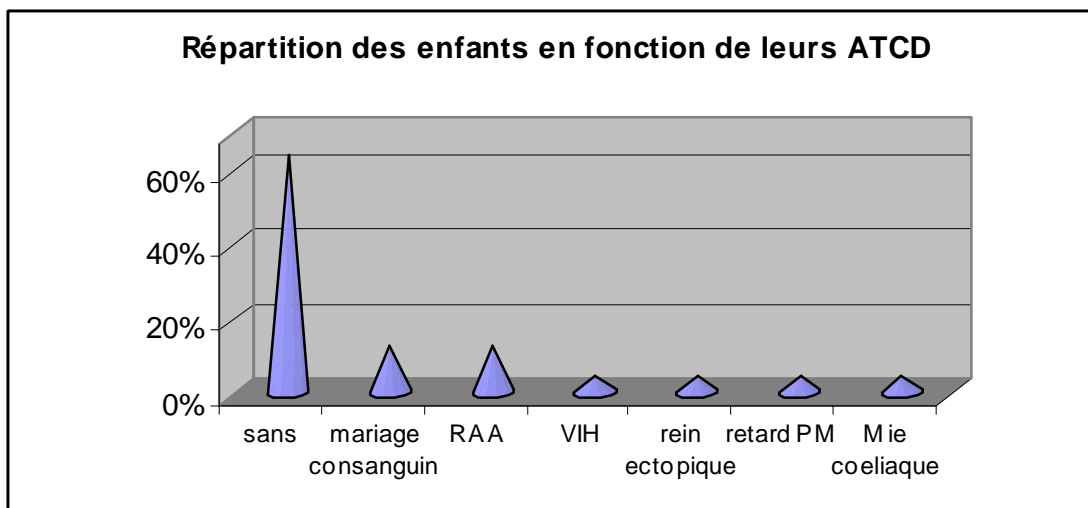


Figure 2:répartition des enfants en fonction de leurs ATCD

Tableau 2 : répartition des enfants en fonction de leurs ATCD.

ATCD	Effectif	Pourcentage
Sans	16	64%
mariage consanguin	3	12%
RAA	3	12%
VIH	1	4%
rein ectopique	1	4%
retard PM	1	4%
Mie coeliaque	1	4%

2-Antécédents des adultes :

Dans les antécédents de nos patients enfants nous avons noté :

- 20 patients étaient sans antécédents pathologiques notables.
- 2 adultes présentaient une leucémie myéloïde chronique non traitée.
- 2 adultes présentaient une leucémie myélo - monocyttaire chronique mal traitée.
- 2 adultes ont reçu une chimiothérapie antérieure pour des tumeurs solides.
- 3 adultes étaient agriculteurs avec notion d'exposition directe aux pesticides.

Tableau 3:répartition des adultes en fonction de leurs ATCD

ATCD	effectif	pourcentage
sans	20	69%
LMC	2	6%
LMMC	2	6%
chimiothérapie	2	6%
pesticides	3	11%

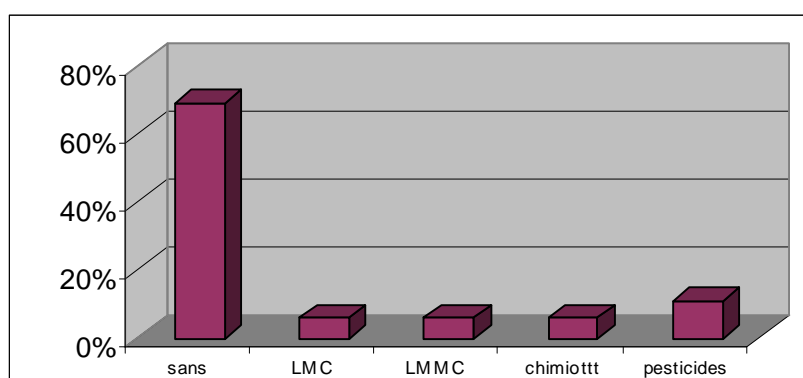


Figure 13:répartition des adultes en fonction de leurs ATCD

g) Délai entre manifestations cliniques et diagnostique :

Dans notre série d'étude le diagnostic de L.A a été fait 2 semaines après l'histoire clinique dans le bref délai. Et après 8 mois de manifestations cliniques dans un délai maximal.

- Le diagnostic de L.A a été fait avant 15 jours d'histoire clinique pour 7 patients (4 enfants et 3 adultes) ce qui représente 19 % des cas.
- Le diagnostic de L.A a été fait entre 15 jours et 1 mois d'histoire clinique pour 20 patients (11 enfants et 9 adultes) ce qui représente 36 % des cas.
- Pour 15 patients (8 enfants et 7 adultes) le diagnostic a été fait dans un délai allant de 1 à 2 mois après le premier symptôme (soit 28%)

- Pour 11 patients (1 enfant et 10 adultes) le diagnostic a été fait après 2 mois d'histoire clinique (soit 19%).
- Le délai moyen de consultation chez les enfants était de 1 mois (+/- 17 jours)
- Le délai moyen de consultation chez les adultes était de 2,3 mois (+/- 1,8 mois)

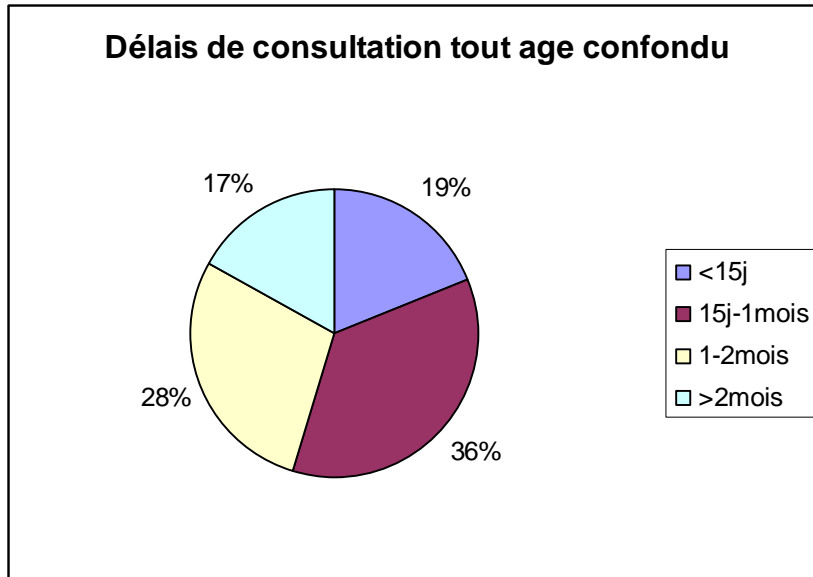


Figure 14: délais de consultation des patients tout age confondu

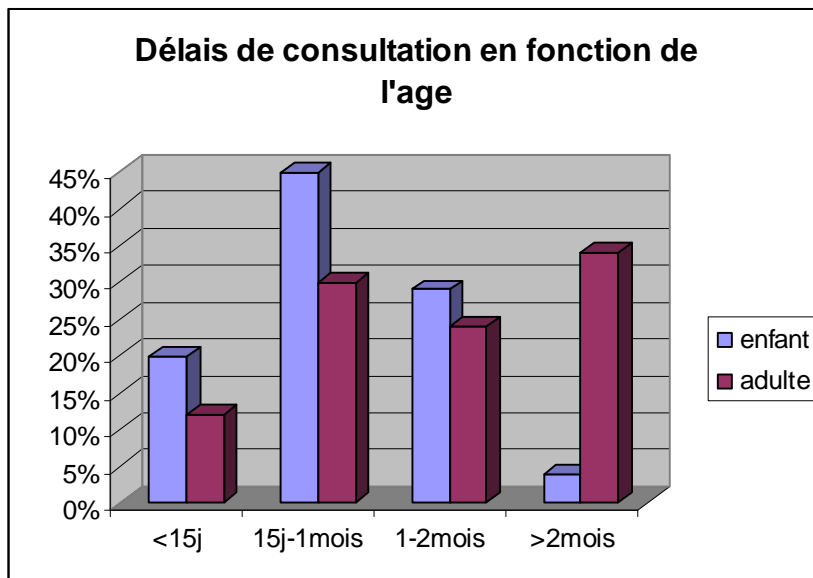


Figure 15: délais de consultation des patients en fonction de leur âge

B. Etude clinique :

a) Syndrome d'insuffisance médullaire :

1. Syndrome anémique :

- Il est présent chez 23 enfants et 26 adultes, c'est-à-dire dans respectivement 95 % et 89% des enfants et des adultes soit dans 92% des cas.

Il était dominé par une pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable allant de légère jusqu'à très importante qui attire l'attention du patient et de l'entourage et motive la consultation.

2. Syndrome hémorragique :

- Observé chez 13 enfants et 14 adultes, soit respectivement 54% et 55% des enfants et des adultes soit dans 50% des cas. Cette hémorragie est parfois cutanée (purpura, ecchymose,..) parfois intéresse les muqueuses (épistaxis, gingivorragies, métrorragies, hémorragie digestive...).

3. Syndrome infectieux :

-Présent chez 18 enfants et 19 adultes, soit respectivement 75% et 69 % des enfants et des adultes soit dans 70% cas.

-il est due à des infections survenant sur un terrain d'insuffisance médullaire ne répondant pas à un traitement par antibiotiques.

4. Trois signes d'insuffisance médullaire :

- Trouvés tous les trois chez 11 enfants parmi 24 et 11 adultes parmi 29 (soit respectivement dans 45% et 38% des enfants et des adultes soit dans 41% des cas).

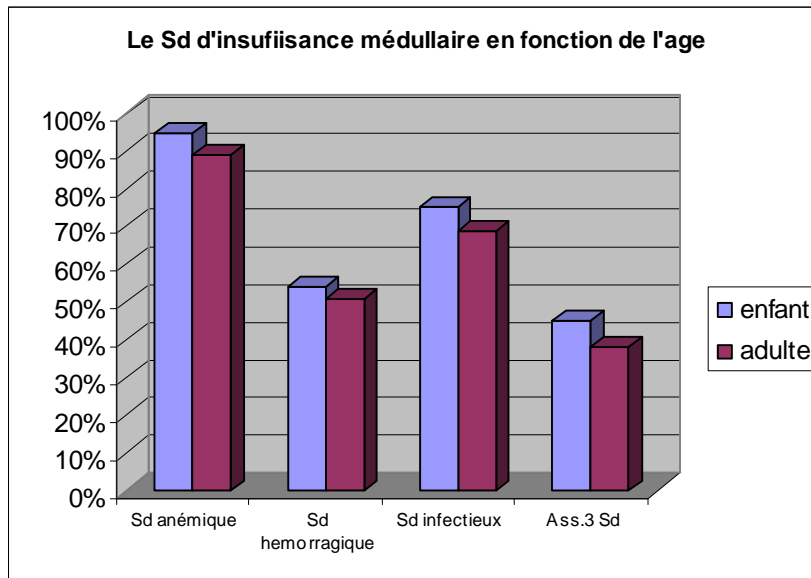


Figure16:le Sd d'insuffisance médullaire en fonction de l'âge

b) Syndrome tumoral :

1. Adénopathies périphériques :

-Etaient présents chez 18 enfants et 12 adultes, soit respectivement 75% et 40 % des enfants et des adultes soit dans 56% des cas, et atteint les différentes chaînes ganglionnaires accessibles à la palpation, dont 9 patients (soit 30%) présentaient un paquet ganglionnaire.

2. Splénomégalie :

- Avait été retrouvée chez 11 enfants et 12 adultes, soit une fréquence respectivement de 45%et 40% des enfants et des adultes soit dans 43% des cas, elle est de volume variable : modérée, moyenne ou volumineuse.

3. Hépatomégalie :

- Avait été retrouvée chez 7 enfants et 6 adultes, soit une fréquence respectivement de 27% et 20% des enfants et des adultes soit dans 24% des cas, elle est de volume modéré à moyen.

4. Hypertrophie rénale :

- Avait été retrouvée chez 3 enfants soit 10% des enfants soit 6% des cas et elle était unilatérale chez un seule cas et bilatérale dans les deux autres.

5. Infiltration testiculaire :

- Sur les 31 patients de sexe masculin de la série étudiée, l'atteinte testiculaire avait été retrouvée uniquement dans un seul cas, il s'agissait d'un adulte jeune (soit 3% des cas)

6. Hypertrophie gingivale :

- Retrouvée chez 2 enfants et 7 adultes, soit une fréquence respectivement de 8%et 23% des enfants et des adultes soit dans 17% des cas.

7. Atteinte osseuse :

- Retrouvée 4 enfants et 1 adulte, soit une fréquence respectivement de 17% et 3% des enfants et des adultes soit de 9,5% des cas.

- Elle se manifeste par des douleurs osseuse de degré variable pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle totale.

- Elle a été le motif de consultation de deux enfants !

8. Atteinte cutanée :

-1 adulte présentait un nodule cutané soit 3% des cas.

9. Atteinte méningée :

- 1 enfant s'était présenté pour une raideur méningée soit 3% des enfants soit 1,8% des cas.

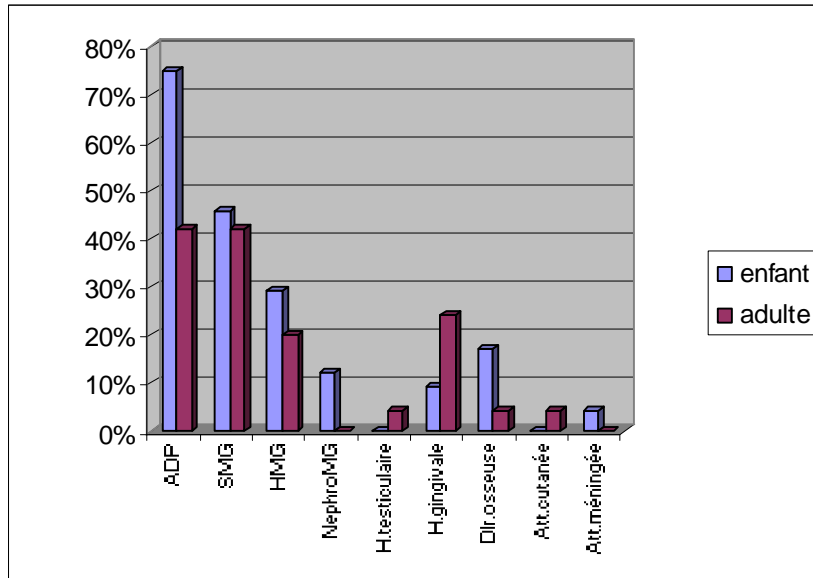


Figure17:différents aspects du Sd tumoral en fonction de l'âge

c) Association syndromique :

1- Syndrome d'insuffisance médullaire isolé :

- Observé chez 1 enfant et 10 adultes, soit respectivement 4% et 34% des enfants et des adultes soit 20% des cas.

