

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

ANNEE : 2017

THÈSE N° : 38

**SYNDROME DE DOWN ET
LES LEUCÉMIES AIGÜES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme. Salma GHALLOUN

Née le 24 Avril 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leucémies aiguës – Syndrome de DOWN – Anomalies
cytogénétiques.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie

JUGES

Mr. A. DAMI

Professeur de biochimie

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
ULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique



Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Je dédie cette thèse ...

*A
Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*



Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents :

ROUIHA Amina & GHALLOUN Hassan

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes
pour me
chérir, me protéger et me soutenir tant moralement
que matériellement
pour que je puisse atteindre mon but.
Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien
durant ce long parcours.
Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et
ma gratitude à votre égard,
Puisse cette thèse symboliser le fruit de vos longues
années de sacrifices consentis pour mes études et mon
éducation.
Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon amour et de mon attachement indéfectible.*



A mes très chères soeurs :

Imane & zineb

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendu de l'affection
que j'ai*

pour vous et ma gratitude.

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estimes et que ce
travail*

*soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai
pour vous et représente le bon modèle pour vous.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir
avec*

une vie pleine de joie, de bonheur et Succès.



À la mémoire de mes grands-parents

et

À ma grande famille

*Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins
et cousines.*

A mon très cher mari Omar Benkhai

*Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon
âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés
est remplie de belles surprises.*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse
sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir
mes études.*

*Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail
n'aurait vu le jour.*

*Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et
de mon amour sincère et fidèle.*



***A ma chère belle mère Malika
Et A mon beau père Driss Benkhai***

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.

*En témoignage de l'attachement, de l'amour et de
l'affection que je porte pour vous.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de
santé et de réussite.*

A ma belle soeur Zineb Benkhai

Que dieu t' assistes

A mes très chères amies :

Zineb Oudanane , Malak Gharbi , Safaa Tyouke ,

Asmae Nemaoui , Asmae rafiqui ...

*une expérience inoubliable grâce à vous ... À nos fous rires
et nos larmes, nos préparations d'examens ensemble, nos
moments forts et de force...*

*Je vous remercie d'avoir toujours été là pour moi. Vous êtes
plus que des sœurs pour moi... je vous aime ...*



A mes camarades de promotion

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection
que j'ai pour vous et ma gratitude.*





REMERCIEMENTS

A

*Notre Maitre et Président de thèse
Monsieur le Professeur A.MASSRAR
Professeur D'hématologie Biologique*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider le jury de notre thèse.*

*Permettez nous Maitre de vous témoigner ici notre
profonde gratitude et notre respect.*

*Veillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements
pour la présence et la sympathie dont vous avez fait
preuve.*



A

Notre Maitre et Rapporteur de thèse

Mme S. BENKIRANE

Professeur D'hématologie Biologique

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le rapporteur de notre thèse.

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et vous avez su nous guider avec simplicité et gentillesse jusqu'à sa réalisation.

Votre bonté et votre rigueur de travail resteront pour le meilleur exemple.

Veillez accepter cher Maitre nos vifs remerciements pour l'aide de la compréhension que vous nous avez apporté durant l'élaboration de ce travail.



A

Notre professeur et juge de thèse

Mme. M. NAZIH

Professeur D'hématologie Biologique

Votre assistance parmi les membres du jury de thèse nous honore beaucoup.

Votre qualité d'enseignante nous a énormément imprégné, votre sympathie et votre gentillesse nous encouragent et nous incitent d'avantage à vouloir puiser de votre savoir.

Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.



A
Notre Maître et juge de thèse
Mr. A. DAMI
Professeur de Biochimie

Votre assistance parmi les membres de notre jury de thèse nous honore.

Croyez chère professeur en notre sincère gratitude et pour l'estime qu'on vous porte.

Nous vous exprimons nos plus vifs remerciements et nous vous prions de trouver, ici le témoignage de notre reconnaissance et notre profond respect.