2- Syndrome tumoral isolé :

- aucun patient ne présentait un syndrome tumoral isolé.

3- Association des deux syndromes :

- 23 enfants et 19 adultes présentait les deux syndromes à la fois soit respectivement 96% et 66% des enfants et des adultes soit 79% des cas.

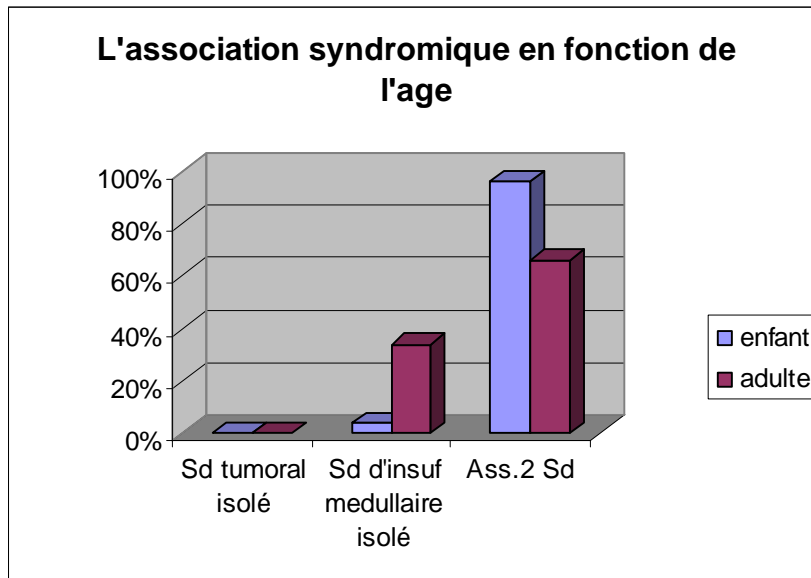


Figure18: l'association syndromique en fonction de l'âge.

C. Etude biologique :

a) Hémogramme :

1. Hémoglobine :

- Les taux d'hémoglobine ont varié entre 3 g/dl et 11 g/dl avec une médiane de 6.2 g/dl.
- 9 enfants et 10 adultes avaient une Hb < 5 g/dl, soit respectivement 37% et 35 % des enfants et des adultes soit 36% des cas.
- 10 enfants et 10 adultes avaient une Hb entre 5 et 7 g /dl soit respectivement 42% et 35 % des enfants et des adultes soit 38% des cas.
- 4 enfants et 8 adultes avaient une Hb entre 7 et 10 g/dl soit respectivement 17% et 27 % des enfants et des adultes soit 23% des cas.
- 1 enfant et 1 adulte avaient une Hb>10 g/dl soit respectivement 5% et 3 % des enfants et des adultes soit 4% des cas.

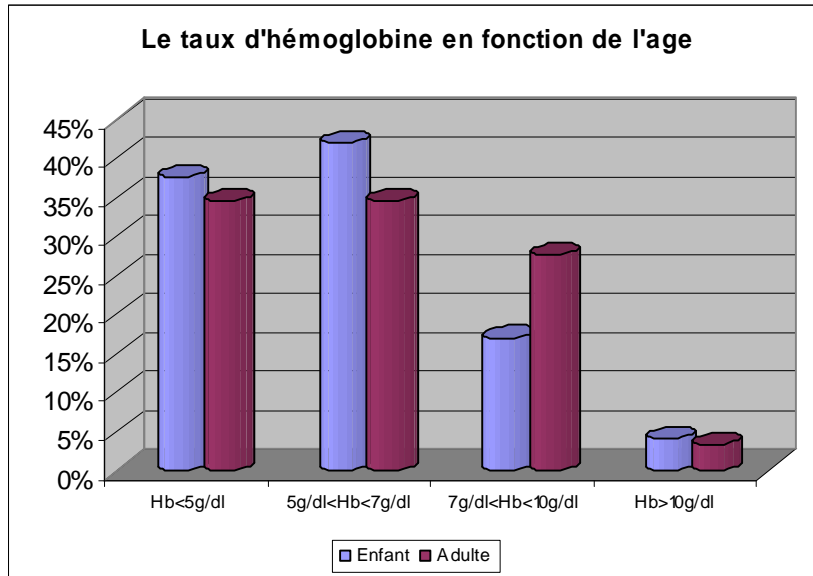


Figure 19: le taux de l'Hb en fonction de l'âge.

2. VGM, CCMH, taux de réticulocytes :

Les valeurs du VGM avaient varié entre 62 et 98 fl

Le CCMH avait varié entre 20 et 35%

Et le taux de réticulocyte avait été compris entre 5 200 et 23 000

Donc nous avons noté

- 1 enfant et 8 adultes avaient une anémie hypochrome microcytaire arégénérative (soit respectivement 4% et 28% des enfants et des adultes soit 17% des cas)
- 23 enfants et 21 adultes avaient une anémie normochrome normocytaire arégénérative (soit respectivement 9% et 72% des enfants et des adultes soit 83% des cas)

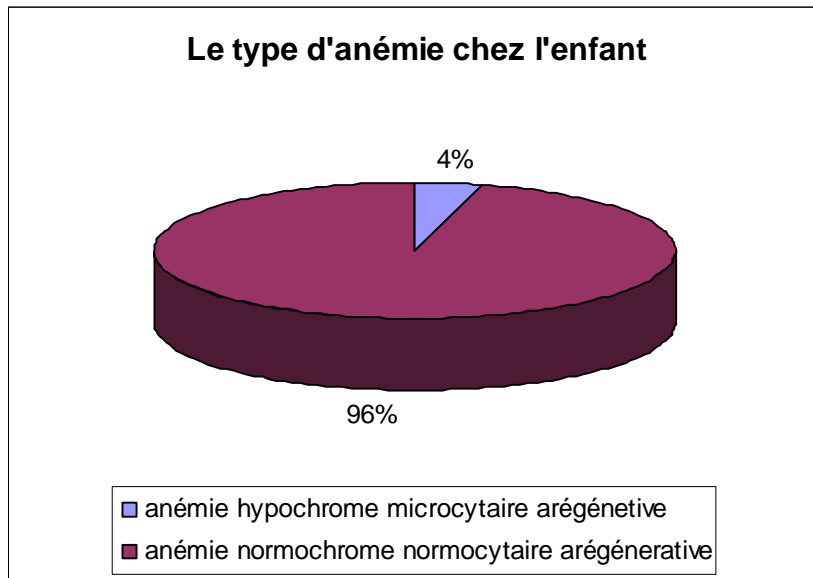


Figure 20:le type d'anémie chez l'enfant

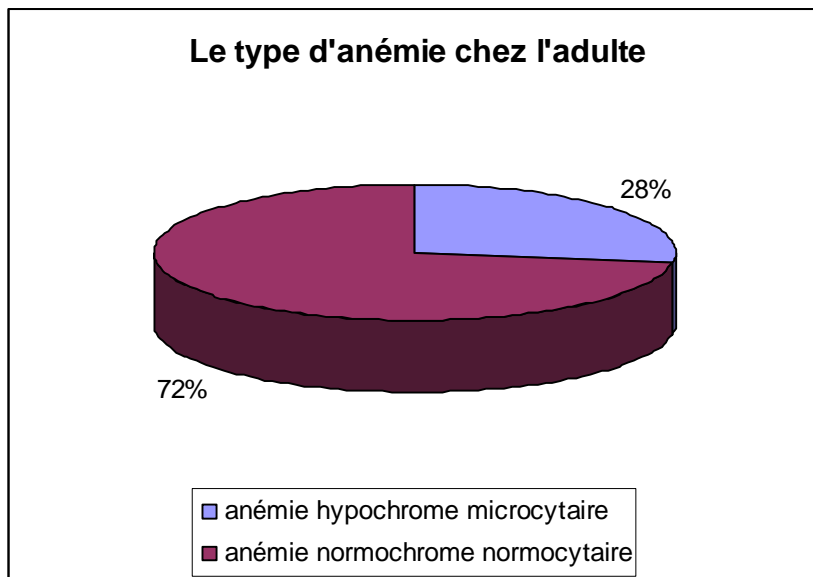


Figure 21 : le type d'anémie chez l'adulte

3. Globules blancs :

- Le taux de GB a varié entre 1 500 et 1 330 000 éléments/mm³
- 3 enfants et 7 adultes avaient une leucopénie (soit respectivement 14% et 24% des enfants et des adultes soit 19% des cas).

- 1 enfant et 1 adulte seulement avaient un taux normal de GB compris entre $4000 < GB < 10000$ éléments/ mm^3 (soit 5% et 4% des enfants et des adultes soit 3,7% des cas).
- 11 enfants et 11 adultes avaient une hyperleucocytose avec un taux de GB compris entre 10000 et 50000 éléments/ mm^3 (soit respectivement 43% et 40% des enfants et des adultes soit 41% des cas).
- 9 enfants et 9 adultes avaient une hyperleucocytose majeure avec un taux de GB > 50000 éléments/ mm^3 (soit respectivement 38% et 30% des enfants et des adultes soit 34% des cas) dont la moitié avait un taux de GB $> 100\ 000$ éléments/ mm^3 soit 17% des cas.

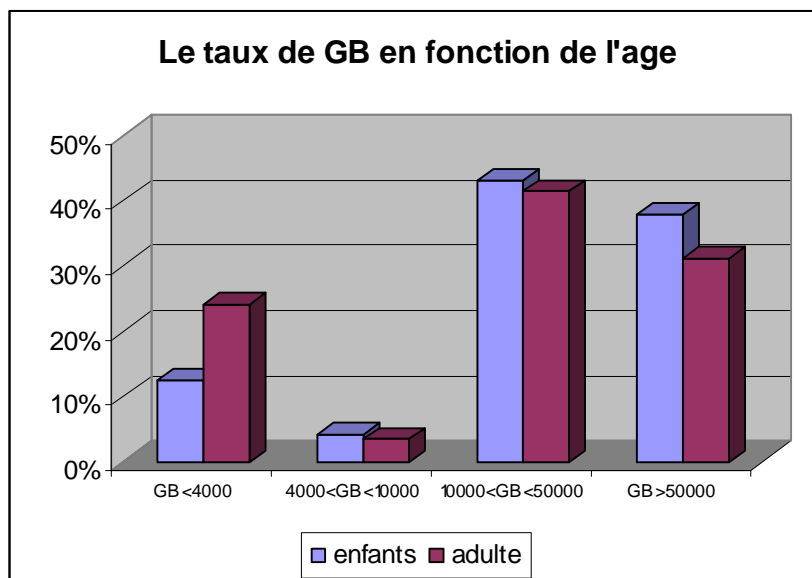


Figure 22: le taux de globules blancs en fonction de l'âge

4. Plaquettes :

Dans notre série le taux de plaquettes a varié de 3 000 à 160 000 éléments/mm³

- 1 enfant et 2 adultes avaient une thrombopénie majeure avec un taux de plaquettes < 30 000 éléments/mm³ (soit respectivement 4% et 7% des enfants et des adultes soit 6% des cas).
- 9 enfants et 14 adultes t avaient un taux de plaquettes compris entre 30000 et 50000/mm³ (soit 38% et 48% des enfants et des adultes soit 43% des cas).
- 11 enfants et 11 adultes avaient un taux de plaquettes compris entre 50000 et 150000 éléments/ mm³ (soit respectivement 46% et 38% des enfants et des adultes soit 41% des cas).
- 3 enfants et 2 adultes avaient un taux de plaquettes normal >150 000 éléments/ mm³ (soit respectivement 12% et 7% des enfants et des adultes soit 9,5% des cas).

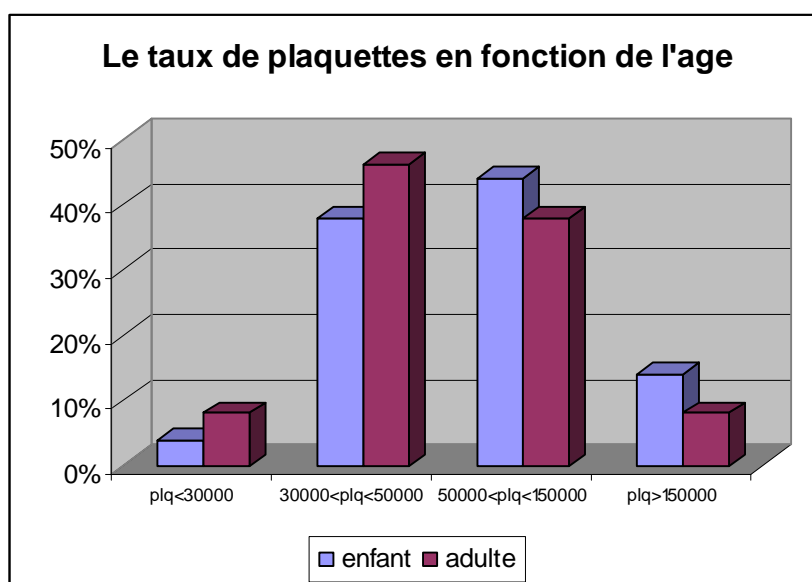


Figure 23: le taux de plaquettes en fonction de l'âge

b) Le frottis sanguin :

L'examen du frottis sanguin avait permis d'établir la formule leucocytaire sanguine et avait contribué à la classification des LA selon le groupe FAB. La séparation entre les sous groupes des LA avait été basée sur :

- l'appréciation du pourcentage des blastes dans la moelle,
- le type de blastes,
- le compte absolu des monocytes sanguins.

Les blastes circulants étaient présents chez 16 enfants et 22 adultes soit respectivement dans 68% et 72%, soit 72% des cas.

Le taux de blastes circulant variait entre 4% et 89%.

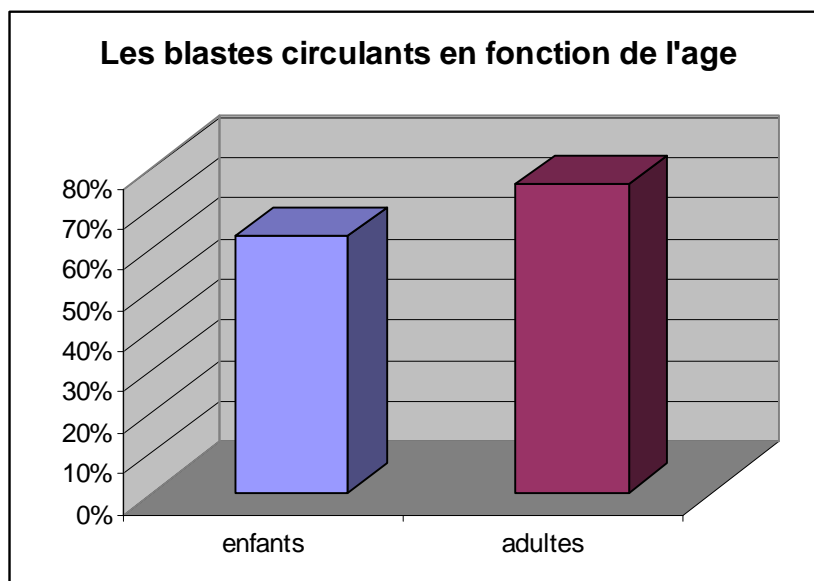


Figure24: le taux de présence des blastes circulants en fonction de l'âge

c) Le myélogramme :

Les myélogrammes avaient été réalisés au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

On s'était basés sur la classification Franco-Américano- Britannique (FAB) par manque de données immunophénotypique et cytogénétique.

La classification FAB n'avait été réalisée que pour 46 cas parmi 53, dans 6 cas soit chez 3 enfants et 3 adultes, on n'avait pu trancher entre une leucémie aigue lymphoïde et une leucémie aigue myéloïde de type LAM0. La leucémie aigue avait été considérée dans ces cas comme une LA à myéloperoxydase négative avec demande d'un immunophénotypage qui n'avait pas été réalisé ou qui avait été réalisé après le transfert des patients à Rabat ou Casablanca pour prise en charge thérapeutique.

- 3 enfants et 1 adulte présentait une LAL1 soit respectivement 12% et 4% des enfants et des adulte soit un totale de 8% des cas.
- 9 enfants présentaient une LAL2 soit 39% des enfants soit 18% des cas.
- 2 enfants présentaient une LAL3 soit 8% des enfants soit 4% des cas.
- aucun patient ne présentait une LAM0.
- 3 enfants et 6 adultes présentaient une LAM1 soit respectivement 12% et 20% des enfants et des adultes soit 18% des cas.
- 2 enfants et 6 adultes présentaient une LAM2 soit respectivement 8 % et 20% des enfants et des adultes soit 15% des cas.
- aucun patient ne présentait une LAM3.
- 2 enfants et 9 adultes présentaient une LAM4 soit respectivement 8% et 30% des enfants et des adultes soit 21% des cas. La variante éosinophile était présente chez 1 enfant et 1 adulte et elle présentait 18% des LAM4 soit 4% de l'ensemble des LA.
- 2 adultes présentaient une LAM5 soit 7% des adultes soit 4% des cas.
- 1 adulte présentait une LAM6 soit 3,5% des adultes soit 2% des cas.
- 1 adulte présentait une LAM7 soit 3,5% des adultes soit 2% des cas.
- 3 enfants et 3 adultes présentaient une LA à MPO négative soit respectivement 13% et 10% des enfants et des adultes soit 11% des cas.

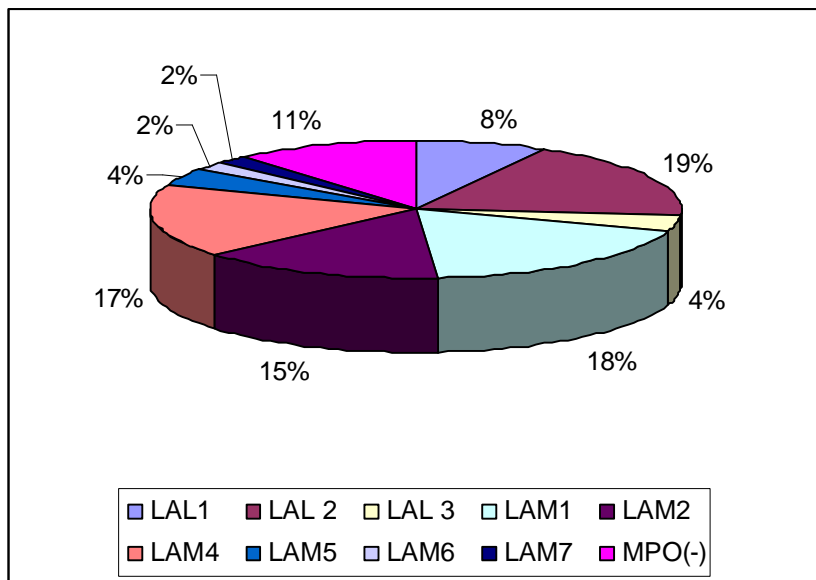


Figure25:les classes de LA tout âge confondu

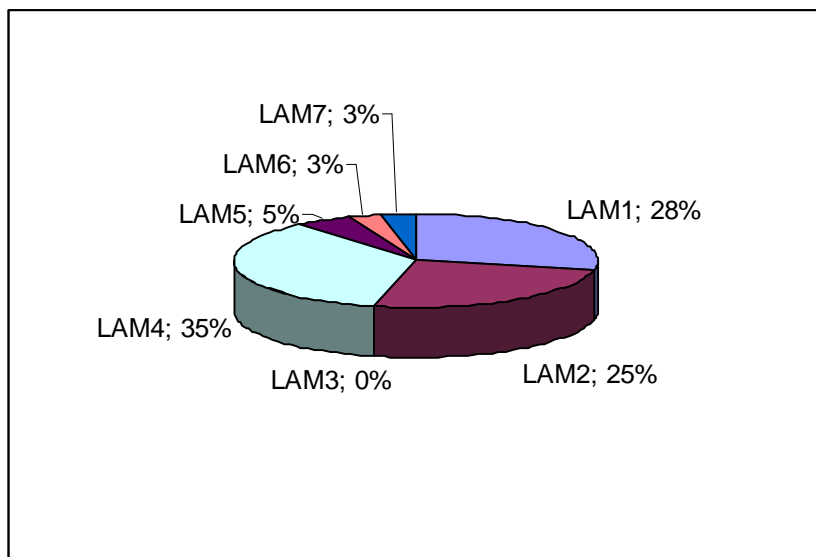


Figure26:répartition des différents sous types de LAM tout âge confondu

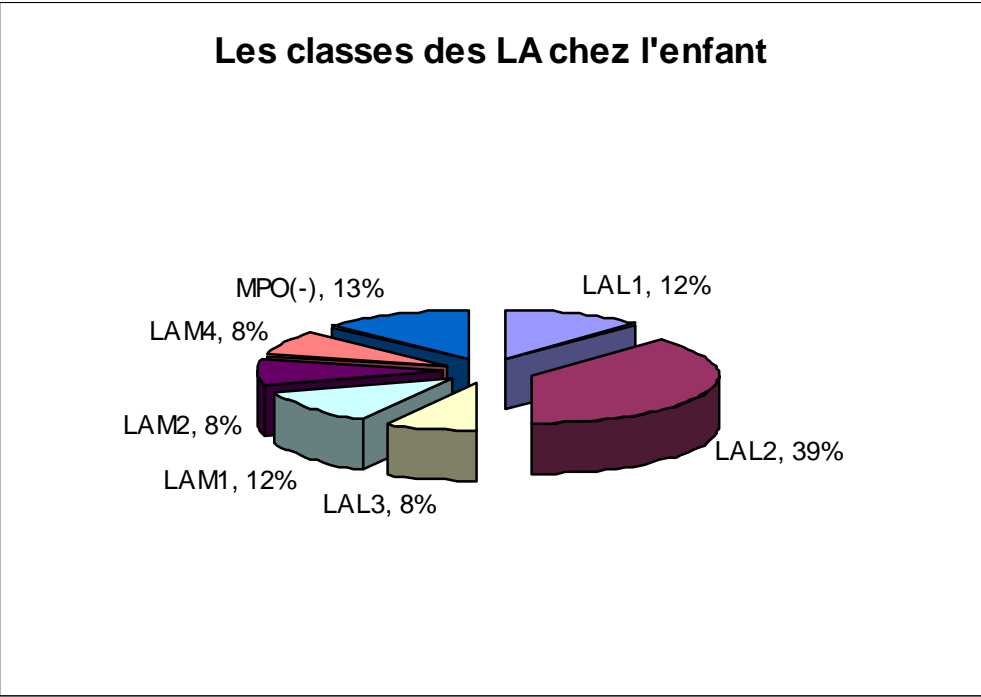


Figure 27: les classes des LA chez l'enfant

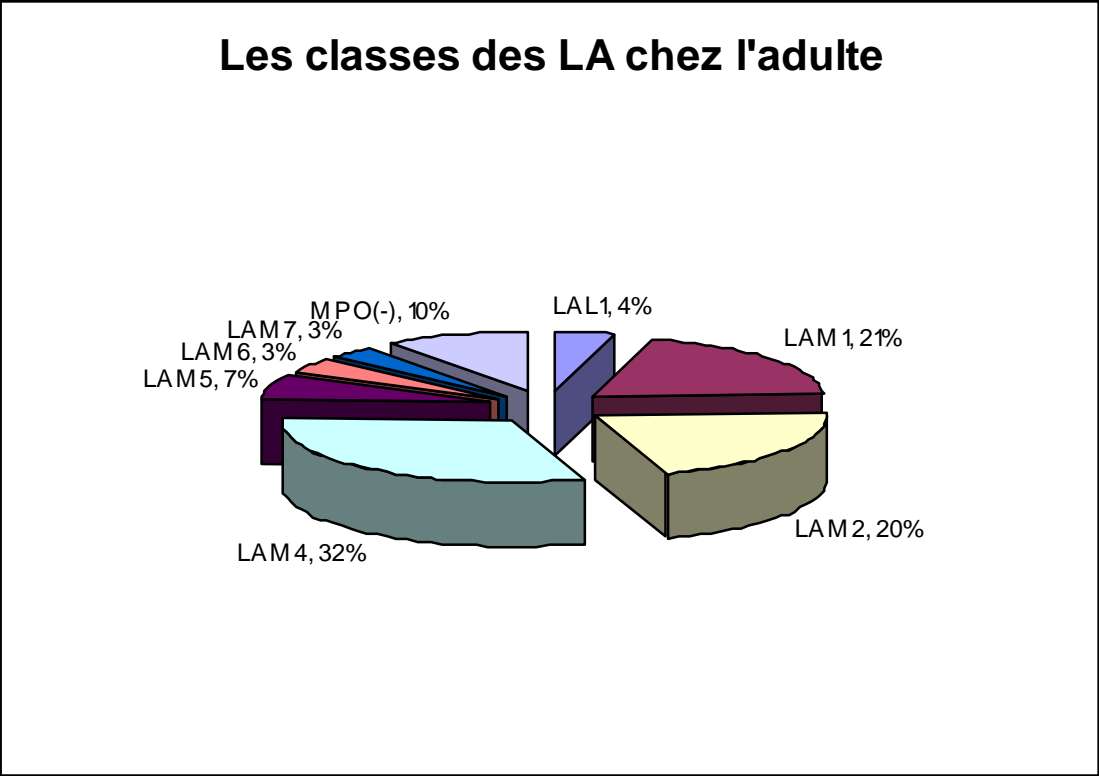


Figure28:les classes de LA chez l'adulte

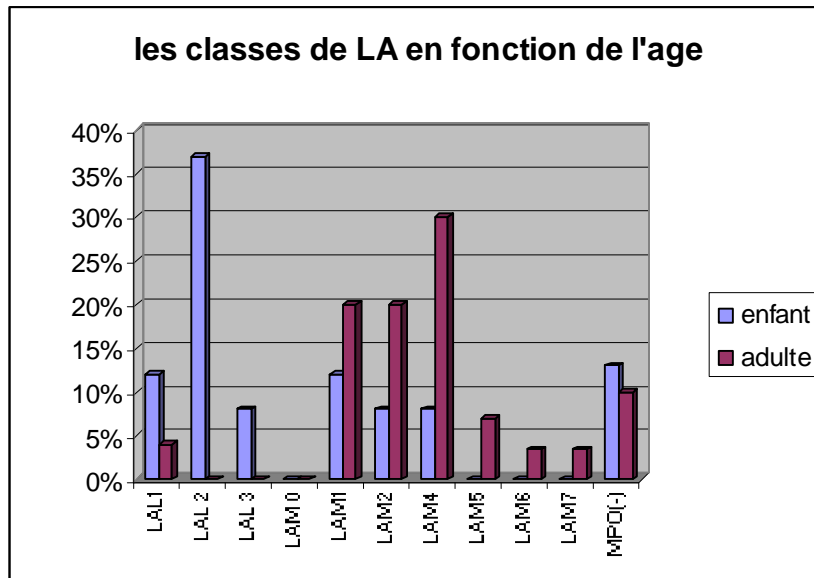


Figure29:les classes de LA en fonction de l'âge

Tableau 4:répartition des différentes classes de LA en fonction du sexe

	effectif ♀	effectif ♂	pourcentage ♀	pourcentage ♂
LAL	6	9	28%	30%
LAM	15	17	68%	54%
MPO(-)	1	5	4%	16%

d) Immunophénotypage :

Uniquement 6 patients soit 11% de nos patients avaient bénéficié d'un immunophénotypage.

Les résultats sont les suivant :

-LAL1:LAL T corticale, CD79a.

-LAL2 : LAL T, CD3, TCR.

-LAL2 : EGIL BII,ctoTdT,CD79,CD24.

-LAM1 : MPO,CD117,CD33,CD13,CD112.

-LAM1: MPO,CD117,CD33.

-LAM4 : CD13, CD3, CD14, MPO.

e) Cytogénétique :

Uniquement 3 patients soit 6 % avaient bénéficié d'une étude cytogénétique.

Les résultats sont les suivants :

-1 patient présentait une étude cytogénétique sans anomalies.

-2 patients présentaient une t(9,22) il s'agit des 2 patients qui avaient une LA secondaire à une LMC.

D. Bilan d'extension :

1. La radiographie thoracique :

- Toutes les radiographies réalisées ont été normales.

2. L'échographie abdominale :

- Elle a été demandée chez tous les patients suspects d'avoir une L.A, afin de rechercher des ADP profondes, un épanchement intra-abdominal, et permet aussi d'objectiver une SMG ou HMG suspectées à l'examen clinique.