ABBREVIATIONS

AML1	: Acute myeloid leukemia
ATRA	: Acide tout-trans-rétinoïque
CBFB	: Core binding factor
Chr	: chromosome
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire disséminée
Del	: Délétion
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
FAB	: French–American–British classification
HTLV-1	: human T-lymphotropic virus type 1
IL	: interleukine
inv	: Inversion
LA	: Leucémie aigue
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigüe myéloïde
LAMK	: leucémie aigue à mégacaryoblaste
LCR	: Liquide céphalorachidien
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
MLL	: Mixte lineage leukemia
MPO	: Myéloperoxydase
NFS	: Numération formule sanguine
NCI	: National Cancer Institute
NK	: cellule natural killer
OMS	: Organisation mondiale de la santé

p : bras long
Ph : Chromosome Philadelphie
PML : Pro-myelotic leukemia
PNN : Polynucléaire neutrophile
q : bras court
SD : syndrome de Down
T : translocation
T 21 : trisomie 21
TEL/ETV6 : Translocation ets leukemia/Ets variant leukemia like
TMD : trouble myeloproliferatif

LISTES DES FIGURES

- **Figure 1 Caryotype normal à 46 chromosomes.**
- **Figure 2 Caryotype d'enfant trisomique 21**
- **Figure 3 trisomie 21 libre ou homogène**
- **Figure 4 Caryotype masculin avec trisomie 21 homogène**
- **Figure 5 trisomie 21 par translocation**
- **Figure 6 Caryotype féminin avec trisomie 21 par translocation(14;21)**
- **Figure 7 Aspect morphologique des trisomiques 21**
- **Figure 8 Les traits principaux chez le nouveau-ne trisomiques 21**
- **Figure 9 Leucémie myéloïde de type indifférenciée (LAM 0)**
- **Figure 10 Leucémie aigue myéloblastique (LAM 1-FAB)**
- **Figure 11 Leucémie aigue myéloblastique (LAM2).**
- **Figure 12 Leucémie aigue «à promyélocytes» (LAM3)**
- **Figure 13 Leucémie myélo-monocytaire (LAM 4)**
- **Figure 14 LAM de type monoblastique (LAM 5)**
- **Figure 15 LAM de type érythroleucémie (LAM 6)**
- **Figure 16 LAM de type mégacaryoblastique (LAM7)**
- **Figure 17 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 1 (LAL 1)**
- **Figure 18 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 2 (LAL 2)**
- **Figure 19 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 3 (LAL 3, Burkitt)**

LISTE DES TABLEAUX

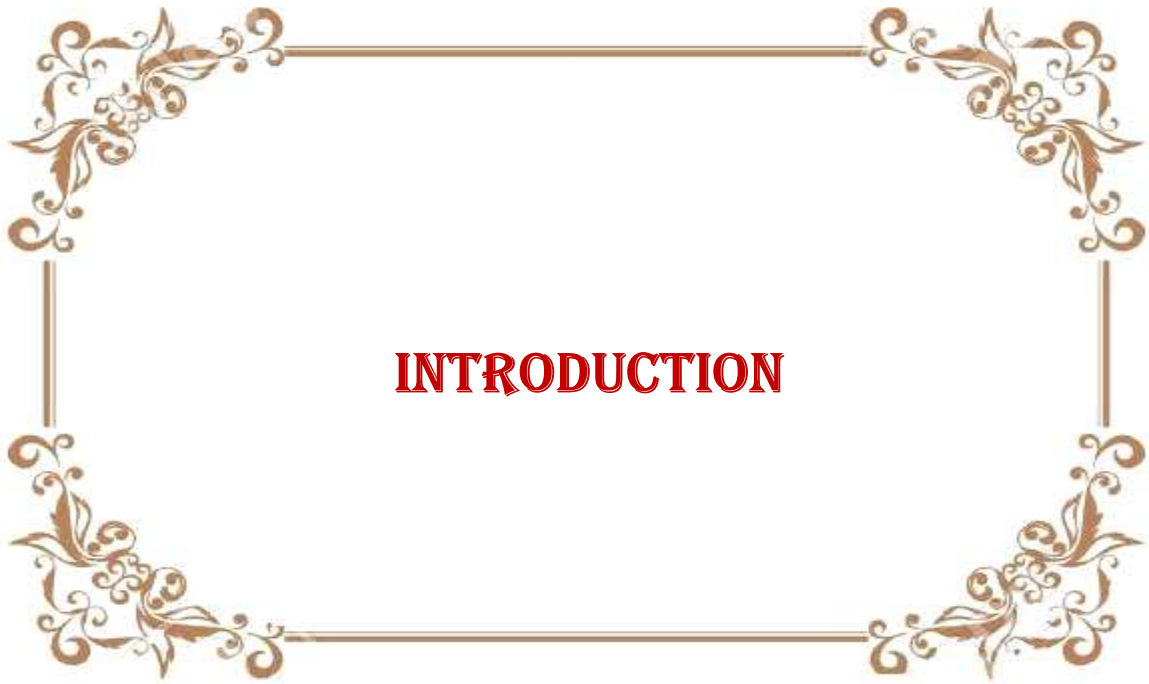
- **Tableau 1** : Tableau résumant les différentes malformations chez l'enfant trisomique 21
- **Tableau 2** : Classification FAB des LAM
- **Tableau 3** : Classification OMS 2016 des LAM
- **Tableau 4** : Classification FAB des LAL
- **Tableau 5** : Classification OMS 2016 des LAL-B
- **Tableau 6** : Classification OMS 2016 des leucémies aiguës de lignée ambiguë
- **Tableau 7** : Facteurs favorisant les leucémies aiguës
- **Tableau 8** : Tableau résumant les signes en rapport avec l'insuffisance médullaire
- **Tableau 9** : Mécanismes possibles impliqués dans le risque de survenue de tumeurs hématologiques dans le syndrome de Down.
- **Tableau 10** : Marqueurs sériques maternels et trisomie 21