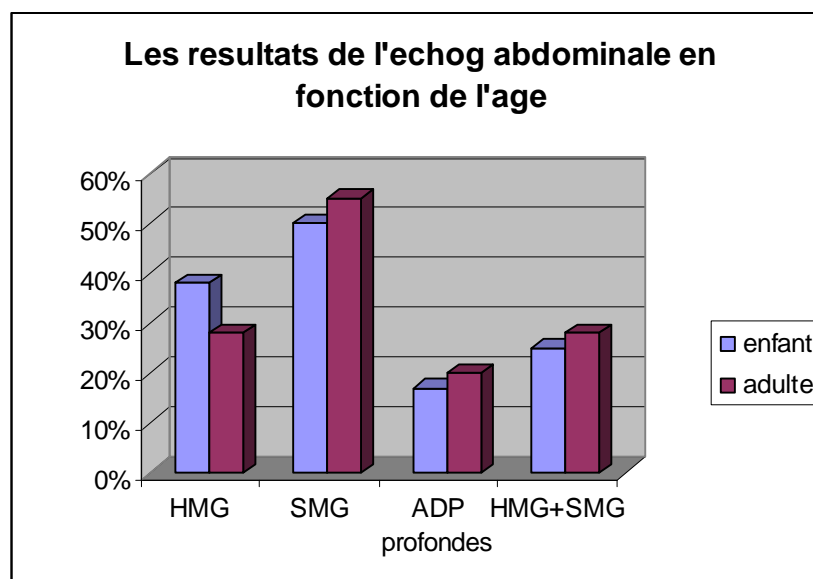


Figure30:les résultats de l'échographie abdominale

3. Le bilan d'hémostase et bilan biochimique :

- Le bilan d'hémostase avait été demandé devant tout syndrome hémorragique quelque soit son abondance.

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, du facteur V et du facteur VIII et par des signes de fibrinolyse : élévation de des PDF et des D dimères.

- 2 enfant et 4 adultes présentaient une CIVD au moment du diagnostic soit respectivement 8% et 13% des adultes et des enfants soit 11% des cas.
- Elle a été fatale pour la moitié d'entre eux.

- Le bilan biochimique avait été réalisé à la recherche de toute anomalie métabolique qui doit être corrigée avant le début du traitement. Il comporte :

- l'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- une hypo- ou une hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale.
- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.
- 6 enfants et 10 adultes présentaient une insuffisance rénale au moment du diagnostic soit respectivement 28% et 34% des adultes et des enfants soit 30% des cas.
- 4 enfants et 4 adultes présentaient une hypocalcémie au moment du diagnostic soit respectivement 16% et 12% des adultes et des enfants soit 26% des cas.
- 4 enfant et 4 adultes présentaient une hyperkaliémie au moment du diagnostic soit respectivement 16% et 12% des adultes et des enfants soit 26% des cas.

- 3 enfant et 5 adultes présentaient une hyperphosphorémie au moment du diagnostic soit respectivement 11% et 17% des adultes et des enfants soit 26% des cas.

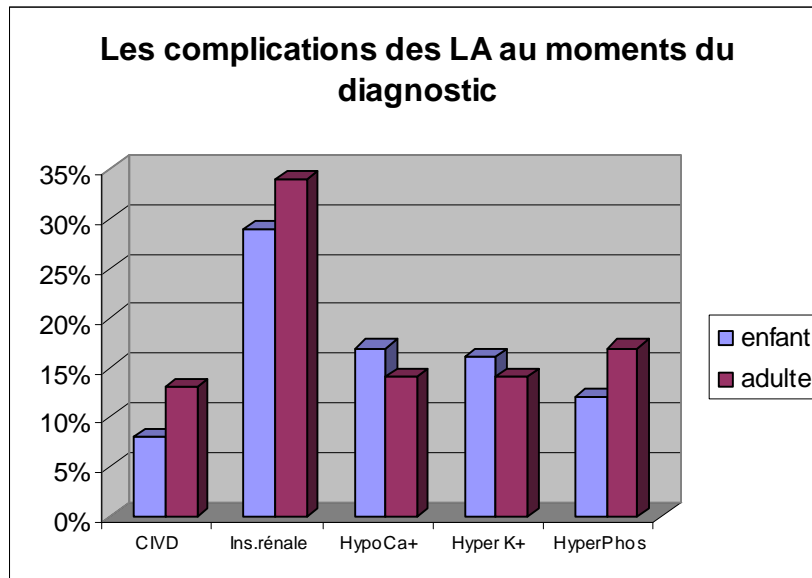


Figure 31:les complications des LA au moment du diagnostic

4. La ponction lombaire :

-Avait été Réalisée seulement dans 1 cas (soit 1,8%) dont le résultat avait été :

LCR normal.

E. Facteurs pronostiques :

1. Les facteurs pronostiques des LAL :

Les facteurs pronostiques des LAL sont représentés par le tableau suivant :

Tableau 6:les facteurs pronostiques de nos cas de LAL

Facteurs pronostiques	Nombre	Pourcentage
Sexe masculin	9	29%
Age > 10	6	25%
Age < 1an	2	8%
GB > 50000/mm	9	60%
ADP périphériques	10	66%
SMG	5	34%
HMG	5	34%
Atteinte testiculaire	1	11%
Signes neurologiques	1	6%
Médiastin élargie	0	0%

2. Les facteurs pronostiques des LAM :

Les facteurs pronostiques des LAM sont représentés par le tableau suivant :

Tableau 7:les facteurs pronostiques de nos cas de LAM

Facteurs pronostiques	effectif	Pourcentage
Nourrisson	0	0%
> 14 ans	1	3%
>60 ans	6	18%
GB> 30 000/mm ³	9	28%
LAM secondaire	4	12%
SMG	19	59%
HMG	9	28%
ADP périphériques	14	43%

DISCUSSION

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

A. Epidémiologie :

a) Fréquence :

1. Fréquence de la L.A par rapport aux autres hémopathies malignes :

Bien qu'elle soit une pathologie peu fréquente (4-5 cas /100 000ha/an en France) [35]

La leucémie aigue a représentée 33% des pathologies malignes diagnostiquées dans notre laboratoire.

2. Fréquence des LAL et des LAM

La répartition des LAL et LAM dans notre étude était dans la fourche des données de la littérature : 28% (n =15) versus 61% (n =32) respectivement

Les LAM étaient plus fréquentes que les LAL .

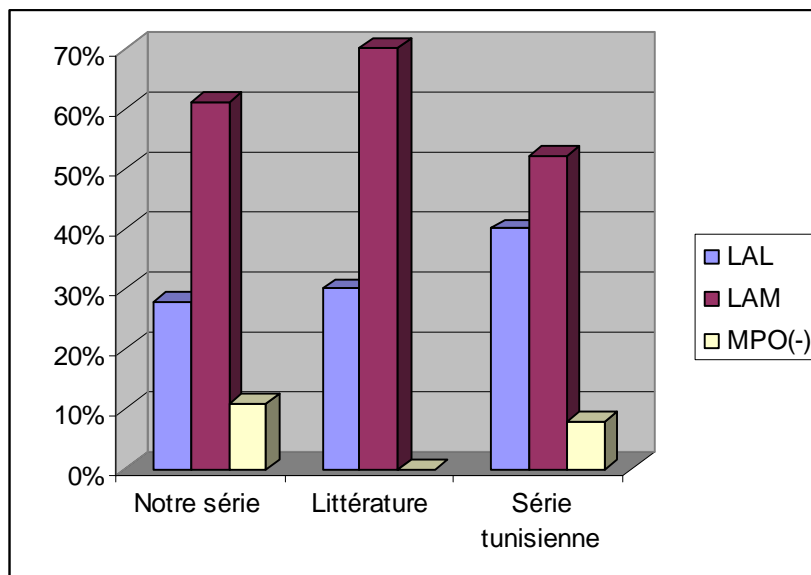


Figure 7: comparaison de la fréquence des LAL/LAM

La répartition des cas selon le type de LA (LAL ou LAM), dans notre série était semblable à celle de la série tunisienne (p = 0,11) .

b) Répartition annuelle :

Nous avons constaté une légère augmentation de la fréquence des LA en 2010 (n = 29) par rapport à 2009 (n = 24) soit 5 cas.

Statistiquement non significative ($p=0,33$).

c) Répartition géographique

60% (n = 32) de nos cas étaient d'origine urbaine et 45% (n = 21) étaient originaires de la région de FES.

Il existe une différence statistiquement significative ($p=0,03$).

Ceci serait dû à :

- Population de Fès et régions : il y a plus de population d'origine urbaine que ceux d'origine rurale.
- Non consultation de certains malades ruraux : à cause de l'éloignement des structures de santé, moins de moyens...

d) Répartition selon l'âge

La littérature médicale rapporte que les LA de l'enfant, bien que rares en soit, représentent la première cause de cancer pédiatrique (30 %) et surviennent surtout avant 9 ans. En Europe et aux Etats-unis, les LAL représentent 75 à 80 % de leucémies et environ 20 % des cancers de l'enfant de moins de 15 ans [59]. En effet, les LAL touchent de préférence les âges extrêmes, avec une distribution bimodale de l'incidence et de la mortalité (< 15 ans et > 80 ans).

Chez l'adulte, elles sont au contraire quatre fois plus rares que les LAM (environ 5 % des leucémies) [19].

Dans notre série, 28 % des cas de LA s'observent à un âge de moins de 10 ans, dont 72% des cas étaient de type lymphoblastique.

Cependant, notre série comportait seulement 1 seul cas confirmé de LAL chez l'adulte il s'agissait d'un patient âgé de 76 ans et nous pensons que cette fréquence pourrait être sous-estimée et que la pathologie serait sous diagnostiquée à cette tranche d'âge. En revanche, nos résultats corroborent avec ce qui est rapporté dans les différentes séries concernant la fréquence des LAM chez l'adulte, chose que nous détaillerons plus tard.

- Nous savons que l'âge est un facteur pronostique important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à un an ou supérieur à 10 ans [20]
- Dans notre série, 46% des enfants avaient un âge de mauvais pronostic (8 % âgés de moins de 1 an et 38% âgés de plus de 10 ans).
- Les enfants les plus touchés ont un âge entre 1 an et 10 ans (54% des enfants) avec un pic de fréquence à l'âge de 7 ans. Ceci est identique à la littérature qui a précisé que la L.A (surtout LAL) touche plus souvent les enfants de moins de 10ans [19] [20].
- Dans les LAM l'âge > 60 ans est de mauvais pronostic. Dans notre série 38% adultes étaient âgés de plus 60 ans. [26]

e) Répartition selon le sexe :

- Le sexe est un facteur pronostique connu où le sexe est associé à une mauvaise évolution surtout chez l'enfant. [23]
- Dans notre série, il ya une prédominance masculine avec un sexe ratio tout âge confondu à 1,2 qui est comparable à celui de l'étude tunisienne.
- le sexe ratio des enfants de notre série est de 2,4 ce chiffre existe dans la fourche précisée dans la littérature consultée et qui varie de 1,5 à 3. [94] [95]

Nous avons réalisé une comparaison du sexe ratio avec une étude similaire à la notre réalisée entre 1998 et 2002 à l'hôpital Farhat-Hached de Sousse en Tunisie et qui portait sur 193 cas. [96]. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant

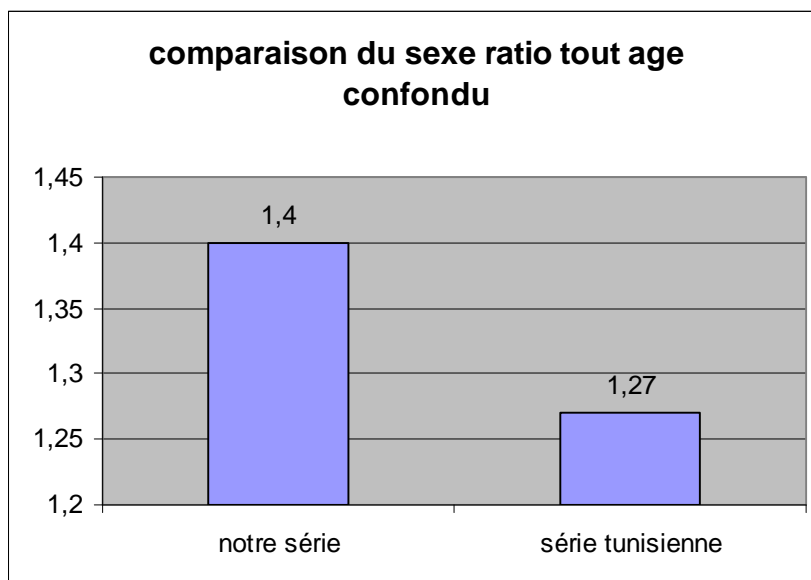


Figure 8: comparaison du sexe ratio tout âge confondu.

La répartition des cas en fonction de leurs sexes était comparable à celle de la série tunisienne ($p=0,74$)

Nous avons réalisé une comparaison du sexe ratio des enfants de notre étude avec une étude réalisée dans le service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur 13 cas de leucémie aigue enregistrés entre janvier 2006 et juin 2008 [94] et avec une étude réalisée sur 68 cas colligés sur 17 années à Kinshasa et publiée en 1993 [95]. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

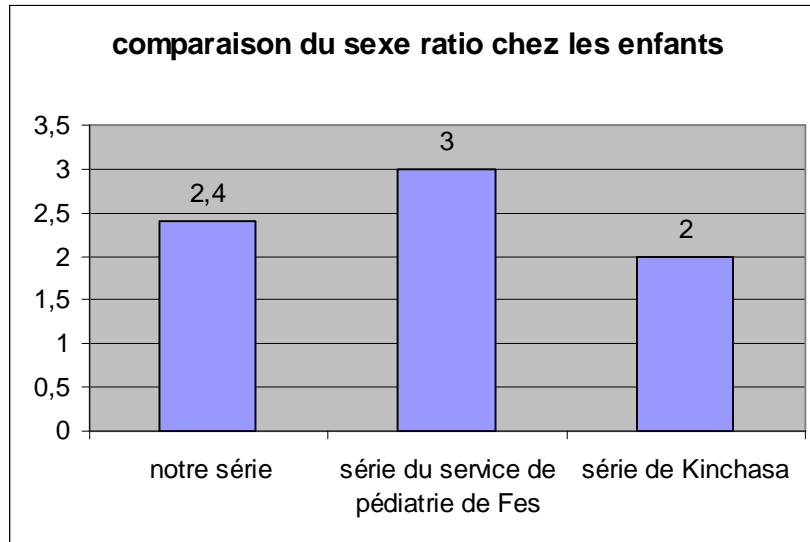


Figure 9: comparaison du sexe ratio chez les enfants atteints de LA

La répartition des cas selon le sexe était comparable à la série du service de pédiatrie de Fès ($p = 0,50$) et à la série de Kinshasa ($p = 0,77$)

f) Les antécédents :

- Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) se transforment en l'absence de traitement en leucémies aiguës myéloïdes ou plus rarement lymphoïdes. [49]. C'est l'évolution naturelle de la maladie, après un délai variable de 3 à 5 ans ; 2 de nos patients étaient connus porteurs d'une LMC qui a accutisé en dehors de traitement.
- La leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) se transforme dans 30% de cas en LA [49] ce qui a été le cas pour 2 de nos patients.
- 2 patients avaient reçus une chimiothérapie antérieure pour des tumeurs solides: deux familles de produits sont incriminées, les alkylants et les inhibiteurs de la topo isomérase II.
- Les études réalisées chez les agriculteurs montrent une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës. Néanmoins, aucun lien direct n'a pu être

montré avec une exposition éventuelle aux pesticides et l'augmentation de la mortalité par leucémie aiguë. [14]. Dans notre série 3 patients avaient une notion d'exposition directe aux pesticides soit 6% des cas ceci pourrait renforcer cette constatation.