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I-SYNDROME DE DOWN :.....	3
1-Historique :.....	3
2-Généralités :	4
3-Types de trisomie 21 :.....	6
4- Caractéristiques cliniques :	11
I-LEUCÉMIES AIGUES :	15
1-Epidémiologie descriptive	15
2-Définition des leucémies aiguës :	16
3-les types de leucémies aiguës :	16
3-Classification des leucémies aiguës.....	18
4-Facteurs favorisant la survenue de leucémies aiguës.....	38
5-Caractéristiques cliniques :	41
III-SYNDROME DE DOWN ET LES LEUCEMIES AIGUES	47
1- Cartographie du chromosome 21	47
2-Syndrome de Down et leucémies aiguës lymphoïdes	48
3-Syndrome de Down et leucémie aiguë myéloïde	50
4-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :.....	55
1 - Se rattachent à l'insuffisance médullaire :	61
2 - Se rattachent au syndrome tumoral :.....	61
- La cytochimie :.....	63
- L'immunologie :.....	63
- La cytogénétique :.....	64
▪ -Leucémies aiguës myéloïdes :	65
- NFS :	65

- Myélogramme :	65
- Cytochimie :	66
- Caryotype :	66
- Biopsie ostéo-médullaire :	66
V) TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES	67
1-Les facteurs pronostics.....	67
2-Bilan pre-traitement	72
3- Le traitement curatif des leucémies aigues de l'enfant :	73
VI-TRAITEMENT DE LA TRISOMIE 21	80
CONCLUSION	82
RESUMES	84
BIBLIOGRAPHIE	88



Les patients atteints de trisomie 21, encore appelée syndrome de Down, présentent un profil tumoral particulier par rapport à la population générale avec une prédominance de leucémies en bas âge et un risque faible de cancer solide chez l'adulte. Les enfants T21 présentent en effet un risque 50 fois plus élevé de développer une leucémie par rapport aux enfants, de même âge, de la population générale .

Malgré la faible incidence des tumeurs solides, certaines sont très rares comme le cancer du sein , le néphroblastome , le neuroblastome et le médulloblastome , tandis que d'autres restent plus fréquentes comme le rétinoblastome, les lymphomes et les tumeurs germinales gonadiques et extragonadiques.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence la relation et l'incidence des leucémies aiguës chez les enfants souffrant du syndrome de down et de connaître le traitement des leucémies aiguës chez ces derniers .

On peut espérer que les progrès continueront à profiter aux patients et que leur espérance de vie rejoigne celle de la population normale .

I-SYNDROME DE DOWN :

1-Historique :

C'est en **1846** que le Docteur Edouard **Séguin**, pour la première fois, propose une description détaillée des individus porteurs de trisomie 21. Il regroupe sous le terme de « idiotie furfuracée », l'ensemble des caractéristiques morphologiques du futur syndrome de Down.

En **1866**, le Docteur John Langdon **Down**, anglais, directeur d'un asile pour enfants, propose une description plus précise des lésions qui accompagnent le syndrome et en fait une entité médicale spécifique. Il lui donne alors son nom. Les anglo-saxons l'utilisent encore couramment de nos jours. Le chauvinisme français préférera la notion de trisomie 21, un siècle plus tard. On doit également au Docteur Down, les termes « d'idiotie mongolienne » et de « mongolisme », par ressemblance physique aux peuples de Mongolie. Le terme de mongolisme est de moins en moins utilisé en raison de l'attribution péjorative qu'on lui donne trop souvent.

En janvier **1959**, une équipe française de chercheurs en génétique découvre l'origine chromosomique du syndrome de Down. Raymond **Turpin**, Marthe **Gauthier** et Jérôme **Lejeune** découvrent que les patients atteints de ce syndrome présentent en réalité une anomalie du nombre de chromosomes sur le caryotype.

Il faudra attendre 40 ans, pour qu'en 2000, on parvienne à séquencer la totalité du chromosome 21. Le chromosome 21, contrairement aux autres, est pourvu d'une faible quantité de matériel génétique. Il porte 225 gènes dont moins de la moitié sont actifs. Ceci explique en partie pourquoi cette maladie génétique permet la survie du fœtus in utero et est volontiers compatible avec la vie .[\[1\]](#)

2-Généralités : [2]

La trisomie 21 est une maladie chromosomique, due à une anomalie du nombre de chromosomes. Le caryotype est le moyen le plus fiable d'affirmer l'existence de cette anomalie, mais est aussi et surtout le moyen de prévenir le risque de donner naissance à un nouvel enfant trisomique.

Le caryotype des parents est utile pour le conseil génétique. La 21ème paire de chromosome (autosome) porte en réalité 3 copies du chromosome 21 en raison d'une non-disjonction de ceux-ci dans une des gamètes du père, ou plus souvent de la mère, au cours de la méiose. Normalement, une seule copie du chromosome 21 paternel et du chromosome 21 maternel doivent se retrouver dans le patrimoine génétique du zygote. [2]

Dans ce cas, les 2 copies du chromosome 21 de la mère (parfois du père) ne se détachent pas et migrent ensemble pour constituer un zygote à 47 chromosomes.

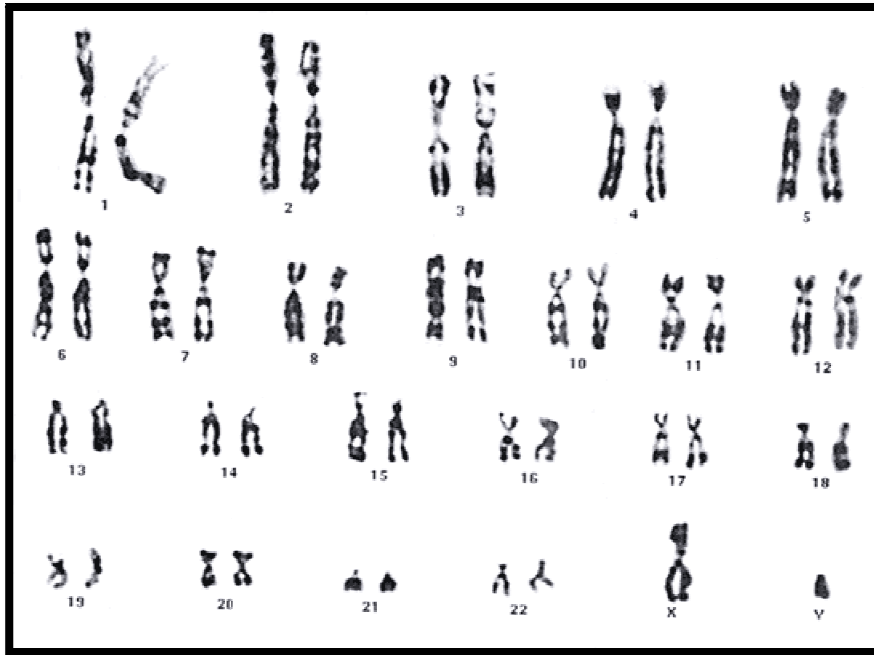


Figure 1 : Caryotype normal à 46 chromosomes

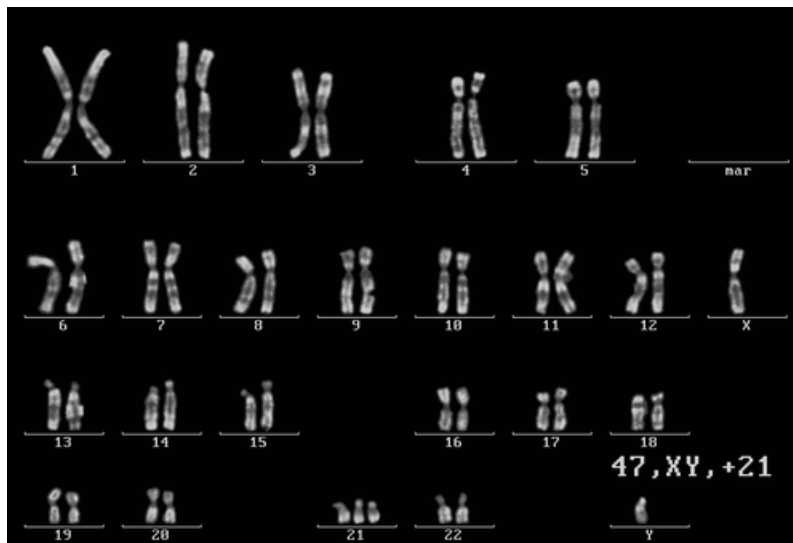


Figure 2 : Caryotype d'enfant trisomique 21

3-Types de trisomie 21 :

a-Trisomie 21 libre ou homogène :

Dans la majorité des cas, la trisomie 21 est dite libre ou homogène, c'est à dire que toutes les cellules du zygote, et plus tard du foetus et de l'individu sont porteuses de cette malformation en raison des mitoses répétées à partir d'un zygote anormal à 47 chromosomes au lieu de 46.