- Selon la littérature le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) est directement lié à l'infection par le VIH et il est présent parmi ce qu'on a appelé « cancers classant SIDA » avec, la maladie de Kaposi et le cancer du col utérin. [97] [98].

Dans notre série un enfant était VIH positif il s'agissait d'une LAL 3 actuellement classée parmi les LMNH.

g) Délai de consultation:

Le délai moyen de consultation chez les enfants était de 1mois (+/- 17 jours) alors qu'il était de 2,3 mois (+/- 1,8 mois) chez les adultes ceci devrait être due à la rapidité d'installation des signes cliniques chez l'enfant par rapport à l'adulte.

B. Etude clinique :

a) Syndrome d'insuffisance médullaire :

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

1. Syndrome anémique

C'est un syndrome subjectif plus ou moins apprécié selon les cas. Il est fait d'une asthénie, une dyspnée et d'une pâleur cutanéomuqueuse trouvée dans 92% des cas de notre série, d'intensité variable en fonction de la précocité de la consultation et de l'importance de l'hémorragie qui peut s'y associer.

L'anémie a été isolée chez un seul patient (soit 2% des cas) et associée à d'autres syndrome notamment infectieux ou hémorragique chez 52 patients (soit 98%).

2. Syndrome hémorragique :

- Le syndrome hémorragique peut être fait d'hémorragies cutanées muqueuses ou viscérales révélant parfois la LAM. [23].
- Il a été retrouvé chez 50% des malades de notre série. Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées. Mais dans notre série, l'hémorragie n'a jamais été le seul motif de consultation, elle a toujours été associée à l'un ou les deux signes d'insuffisance médullaire (Fièvre, pâleur).

3. Syndrome infectieux :

- La fièvre révèle un syndrome infectieux, et peut être d'intensité variable.

Cette fièvre nécessite, avant tout traitement, la pratique d'examens biologiques et bactériologiques afin de dépister son origine, le germe responsable, et d'instaurer les antibiotiques efficaces. En l'absence de foyer infectieux précis, la fièvre est rapportée à la maladie elle-même [24].

Dans notre série, la fièvre a été présente chez 70% des cas dont elle a constitué le motif de consultation.

-L'association des trois syndromes à la fois a été constatée dans 22 cas soit 41% des cas.

b) Syndrome tumoral :

- Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans la LAL

(quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique. [26].

- Dans notre série il a été présent dans 32 cas soit 78% des cas et nous étions surpris de le constater dans les LAM aussi bien que dans LAL.

Tableau 5 : les différents aspects du syndrome tumoral en fonction des classes de leucémie aigue

	nombre de cas ayant ADP	nombre de cas ayant SMG	nombre des cas ayant HMG	Nombre de cas ayant H. gingivale
LAL	10	5	5	2
LAM	14	19	9	5
MPO(-)	6	4	3	2

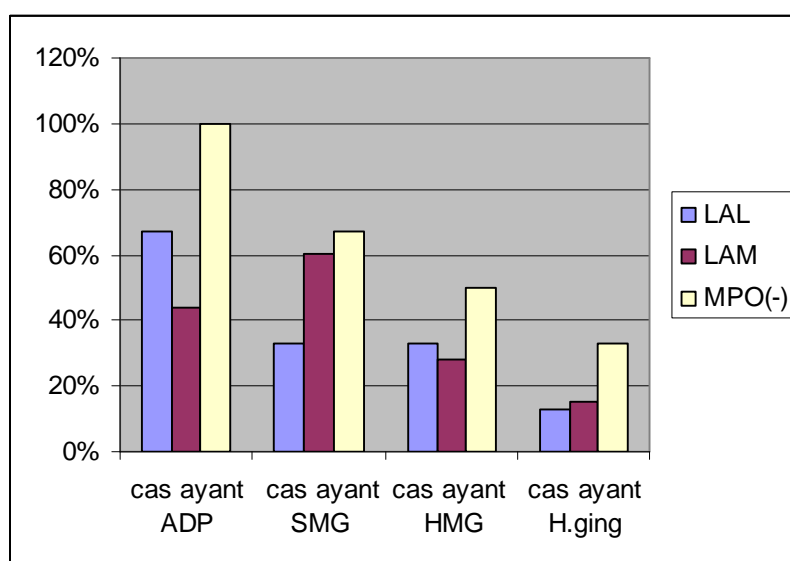


Figure 10: la présentation du syndrome tumoral dans chaque type de LA en pourcentage

-Ce syndrome a été présent majoritairement dans notre série sous forme d'adénopathies périphériques), beaucoup plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte (75% des enfants de notre étude présentaient des adénopathies périphériques contre 40 % des adultes seulement).

Les chaînes cervicales sont les plus touchées suivies par des adénopathies axillaires et inguinales.

- les adénopathies profondes ont été mises en évidence par échographie chez 10 cas soit 19% des cas.

-La splénomégalie est venue au deuxième rang du syndrome tumoral (34% des cas). Elle a été rencontrée dans 43% des cas, aussi fréquente chez l'adulte que chez l'enfant.

-En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celui de la rate, l'hépatomégalie est rencontrée dans 50% des cas. [29].

Dans notre série, elle a été retrouvée uniquement dans 24% des cas avec une fréquence comparable entre enfants et adultes ce qui est au dessous des données de la littérature. Nous pensons que cette comparaison n'est pas significative et ceci est dû au faible effectif de notre étude.

- L'hypertrophie rénale est due à une infiltration blastique corticale au cours des LAL[44].

Dans notre série elle a été retrouvée chez 3 enfants soit 6% des cas. Il s'agissait d'une leucémie néonatale dans un cas classée LAL3 et de LAL1 dans les deux autres cas.

-L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aiguës il est de 40 % pour les leucémies myéloïdes (rencontrée surtout dans les variétés monoblastiques) et de 20 % seulement pour les leucémies lymphoïdes [43]. Dans notre série elle a été présente chez 9 patients dont 4 étaient porteurs d'une LAM4.

-Dans notre série, la comparaison de la fréquence des adénopathies périphériques, de la splénomégalie, et de l'hypertrophie gingivale entre les deux types de LA, n'a pas montré de différences statistiquement significatives ($p > 0,05$).

- L'infiltration testiculaire doit être cherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de L.A surtout LAM. L'atteinte testiculaire initiale est rare, elle est le plus souvent une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de L.A même après le début du traitement et même après une rémission complète car cette hypertrophie peut être révélatrice d'une rechute de L.A. [20].

Dans notre série, l'hypertrophie testiculaire avait été retrouvée chez 1 seul cas parmi les 31 patients de sexe masculin de la série étudiée (soit 3% des cas), il s'agissait d'un adulte jeune porteur d'une LAM5 qui présentait une hypertrophie testiculaire comme atteinte initiale et non pas comme rechute.

- L'atteinte osseuse peut se manifester par des douleurs osseuses spontanées [38], de siège extrêmement variable, dans notre série elle a été rencontrée chez 4 enfants et 1 adulte siégeant en juxta-articulaire ce qui prêtait initialement à confusion avec le rhumatisme articulaire aigu (RAA) surtout que deux des ces enfants étaient suivis pour RAA sous traitement.

- Les localisations cutanées spécifiques sont en relation avec l'infiltration du derme par les cellules leucémiques [39]. Dans notre série elle a été retrouvée chez un seul cas (soit 2 %) sous forme d'érythème noueux au niveau des jambes.

L'atteinte cutanée peut être la manifestation initiale des L.A ceci indique un examen hématologique afin d'éliminer ou de confirmer la présence de L.A, en même temps que la biopsie cutanée et ne pas banaliser toutes les atteintes cutanées en donnant un traitement local symptomatique [40]. Ces lésions cutanées d'origine leucémiques disparaissent rapidement après les premières cures de chimiothérapie [77].

- L'atteinte neuroméningée est le plus souvent asymptomatique et fréquente dans les formes myéloïdes (surtout M4 et M5) et dans les formes hyperleucocytaires. [26].

Dans notre série 1 enfant s'était présenté pour une raideur méningée fébrile soit 1,8% des cas mais chez qui le LCR était tout à fait normal. Il s'agissait plutôt d'une raideur rachidienne le diagnostic a été porté par l'IRM qui a montrée une atteinte rachidienne diffuse avec tassement vertébral sans atteinte discale faisant évoquer une hémopathie.

Nous avons réalisé une comparaison du Sd tumoral que présente nos patients présentant une LAM avec une autre étude tunisienne réalisée toujours à l'hôpital Farhat-Hached de Sousse entre 1998 et 2008 sur 281 cas de leucémie aigue myéloïdes[99]. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

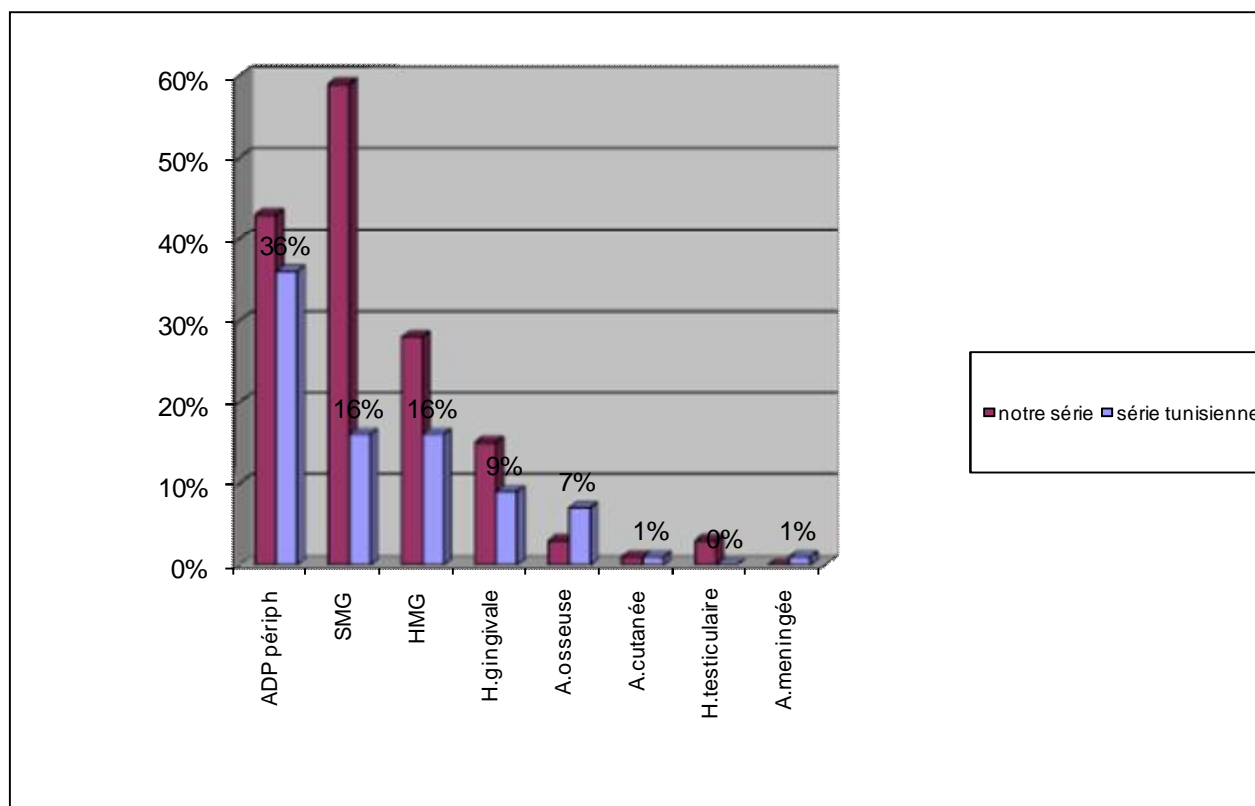


Figure 4 : Comparaison du Sd tumoral

Tableau 2 : comparaison du Sd tumoral

	Notre série	Série tunisienne
ADP	14	101
SMG	19	45
HMG	9	45
H.gingivale	5	25
A.osseuse	1	19
A.testiculaire	1	0
A.meningée	0	5
effectif étudié	32	281

Nos données sont comparables à celles rapportée dans la littérature (adénopathies ($p=0,38$), hépatomégalie ($p=0,08$), hypertrophie gingivale ($p=0,17$), atteinte osseuse ($p=0,37$), Atteinte testiculaire ($p=0,10$) Atteinte méningée ($p=0,58$)) mis à part en ce qui concerne la splénomégalie ($p<0,001$). Le faible effectif de notre série de LAM soit 32 cas ne nous permet pas d'en tirer une conclusion.

C. Etude biologique :

On fait appel à l'étude biologique afin de confirmer ou infirmer le diagnostic de L.A sur la symptomatologie clinique.

1. L'hémogramme :

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

- Dans notre série, tous nos malades étaient anémiques et 96% parmi eux avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, dont 36% ont eu une anémie très profonde (inférieur à 5g/dl).

- Tous nos patients ont présenté une anémie arégénérative. Elle était normochrome normocytaire dans 83% des cas. On a constaté que les patients qui présentaient une anémie hypochrome microcytaire (17%) avaient un délai de consultation dépassant les deux mois.

-la leucocytose constitue un facteur pronostique majeur. Le pronostic est plus favorable quand la leucocytose est inférieure à $100\,000/\text{mm}^3$ [18, 25]. Dans notre série, les LA se présentaient fréquemment sous une forme hyper leucocytaire (75% des cas). Le chiffre de globules blancs a été supérieur à $100\,000/\text{mm}^3$ dans 17 % des cas avec une leucopénie uniquement dans 19 % des cas.