Cette forme de trisomie 21 représente 92 % des cas et le syndrome s'exprime le plus souvent dans sa totalité. Dans ce cas, le risque de naissance d'un nouvel enfant trisomique est faible, mais toujours plus important que le cas général (environ 1 %) [2]

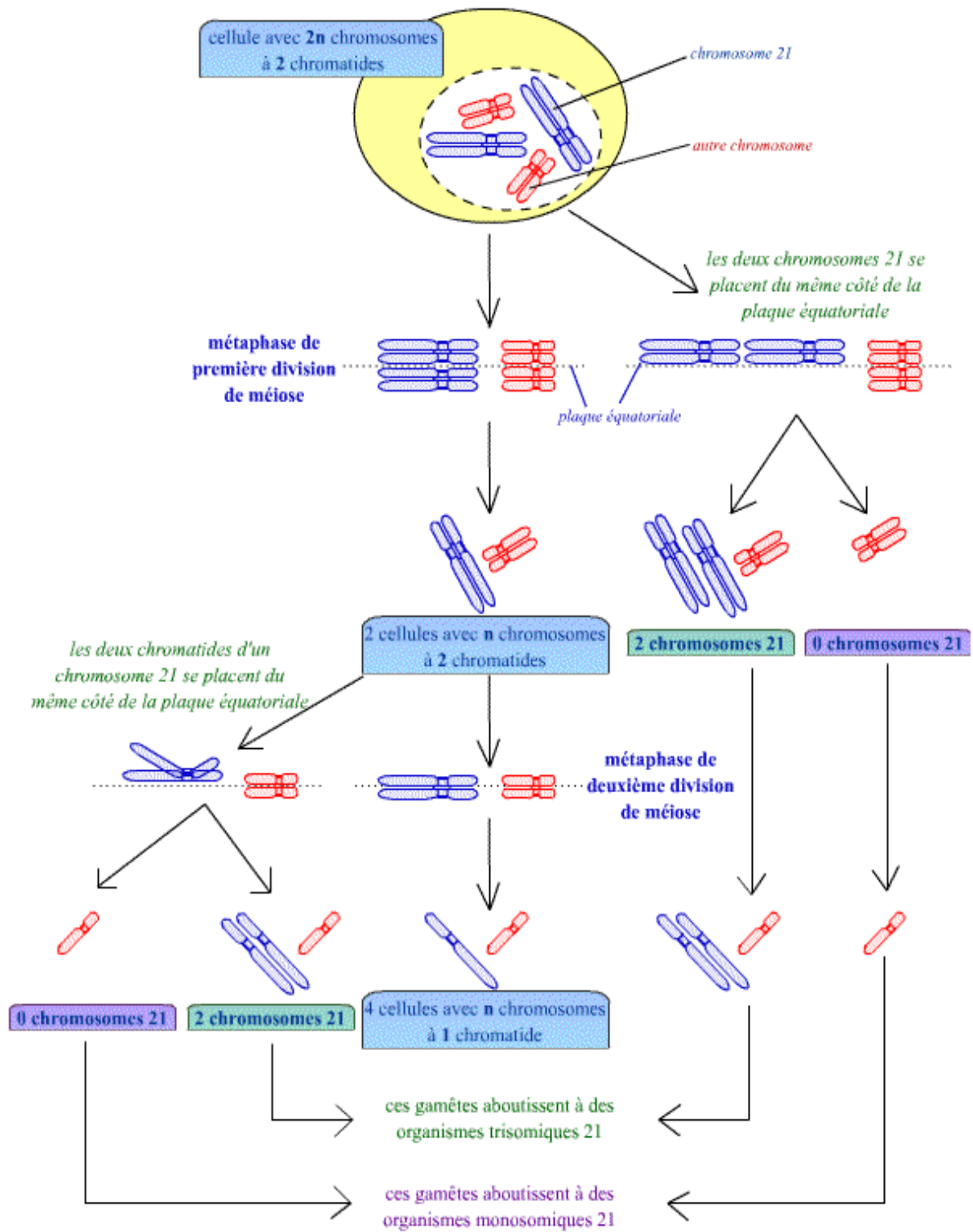


Figure 3 : Trisomie 21 libre ou homogène

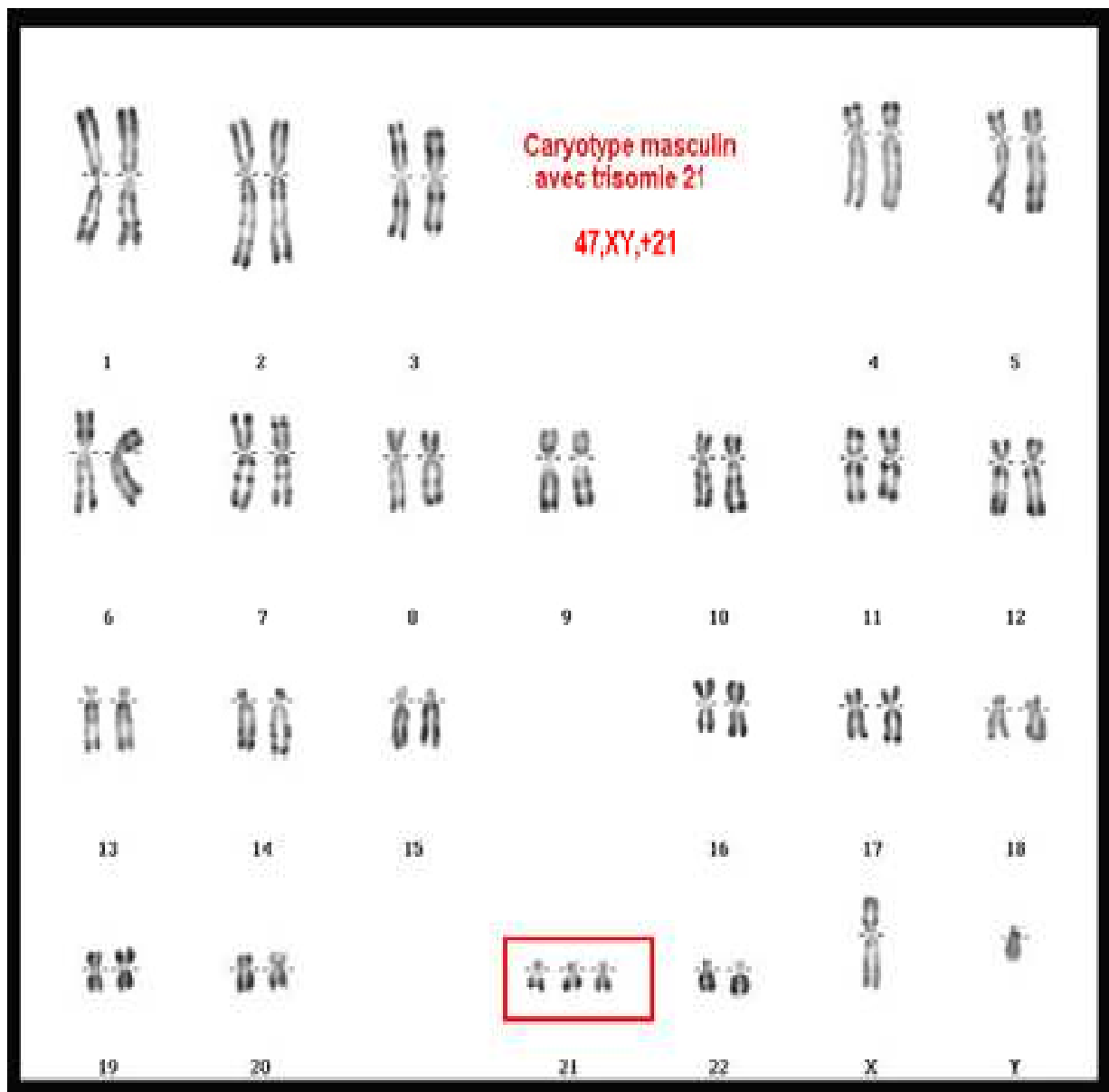


Figure 4 : Caryotype masculin avec trisomie 21 homogène

b-Trisomie 21 mosaïque ou hétérogène

La forme de trisomie 21 mosaïque ou hétérogène est très rare. Elle ne concerne que 3% des trisomiques. Elle se définit par la coexistence, dans des proportions variables, de 2 populations cellulaires, une normale et une porteuse de trisomie 21. La mosaïque provient d'un accident mitotique qui entraîne la perte ou la non disjonction d'un chromosome.

L'expression clinique du syndrome est variable et imprévisible en raison de la répartition tissulaire aléatoire des cellules trisomiques et des cellules normales. En général, les patients n'ont pas le même morphotype que les trisomiques homogènes, mais le retard mental est classique, de même que l'hypotonie musculaire .

c-Trisomie 21 par translocation

Enfin, dans environ 5 % des cas, la trisomie du chromosome 21 se manifeste sur une autre paire de chromosomes. Il s'agit le plus souvent du chromosome 14, plus rarement du chromosome 22.

Le troisième chromosome 21 est difficile à mettre en évidence sur le caryotype. On parle de trisomie 21 par translocation. Toutes les cellules sont trisomiques.

La translocation peut se produire au moment de la méiose du gamète maternel, on parle de translocation de novo. Le risque pour les parents d'avoir une nouvelle grossesse trisomique est de l'ordre de 1 %, dans la mesure où leur caryotype est normal [2]

Mais il arrive que la translocation soit familiale. C'est la mère, plus souvent que le père, qui porte la translocation. Pour autant, elle est asymptotique.

Mais c'est dans ce contexte que le risque d'une nouvelle grossesse trisomique est élevé : 1 cas sur 5 si la mère porte la translocation et 1 cas sur 20 si c'est le père [2].

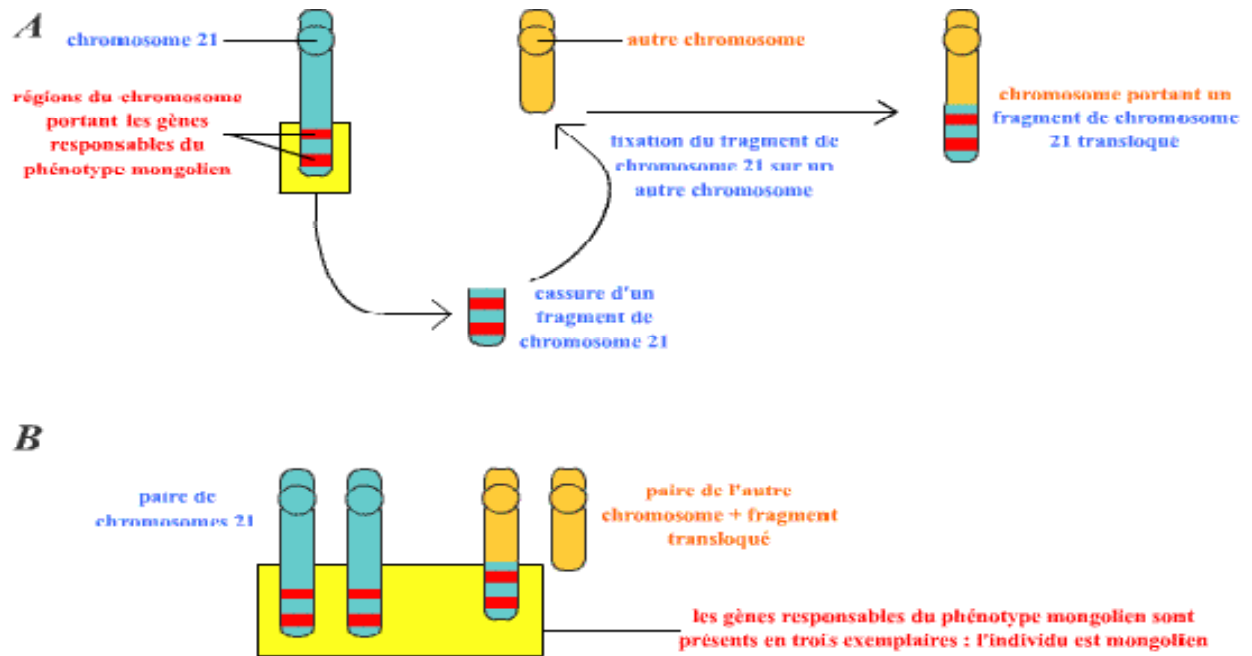


Figure 5: Trisomie 21 par translocation

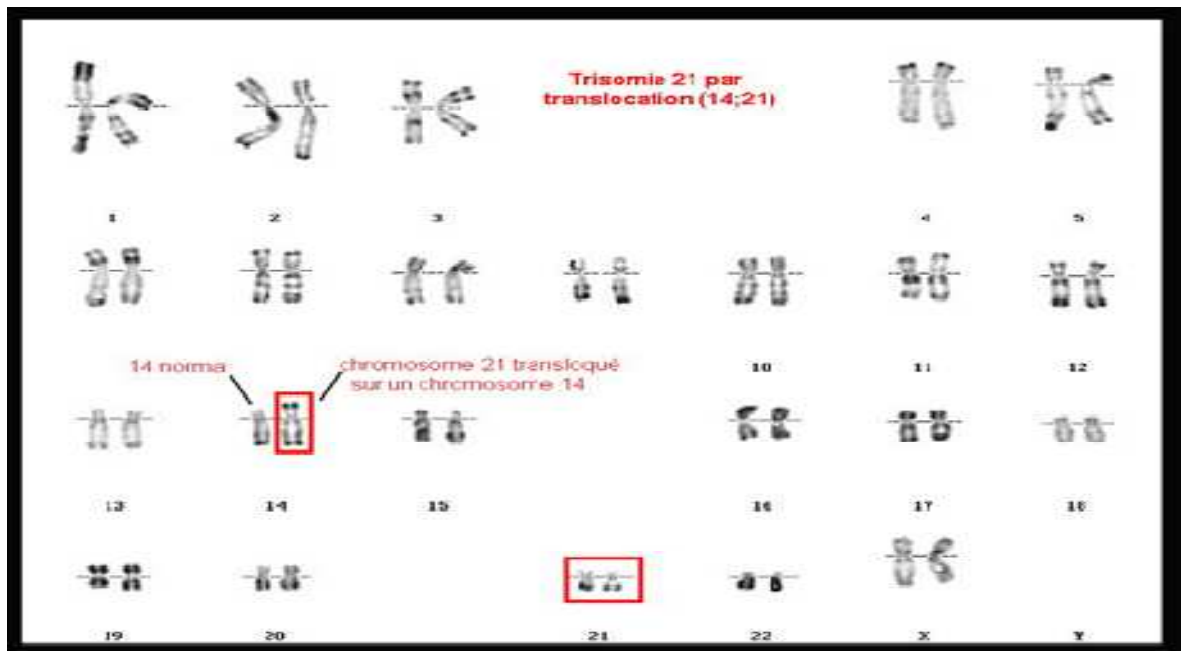


Figure 6: Caryotype féminin avec trisomie 21 par translocation(14;21)

4- Caractéristiques cliniques :

La Trisomie 21 peut entraîner beaucoup de signes ou de complications, mais toutes ne se rencontrent pas chez toutes les personnes porteuses de trisomie 21.

Les signes morphologiques de la trisomie 21 ne sont à l'origine d'aucune prise en charge spécifique et aucun signe n'est pathognomonique de la trisomie 21, il existe de nombreuses variations individuelles. C'est l'association de plusieurs signes qui doit être évocatrice.