-L' intensité de la thrombopénie et le risque hémorragique : on notait une thrombopénie sévère avec un risque d'hémorragie cérébrale dans 49% des cas. Les leucémies aiguës peuvent être compliquées par une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) aboutissant à une aggravation de la thrombopénie. En effet, les cellules blastiques sont riches en substances thromboplastiniques qui activent la voie extrinsèque de la coagulation, ce qui explique la fréquence des CIVD dans les leucémies avec une activité pro coagulante plus importante des myéloblastes notamment au cours des leucémies aiguës promyélocytaires [72]. Le diagnostic de CIVD repose habituellement sur la surveillance de paramètres simples en hémostase [73] .Il y avait 6 cas de CIVD dans notre série 3 parmi eux en sont décédés.

- Le signe le plus important pour établir le diagnostic de L.A sur l'hémogramme est la présence de cellules blastiques dans le sang périphérique.

L'absence des cellules blastiques ne veut pas dire absence de L.A, mais plutôt absence d'envahissement sanguin par les blastes [19].

Dans notre série les blastes ont été présents dans le sang de 38 cas (soit 72%). Parmi ces derniers, le taux de cellules leucémiques a été supérieur à 20.000/mm³ dans la majorité des cas.

Nous avons réalisé une comparaison de nos résultats avec l'étude de l'hôpital Farhat-Hached de Sousse en Tunisie [99]. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

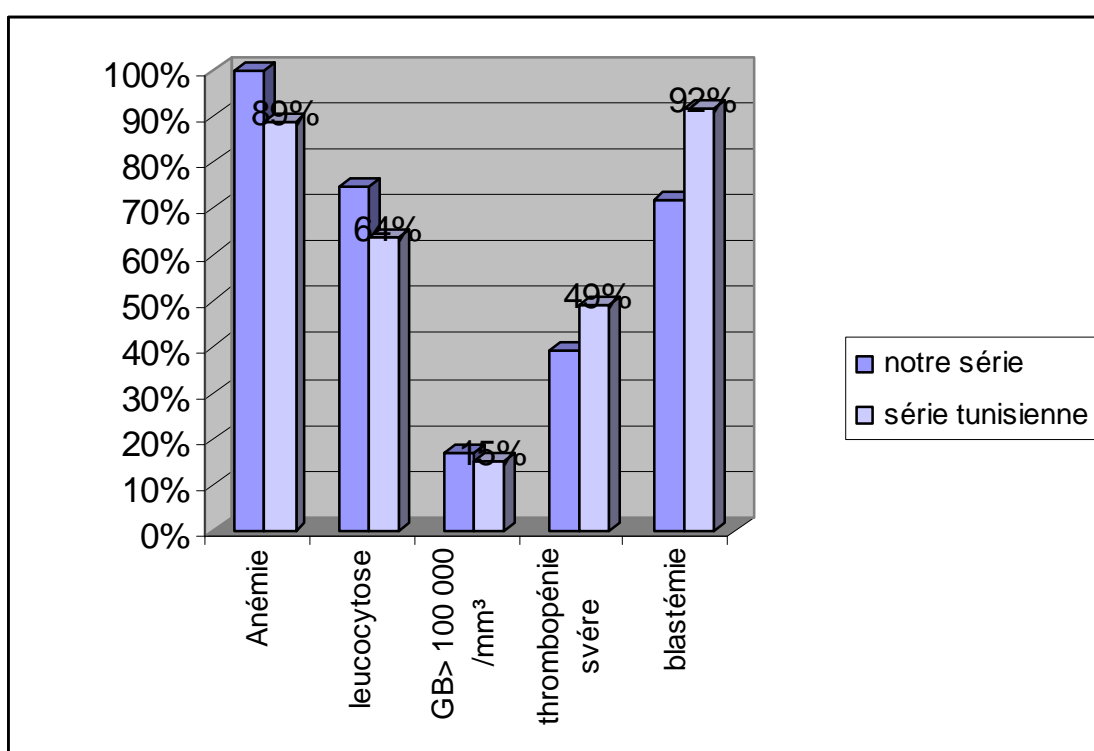


Figure 11: comparaison des résultats des examens biologiques

- les résultats biologiques de notre série étaient comparables avec ceux de la série tunisienne mis à part le taux de patients qui présentent des blastes circulants ceci devrait être due au faible effectif de notre étude.

2. Le myélogramme :

Depuis une vingtaine d'années, la classification des LA fait appel aux recommandations du groupe FAB. L'intérêt longtemps porté à cette classification est tenu de sa relative simplicité basée sur une description morphologique simplifiée, après coloration des frottis de sang et de moelle par le May-Grünwald-Giemsa complétée par des examens cytochimiques [5] accessible à tous les laboratoires et tenant compte des anomalies cytologiques du sang et de la moelle. Cette approche reste toujours la base du diagnostic des LA en application clinique malgré ses limites [64].

En effet, dans notre étude, des difficultés de classement se sont posées en cas de frottis pauvres ou mal étalés. D'ou la nécessité de caractériser la population blastique par d'autres marqueurs immunologiques et cytogénétiques pour affirmer ou même modifier le diagnostic et aussi mieux cibler les indications thérapeutiques initiées [53, 54].

C'est la confrontation de l'examen des frottis sanguins et l'étude des molécules membranaires de surface qui permettra un diagnostic dans les cas difficiles [70]. La cytométrie en flux est la technique de choix pour la réalisation de l'immunophénotypage des leucémies aiguës. Le but de l'immunophénotypage est de repérer les cellules anormales, de déterminer leur lignée d'origine, d'analyser leur degré d'hétérogénéité et d'en déterminer les caractéristiques phénotypiques.

En effet, en présence de blastes sans signes morphologiques de différenciation myéloïde, l'immunophénotypage est le seul moyen permettant d'affirmer leur caractère myéloïde [71]. De même, la biologie moléculaire a fait aujourd'hui son entrée dans l'évaluation des LA, notamment pour la mise en évidence des translocations cryptiques et l'analyse des échecs du caryotype et surtout son intérêt majeur pour l'évaluation de la maladie résiduelle [56]. Toutefois,

il faut noter que ces nouvelles techniques sont longues à mettre en œuvre et nécessitent une certaine pratique, ce qui les réserve à des laboratoires spécialisés et devant l'urgence de la maladie, l'examen cytologique du sang et de la moelle reste un moyen rapide qui permet dans l'heure qui suit le prélèvement, le diagnostic de la majorité des LA.

Les deux variétés L1 et L2 des LAL ne sont pas réellement distinctes par une catégorie particulière de cellules blastiques, mais plutôt par des proportions différentes d'éléments cellulaires qu'elles peuvent avoir en commun [5]. La valeur pronostique des formes L2 par rapport aux formes L1 n'a jamais pu être mise en évidence [67]. La sous classification FAB L1/L2 n'a plus aucun intérêt depuis qu'existent des sous-classifications immunologiques et moléculaires.

Quatorze pour cent des LAL étaient de type L3. Cette forme, distinguée par un critère cytoplasmique très particulier des cellules de Burkitt, doit être considéré à part des LAL classiques. Le type L3 est peu fréquent de part le monde, tant chez l'adulte (9,7 %) que chez l'enfant (4,6 %) [29]. Actuellement, ces formes sont classées selon l'OMS 2008 parmi les tumeurs à cellules B matures. [66].

Les caractères cytologiques des LAM ont une valeur pronostique discutée.

Des études ont montré que le taux de rémission complète a été plus élevé dans les catégories M1, M2 et M3 que dans les formes M4, M5 et M6, mais ces constatations n'ont pas été partagées par d'autres auteurs [84].

Nous avons réalisé une comparaison des différentes classes de LA avec ceux de la série tunisienne [100]. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

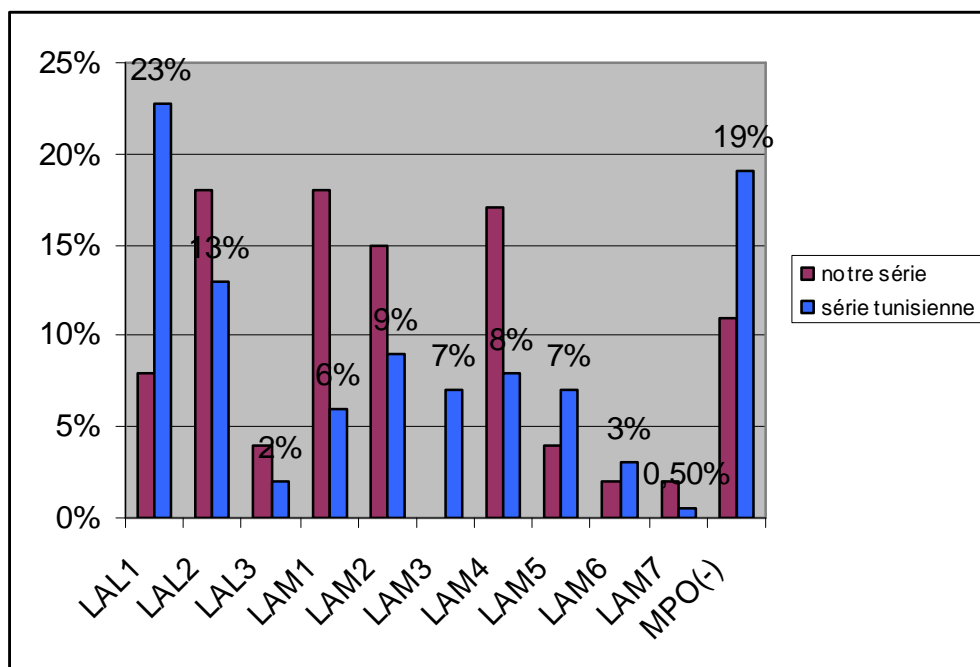


Figure 12: comparaison des classes de leucémie aigue tout âge confondu

Tableau 6: comparaison des classes de leucémie aigue tout âge confondu

	notre série	série tunisienne
LAL1	4	44
LAL2	9	25
LAL3	2	4
LAM1	9	12
LAM2	8	17
LAM3	0	15
LAM4	11	16
LAM5	2	15
LAM6	1	7
LAM7	1	1
MPO(-)	6	32

-Les résultats de notre étude étaient comparables à ceux de la série tunisienne en ce qui concerne les LAL2 ($p=0,49$) , LAL3 ($p=0,50$) ,LAM5 ($p=0,23$) ,LAM6 ($p=0,44$)

LAM7 ($p=0,39$) .

-Cependant il ya eu des différences statistiquement significatives pour les autres types de LA

(LAL1 ($p=0,01$) , LAM1 ($p=0,02$) ,LAM3 ($p=0,02$) ,LAM4 ($p=0,01$)) que nous expliquons par les faible effectif de notre étude.

Nous avons réalisé une comparaison des différents sous types de LAM avec ceux d'une étude récente réalisée sur 561 cas de LAM au CHU de casa sur une période de 6 ans allant de 2003 à 2009 et avec les cas de LAM de la série tunisienne. Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

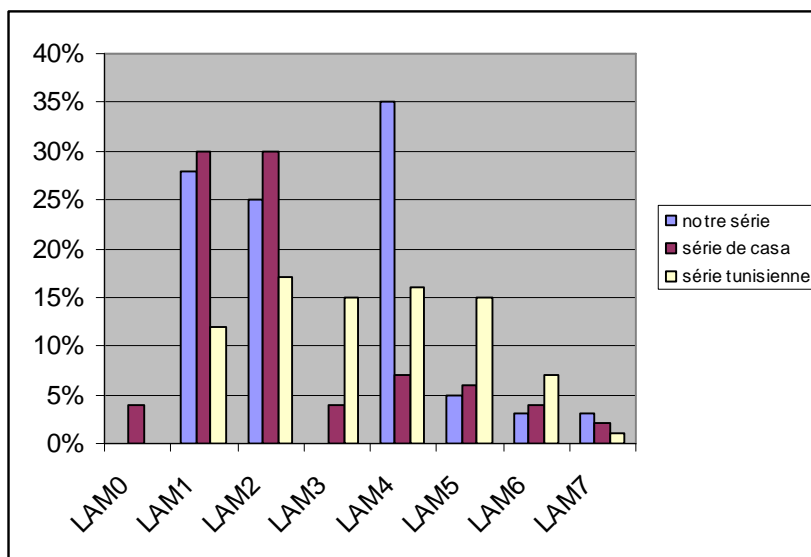


Figure 13:comparaison des différents sous types des LAM

-Nos résultats étaient dans la fourche des données de la littérature pour les LAM1, LAM2, LAM5, LAM6 et LAM7.

-Dans notre série et dans la série tunisienne il n'y avait aucun cas de LAM0 confirmé par manque de données immunophénotypique ceci va sans aucun doute biaiser notre comparaison avec la série de Casablanca qui a été basée sur la cytogénétique.

-Notre série ne comportait aucun cas de LAM3 et présentait un taux élevé de LAM4 ; vu le faible effectif des LAM étudiés soit 32 cas on ne peut en tirer de conclusion.

-Nous avons réalisé une étude comparative du type de LA entre les deux sexes dans notre série : on a constaté que la différence n'est pas significative (Le test exact de Fisher non significatif). Les résultats sont représentés par le diagramme suivant :

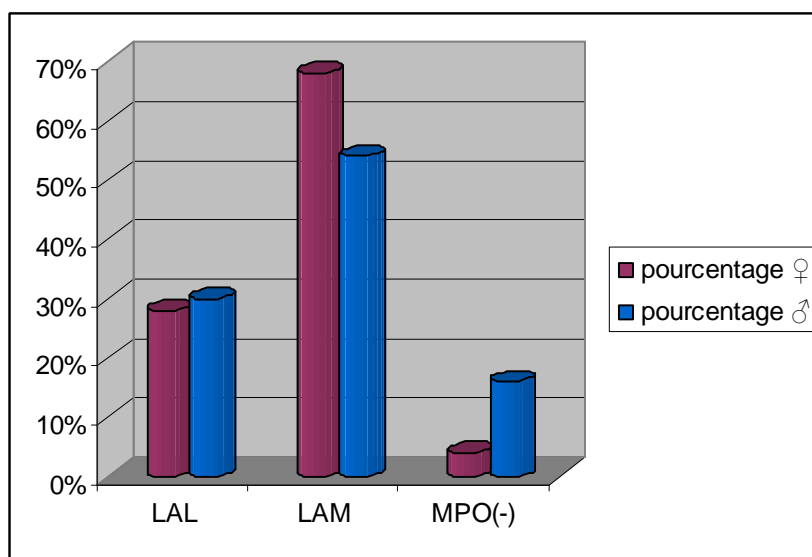


Figure 14: comparaison du type de LA entre les deux sexes dans notre série

D. Bilan d'extension :

1. Bilan radiologique :

La radio du thorax ainsi que l'échographie ont été demandés de façon systématique devant toute suspicion de LA permettant d'objectiver le degré d'éventuelle infiltration des organes hématopoïétiques et extra-hématopoïétiques.

On a réalisé une comparaison entre le nombre de splénomégalie et d'hépatomégalie objectivée cliniquement et échographiquement les résultats sont représentés sur le tableau suivant :

	examen clinique	échographie	infra clinique
SMG	28	23	5
HMG	13	15	2

L'échographie a un apport considérable dans la détection des organomégalies de faible volume.

2. Bilan biologique :

le tiers (33%) des patient de notre série présentaient une insuffisance rénale, le quart (25%) parmi eux présentait respectivement une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une hyperphosphorémie, d'où la nécessité de chercher ces troubles et de les prendre en charge avant d'entamer la chimiothérapie [84] [85].

CONCLUSION

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

- Au Laboratoire d'hématologie du CHU Fès, l'étude rétrospective de 53 cas de L.A enregistrés de janvier 2009 à Décembre 2010 a montré :
 - o Que cette maladie représente 33% des hémopathies malignes diagnostiquées au laboratoire d'hématologie au -CHU de Fès-.
 - o Qu'elle touche aussi bien l'adulte que l'enfant (55% et 45% respectivement.)
 - o Que les LAM sont plus fréquentes que les LAL (61% pour 28%).
 - o Que l'enfant présente plus de LAL (69%) alors que l'adulte présente plus de LAM (86%)
 - o Que le délai de consultation est de 1mois chez l'enfant et 2,4 mois chez l'adulte dans la moyenne des cas.
 - o Que les enfants les plus touchés ont un âge entre 1 an et 10 ans (54% des enfants) avec un pic de fréquence à l'âge de 7 ans.
 - o Que les adultes les plus touchés ont un âge entre 20 ans et 59 ans (55% des adultes) avec un pic de fréquence à l'âge de 35 ans.
 - o Que la prédominance masculine est nette pour les enfants. Plus de 7 enfants sur 10 sont des garçons (71%). La différence du sexe est non significative chez l'adulte (sexe ratio=0,9).
 - o Que le syndrome d'insuffisance médullaire était présent chez tous nos patients à des degrés variables avec l'association de ses trois signes chez 41% des patients.
 - o Que l'anémie et la thrombopénie ont été présents respectivement dans 100% et 99% des cas.
 - o Que les formes hyperleucocytaires sont fréquentes (soit 75% des cas).

- Que plus de deux malades sur 3 ont un syndrome tumoral (adénopathie 57 %, Splénomégalie 43%, Hépatomégalie 24%).
- Que notre série se distingue des autres séries consultées par la fréquence des LAM4 et l'inexistence de la LAM3, la fréquence des autres classes de LA étant dans la fourche des données de la littérature.

Ø Ce travail a permis de noter un certain nombre de points importants :

- La nécessité de développer l'unité de cytométrie en flux récemment disponible dans le laboratoire d'hématologie du CHU de Fès.
- La nécessité de développer les moyens d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire au laboratoire de génétique récemment installé au CHU de Fès.
- La nécessité de mettre au point un registre hospitalier des cancers qui est en cours de conception, en attendant un registre régional ou national. Cet outil permettrait de connaître avec précision la part qui revient à chaque pathologie, son évolution et ses variations au cours du temps.
- La nécessité d'implication de la société civile à travers les associations de bienfaiteurs.

Ø En plus des progrès des moyens diagnostiques et thérapeutiques, obtenir des résultats meilleurs dans notre contexte n'est pas un but facile à atteindre car plusieurs problèmes se posent :

- L'absence de mutuelle ou d'assurance maladie capable de prendre en charge les malades.
- Le bas niveau socio-économique de la population marocaine en général.

- L'éloignement des malades des centres de traitement. Ils sont dans l'obligation de se déplacer à Rabat ou à Casablanca pour la prise en charge thérapeutique.
- L'absence des centres régionaux de traitement d'hémopathies malignes aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte.

RESUME

RESUME

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de pathologies qui sont dues à la prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures. La principale conséquence de cette prolifération est l'installation d'un tableau d'insuffisance médullaire associant une neutropénie fébrile, un syndrome anémique et un syndrome hémorragique.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cas de leucémie aigue diagnostiqués au sein du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès.

Ce travail est une étude rétrospective de 53 cas de LA de tout âge confondu diagnostiqués au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 2 ans, allant de Janvier-2009 à Décembre-2010.

Le diagnostic a été établi après une analyse des données cliniques mentionnées sur les fiches d'envoi adressées avec les prélèvements au laboratoire, un examen morphologique des frottis sanguins des patients, ainsi qu'une étude du médullogramme coloré au May-Grunwald-Giemsa et à la myéloperoxydase. Cet examen a été complété au besoin par la coloration cytochimique des estérases .

Nous avons précisé, pour chaque malade, l'âge, le sexe, l'origine, les antécédents ainsi que les données cliniques et biologiques.

Nous nous sommes basés sur la classification FAB par manque de données immunophénotypique et cytogénétique.

Durant cette période, les LA ont représenté 33 % de l'ensemble des pathologies malignes diagnostiquées au laboratoire, dont 28% lymphoïdes, 61% myéloïdes, et 11% d'origine non précisée, tout âge confondu. 7 % des cas leucémies aiguës étaient secondaires et 93 % étaient de novo. 54 ,7% de nos patients étaient des adultes et 45,3 % étaient des enfants.

La plupart des cas diagnostiqués dans notre laboratoire proviennent des villes du centre dont 45% originaires de Fès. L'âge était compris entre 1 mois et 76 ans, l'âge moyen était de 28,4 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 1,4.

Les syndromes anémique, hémorragique et infectieux ont été notés respectivement dans 92%, 53%, 72% des cas. Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 91,7% des cas. Il y'a eu 7.5% d'atteinte osseuse, 1,9% d'atteinte testiculaire, 1,9 % d'atteinte cutanée et 1,9% d'atteinte méningée.

Les examens biologiques ont objectivé une hyperleucocytose supérieure à 50000/mm³ dans 34% des cas et une leucopénie dans 19% des cas. Le taux d'hémoglobine a été inférieur à 10g/dl dans 96% des cas. La présence de blastes circulants a été notée dans 71% des cas.

Le profil épidémiologique des LA était comparable à celui rapporté dans la littérature avec quelques différences avec la série de Casablanca; ceci devrait être due au faible effectif de notre étude.

Seulement 11% de nos patients avaient bénéficié d'un immunophénotypage et 6 % d'une étude cytogénétique, le manque de résultats nous a empêchés de nous baser sur la nouvelle classification OMS 2008 et nous étions contraints d'utiliser la classification Franco-Américano-britannique qui est purement cytologique.

L'installation récente d'une unité d'immunophénotypage au sein du laboratoire d'hématologie permettra une étude plus précise des cas de leucémie aigue, mais nous ne disposons toujours pas de moyens pour réaliser une étude cytogénétique dans la région de Fès.

Mots clés : Leucémie aigue, adulte, enfant, classification FAB.

SUMMARY

Acute leukemias (AL) are a heterogeneous group of diseases that are caused by clonal proliferation of immature hematopoietic precursors. The main consequence of this proliferation is the development of bone marrow failure involving a febrile neutropenia, anemia syndrome and hemorrhagic syndrome.

The purpose of this work is to describe the epidemiological, clinical and biological characteristics of acute leukemia cases diagnosed in the hematology laboratory of the CHU Hassan II of Fez.

This work is a retrospective study of 53 cases of AL for all ages diagnosed in hematology laboratory of the CHU Hassan II of Fez during a period of two years from January 2009-December 2010.

The diagnosis was established after an analysis of clinical data on the data sheets sent with the samples to the laboratory, a morphological examination of blood smears of patients, and a study of médullogramme stained with May-Grunwald-Giemsa and myeloperoxidase. This review was completed as required by the cytochemical staining of esterases.

We specified, for each patient, age, sex, origin, history and the clinical and biological data.

We based this study on the French-American-British classification for lack of immunophenotypic and cytogenetic data.

During this period, the LA accounted for 33% of all malignancies diagnosed in the laboratory, with 28% lymphoid, myeloid 61% and 11% unspecified, all ages. 7% of cases were secondary acute leukemia and 93% were de novo. 54.7% of our patients were adults and 45.3% were children.

Most cases diagnosed in our laboratory were from cities of the center of Morocco, 45% from Fez. The age ranged from 1 month to 76 years, the average age was 28.4 years. Male sex was predominant with a sex ratio of 1.4.

The anemic, infectious and hemorrhagic syndromes were noted in respectively 92%, 53%, 72% of cases. Tumoral syndrome was found in 91.7% of cases. There's been there 7.5% of bone involvement, 1.9% of testicular damage, 1.9% skin damage and 1.9% of meningeal.

The laboratory tests gave a greater than 50000/mm³ leukocytosis in 34% of cases, and leukopenia in 19% of cases. The hemoglobin level was less than 10g/dl in 96% of cases. The presence of circulating blasts was noted in 71% of cases.

The epidemiological profile of AL was similar to that reported in the literature with some differences with the set of Casablanca; this should be due to the small size of our study.

Only 11% of our patients have received 6% of immunophenotyping and cytogenetic study, the lack of results prevented us from using the new WHO classification 2008 and we were forced to use the FAB which is purely cytological.

The recent installation of a unit of immunophenotyping in the hematology laboratory will allow a more precise study of cases of acute leukemia, but we still do not have the means to achieve a cytogenetic study in the region of Fez.

Keywords: acute leukemia, adult, child, FAB classification.

ملخص

اللوكيميا الحادة هي مجموعة غير متجانسة من الأمراض التي تنتج عن تكاثر تنسيلي لسلائف الخلايا الدموية. و هو ما يسبب فشل النخاع العظمي الذي ينطوي على نقص الكريات البيضاء الحموي، فقر الدم والنزيف.

الهدف من هذا العمل هو وصف الخصائص الوبائية ، والسريية والبيولوجية لحالات اللوكيميا الحادة المشخصة بمختبر أمراض الدم بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي ل 53 حالة من اللوكيميا الحادة لجميع الأعمار المشخصة في مختبر أمراض الدم بالمركز

الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال فترة سنتين من يناير 2009 إلى ديسمبر 2010

وضع التشخيص بعد تحليل المعطيات السريية الموجودة على البيانات المقدمة مع العينات المرسله إلى المختبر، دراسة

مسحات الدم المورفولوجية من المرضى، وكذا دراسة النخاع العظمي الملون ب "مايجرونوالد - غيمزا والميلوبيروكسيداز. تم تكميل هذا البحث عند الحاجة بتلوين سيتوكيميائي للإستيراز.

اوضحنا لكل مريض، العمر والجنس والمنشأ والسوابق الطبية والبيانات السريية والمخبرية.

اعتمدنا على التصنيف الفرنسي-الأمريكي-الإنجليزي لعدم وجود بيانات سيتوجينية.

خلال هذه الفترة ، بلغت اللوكيميا الحادة 33% من جميع الأورام الخبيثة التي تم تشخيصها في المختبر، 28 % منها لمفاوية

61 % نخاعية و 11 % غير محددة، بالنسبة لجميع الأعمار. 7 % من حالات سرطان الدم الحاد ثانوية و 93 % حالات جديدة.

54.7 % من مرضانا بالغون و 45.3 % أطفال.

معظم الحالات التي تم تشخيصها في المختبر من مدن وسط المغرب، و 45 % من مدينة فاس. تراوحت أعمارهم بين شهر

و 76 سنة ، متوسط العمر 28.4 سنة. وكان الذكور سائدون بنسبة 1.4

وقد لوحظت أعراض فقر الدم، النزيف والالتهاب في 92 %، 53 % و 72 % من الحالات على التوالي. تم العثور على

ورم في 91.7 % من الحالات. 7.5 % من أعراض العظام، 1.9 % من أعراض الخصية، 1.9 % من أعراض الجلد و 1.9

% من أعراض السحايا

الاختبارات البيولوجية تعطي ارتفاع الكريات البيضاء في 34 % من الحالات بما يفوق 50000 مم3 وقلة الكريات

البيضاء في 19 % من الحالات. أما مستوى الهيموجلوبين أقل من 10 غ/دل في 96 % من الحالات. ولوحظ وجود بلاستوما في

71 % من الحالات.

الوضع الوبائي اللوكيميا الحادة مماثل لما ذكر في المنشورات مع بعض الاختلافات مع مجموعة الدار البيضاء ، وهذا راجع

لصغر حجم الدراسة.

فقط 11% من مرضانا اللذين حصلوا على دراسة التدفق الخلوي و 6 ٪ اللذين حصلوا على تحليل سيتوجيني. قلة هذه المعلومات منعتنا من استعمال تصنيف منظمة الصحة العالمية الجديدة لعام 2008 واضطررنا لاستخدام التصنيف الفرنسي-الأميركي - البريطاني الذي يقتصر على الدراسة السيتولوجية .
في حالة تطوير وحدة التدفق الخلوي الحديثة بمختبر أمراض الدم سيسمح لنا بدراسة أكثر دقة لحالات سرطان الدم الحاد لكننا ما زلنا لا نملك الوسائل لتحقيق دراسة سيتوجينية في منطقة فاس.

الكلمات الرئيسية : اللوكيميا الحادة ، الكبار ، الأطفال ، التصنيف الفرنسي - الأميركي - البريطاني

BIBLIOGRAPHIE

1- C. Debru, P. Triadou.

Histoire de la médecine et des sciences

Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications

médecine/sciences 1996 ; 12 : 491-5

2- Ching-Hon Pui

Childhood leukemia

Cambridge University Press 1999

3- Christelle RIGAL Contribution à l'histoire de la recherche médicale : autour des travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aiguë, 1940-1970

Thèse pour obtention de doctorat en Epistémologie, histoire des sciences et des techniques UNIVERSITE PARIS 7 – Soutenue le 19 décembre 2003

4- Gordon J. Piller, A, Great W.

Historical Review

LEUKAEMIA ± A BRIEF HISTORICAL REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950

British Journal of Haematology, 2001, 112, 282-292

5- French- American -British (FAB) cooperative group.

Proposals for the classification of acute leukaemias.

BritJ Haemat 1976; 33: 451-458

6- Valensi, F .

Classification des leucémies aiguës.

Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 13-018-G-05

7- Airlie House, Virginia

World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting.

November 1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835-3849

- 8- Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA,
Acute Lymphoblastic leukemia, Diagnosis and classification. *Brest Pract Res Clin Hematol.*
2002; 15:597-621
- 9- Lewis B. Silverman, MD
Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1070-1073
- 10- Conter V, Rizzari C, S Sala A, Chiesa R, Citterio M and ala Biondi A Ab
Acute Lymphoblastic Leukemia
Orphanet Encyclopedia Creation date: December 2004
- 11- M.Fournier A.Lambilliotte Rôle du biologiste dans le diagnostic et le suivi des
LAL de l'enfant .*Ann. Biol. Clin* 1998 56 :343-7
- 12 - Christian. B
Leucémies aiguës lymphoblastiques
Publié le : 20 décembre 2004.
- 13- A. Quessar, N. Hda*, M. Lamchaheb, S. Cherkaoui, M. Rachid, S. Zafad, A.
Madani, S. Benchekroun Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil
cytogénétique à propos de 532 cas *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* –
novembre 2009 – supplément N°416
- 14- Perillat F,
Cancer Causes Control
2001; 12: 935-41
- 15- Delphine C. Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G
do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L .
Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallaan (Essonne)
Rapport d'investigation – Mai 2003 - Résumé du rapport
- 16- International Agency for Research on Cancer
PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr>

- 17 - Richard L.G., Forester J., Lukens J., Paraskevos F., Greer JP., Rodgers G., Vintrobe's *Clinical Hematology*, vol. 2, 10th Ed, 1998
- 18 - Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon», rapport d'étude, avril 2001.
- 19-Andre Baruchel BIOLOGIE ET LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT Supplément No 349. Revue Française des Laboratoires, janvier 2003,
- 20-Gaynon PS, T Trigg ME, Heerema NA, rigg et al .
Acute lymphoblastic leukemia
Children's Cancer Group trials in childhood: 1983-1995.
Leukemia 2000;14:2223-2233
- 21- C. BENNET
Cours d'hématologie
Faculté de médecine –Tours- 2003
- 22 - Zandecki
Hématologie biologique
Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France
- 23 - Larsen C.
Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives
Bull Cancer vol. 94, n° 10, octobre 2007
- 24 - Gueyffier F.
Modèle physiopathologique de la leucémie aiguë lymphoblastique
UMR 5558 : Evaluation et Modélisation des effets Thérapeutiques .Université Claude Bernard - Lyon1 -
- 25-masterpod.univ-rennes La Leucémogénèse IMMUNO-HEMATO FONDAMENTALE et PATHOLOGIQUE. Octobre 2008

26 – Marina Casselyn.

Un grand pas vers la compréhension des Leucémies aiguës myéloïdes. BIOFUTUR
.Février 2006

27- Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.

Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia.
Nature 2007, 446: 758-64.

28- Meydoug H, Alcade H, Berthier C, et al.

Targeting calcineurin activation as a therapeutic strategy for T-cell acute
lymphoblastic leukemia.
Nature Med 2007, 13: 736-41.

29-D,BORIES Mécanismes de la leucémogénèse univ ParisIV 2007

30-Mullican SE, Zhang S, Konopleva M, et al al.

Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and NR4a1 leads to development of
acute myeloid leukemia.
Nature Med 2007, 13: 735.

31- Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF

Leucémie aiguë

Société Française d'Hématologie MAJ : 22/03/2006

32- Liesner RJ, Goldstone AH.

ABC of clinical haematology: the acute leukaemias.
Br Med J 2001; 314: 733-743

33- PoplackDG. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shat Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ til

Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia.

Hematology basic principles and practice.

New York : Churchill Livingstone1999 : 776-784

35- F Bauduer

Aspects cliniques des leucémies aiguës

Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10

36-Pierre FENAUX Service d'hématologie clinique, Hôpital Avicenne Université Paris13 « Les leucémies aiguës ».

37- L. ELARQAM, T.BENOUCHANE, M.KHORASSANI, M.KHATTAB,
. F.M' SEFFER SEFFER-ALAOUI.

LEUCEMIES AIGUES TRES HYPER-LEUCOCYTAIRES DE L'ENFANT

Expérience de l'unité d'hématologie-oncologie pédiatrique, service de pédiatrie

II - Hôpital d'Enfants - Rabat

Médecine du Maghreb n°121

38- Riccardo S. Cosi Cosimo G. mo Gianluca B B. Stefania V. Luigi Z. Sisto

Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia

J Pediatr Orthop 2008; 28:20Y28

39-S. Mansouri, S. Aractingi Manifestations cutanées des leucémies EMC -
Dermatologie-Cosmétologie, Volume 1, Issue 2, May 2004, Pages 87-96

40-J.-H. Dalle a, L. Mortier .Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie
monoblastique Archives de Pédiatrie 9 (2002) 1046-1049 .

41-W. Chebbi , F. Bouattour Érythème noueux révélant une leucémie aiguë
myéloblastique, La Revue de médecine interne

42-M.-D Brette, J.-P Monteil Manifestations oto-rhino-laryngologiques des
hémopathies de l'adulte EMC - Oto-rhino-laryngologie, Volume 1, Issue 1, February
2004, Pages 56-72.

43- H Tenenbaum Pathologie générale et parodonte EMC Odontologie

29S (2008) S337-S411

23-447-A-2010

44-N. Jourde-Chiche, B. Dussol, L. Daniel Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique La Revue de Médecine Interne, Volume 31, Issue 10, October 2010, Pages 685-696

45 C. ÉMILE Diagnostic et pronostic des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte OptionBio | Lundi 7 juin 2010 | n° 438

46-H. Nafil, I. Tazi, L. Mahma Leucémie aiguë myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale Journal de Pédiatrie et de Puériculture, In Press, Corrected Proof, Available online 20 June 2011

47-Michele Imbert a, PLACE DU BIOLOGISTE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DES LEU EMIES AIGUES Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344

48-A. Baruchel Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant Archives de pédiatrie 10 Suppl. 1 (2003) 102 - 113s

49-AUORE TOUZART « Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte » Communication de D. Sainty, sessions SFBC d'onco-hématologie, lors des Journées internationales de biologie, Paris novembre 2009.

50-Michele Imbed , Helene Jouault LEUCEMIES AIGUES BICLONALE Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344

51-Fatima-Zahra El Hentatia, Cristina Iobagiu, Claude Lamberta, Cytométrie et ses applications en immunologie clinique REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MARS 2009 - N°410

- 52-Laurence Baranger, Carole Barin, Christiane Charrin,
Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et de l'enfant établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) GFCH / Pathologie Biologie 52 (2004) 251-253
- 53-H .Merle-Berol,M.Le garff-Traverni Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux EMC 2008 /13-000-L-10
- 54-Francine Mugnereta, Christiane Charrinb
Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës .Revue Française des Laboratoires. Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 31-40
- 55-Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and geneexpression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready
for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007;109:431-48
- 56- Claude P.
Biologie moléculaire et leucémies aiguës
Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344
- 57-Sandrine Kagialis-Girard, Yves Bertrand, Marie-Pierre Pagès, Anne-Marie Manel
Leucémie aiguë lymphoblastique et translocation t(12;21) (p13;q22)
Revue Française des Laboratoires, Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 79-81
- 58 - Wiernik PH PH. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds.Cancer principles and practice of oncology.
Philadelphia: JB Lippincott
2000:1809-1835
- 59-Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2008 22; 371:1030-43.

60-Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al.; GET-LALA Group; Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK; Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21:1907-14.

61- Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A et al. Proposals for the classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995; 9:1783-1786

62-Françoise Valensi a, CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUES
NOUVELLES PROPOSITIONS DE L'OMS (ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE)
Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344

63-P. COPPO, F. ISNARD, NC GORIN CancerEst LEUCEMIES AIGUES DE L'ADULTE Le référentiel d'hématologie 2008

64-Société Française d'Hématologie Référentiel 2009

65-MAGDA ALEXIS, LOTFI BENBOUBKER, Référentiels OncoCentre : Onco-hématologie - validation 2 octobre 2009

66- A. Kim Ritchey, M.D.
Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment
Children's Hospital of Pittsburgh

67- Friedmann AM, Weinstein HJ.
The role of prognostic features in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia.
The Oncologist 2000; 5: 321-328

68-Y. Huguenin, C. Thomas, P. Blouin, C. Verite, Y. Perel Naissance avec Leucémie Aiguë Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 6, Supplement 1, June 2010, Page 139

69-A. Jacquot et al. Leucémie aiguë lymphoblastique néonatale : une affection rare à révélation immédiate en salle de naissance/ Archives de pédiatrie 14 (2007) 887-889

70- Sophie Bustany a, Michele Malet a,* , Veronique Salaun a, Dina Naguib a, Ghislaine Plessis b, Xavier Troussard a LA LEUCEMIE AIGU PEU DIFFERENCIEE (M0):ASPECTS HEMATOLOGIQUES, IMMUNOPHENOTYPIQUES, CYTOGENETIQUES, INCIDENCE PRONOSTIQUE EXPERIENCE AU CHU DE CAEN ;Revue Francophone des Laboratoires, septembre-octobre 2007 N° 395.

71-Michèle Imberta, Hélène Jouaulta Leucémie aiguë myéloblastique peu différenciée (M0) .Revue Française des Laboratoires. Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 71-73

72-Sanz.MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net Blood. 26 Feb 2009; 113 (9):1875-91.

73-AUORE TOUZART Leucémie aiguë promyélocytaire, un diagnostic d'urgence ! OptionBio | Lundi 19 octobre 2009 | n° 425.

74-Taïb J. ADHET/EPU du 14 mai 2002 « pathologies plaquettaires » Leucémies aigues mégacaryoblastique.

75-Smadja.D.M,Gisselbrecht.M,Valensi F, et al. Leucémie aiguë mégacaryoblastique (LAM-7) chez une patiente de 95 ans. Ann Biol Clin, vol. 64, n° 2, mars-avril 2006, p 173-176.

76- MICHELLE CIAUDO Les leucémies ou lymphomes associés au virus HTLV OptionBio | Lundi 20 Juillet 2009 | n° 422

77- Boissel N.

Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës
Réanimation 15 (2006) 278-284

78- Rosemarie F F, Christiane S S, Michaela B , B.

Glucocorticoids in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia
and Hodgkin's Disease

Clin Cancer Res 2007; 13(23) December 1, 2007

79- Y Perel, A Auvrignon, T Leblanc, G Michel, Y Reguerre, J J-P Vannier

Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia

For the Group LAME of the Société Française des Cancers de L'Enfant (SFCE),
Leukemia (2005) 19, 2082-2089

80- Bertrand a, Y

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

Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344

81- Tabone M.

Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 4-080-D-30 2003, 7 p.

82- Isabelle P.

Suivi des enfants sous chimiothérapie

83- Uckun FM, Gaynon PS, Sensel MG, Nachman J, Trigg ME, Steinherz PG

et al. Clinical features and treatment outcome of childhood T-lineage acute
lymphoblastic leukemia according to the apparent maturational stage of
T-lineage leukemic blasts:

A children's cancer group study. J Clin

Oncol 2000; 15: 2214-2221

84-Xavier Thomas Nouvelles approches thérapeutiques des leucémies aiguës de l'adulte Original Research Article Revue Française des Laboratoires, Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 55-65

85-Yves Bertrand Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant Original Research Article Revue Française des Laboratoires, Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 47-54

86-Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V et al. Should adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults ? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. J Clin Oncol 2003;21:774-780.

87- De Angelo D. The treatment of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, Hematology 2005:123-130.

88-Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. Blood 2004;103:4396-407.

89-Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al: Early molecular response to post transplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood 2005;106:458-63.

90-J.A. Gastaut Les leucemies aiguës du sujet âgé. L'hématologie du sujet âgé Rev Med Interne 2000; 21 Supp12: 104-7

91- Surveillance blood counts in asymptomatic children with ALL after completion of chemotherapy are they necessary? Proceedings of the XXXIVth meeting of the International Society of Pediatric Oncology (Porto 2002). Med Pediatr Oncol 2002; 39: 250

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

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

Pédiatr 2001 ; 2 : 988-999

93-Chauvenet AR et al.

High WT1 Expression After Induction Therapy Predicts High Risk of Relapse and Death in Pediatric Acute Myeloid Leukemia

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

VOLUME 24 NUMBER 10 APRIL 1 2006

94-MBENSA L. ; NGIYULU R. ; BINDA P. ; LUKUNI L. ; La leucémie aigue de l'enfant: incidence et manifestation clinique en milieu tropical = Acute leukemia in childhood. Incidence and clinical manifestations in tropical environment. Médecine d'Afrique noire 1993, vol. 40, no8-9, pp. 555-557 (5 ref.)

95-M-GUINI. Prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant dans un service de pédiatrie générale Thèse pour obtention de doctorat en médecine soutenue en 2008 à la faculté de médecine de Fès

96-Nejia Braham Jmili a, Ahmed Ben Abdel Aziz b, Mohamed Nagara a, Touhami Mahjoub a, Hassen Ghannem b, Kortas Mondher a PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET CYTOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES :A PROPOS DE 193 CAS

COLLIGES AU CENTRE TUNISIEN Revue Française des Laboratoires, janvier 2005, N ° 369

97-C. Jacomet, O. Lesens, B. Villemagne, C. Darcha, O. Tournilhac, C. Henquell, L. Cormerais, F. Gourdon, H. Peigue-Lafeuille, P. Travade, J. Beytout, H. Laurichesse « Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immune sous trithérapie antirétrovirale ; CHU de Clermont-Ferrand, 1991-2003 Original Research Article »Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 36, Issue 3, March 2006, Pages 157-162

98-C. Amiel Cancer et VIH : comprendre et agir Médecine et Maladies Infectieuses, Volume 38, Issue 12, Décembre 2008, Pages 625-641

99-N. Braham-Jmili, H. Sendi-Senana, A. Khelif and A. Saad

Leucémies aiguës myéloïdes en Tunisie: caractéristiques épidémiologiques et cliniques et classification OMS

Journal africain du cancer 2010, Volume 2, Number 1, Pages 25-3

100-GOUIDER Emna (1) ; AYARI Sameh (2) ; BOUHOULA Selma (3) ; HELA BEN ABID (2) ; MEDDEB Balkis (2) ; HAFSIA Aïcha (2) ; HAFSIA Raouf (1)

Caractéristiques cytologiques et immunophénotypiques de 80 leucémies aiguës myéloïdes

Tunisie médicale 2007, vol. 85, no5, pp. 393