a-Syndrome dysmorphique :

Un syndrome dysmorphique est une association de différences morphologiques à l'origine d'un aspect inhabituel et différent de la personne.

a-1-Avant naissance

La constatation de signes échographiques fait rechercher une aberration chromosomique.

∞ 1er trimestre : épaisseur de nuque augmentée ou hygroma kystique .

∞ 2ème – 3ème trimestres : malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire ++), digestives (sténose duodénale, atrésie de l'oesophage), rénales, retard de croissance intra-utérine , anomalie de quantité du liquide amniotique . Un grand nombre de foetus trisomique 21 n'arrive pas à terme ; il y a 5 fois plus de foetus trisomiques 21 que de nouveau-nés.[3]

a-2-A la naissance



Figure 7: Aspect morphologique des trisomiques 21

Tableau 1 : Les principaux traits chez le nouveau-né trisomiques 21[4]

Hypotonie	Mains courtes et trapues
Moro faible	Hypoplasie de la 2ème phalange du Vème doigts
Hyperlaxité ligamentaire	Pli palmaire transverse unique
Profil plat	Anomalies radiologiques du pelvis
Fentes palpébrales obliques	Nuque plate avec excès de peau

a-3- Chez le jeune enfant

Aucun signe n'est spécifique.

Aspect général :

- ∞Cutis marmorata
- ∞Hypotonie +++
- ∞Hyperlaxité ligamentaire.

a- Malformations

Tableau 2 : Tableau résumant les différentes malformations chez l'enfant trisomique 21

Malformations cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> o Canal atrioventriculaire : 42,8 % o Communication interventriculaire : 35,7 % o Canal artériel : 10 % o Tétralogie de Fallot : 7,1 % o Autre : 4,4 %[3]
Malformations digestives	<p>o Sténose duodénale : 300 fois plus fréquente que dans la population générale et 1/3 des sténoses duodénales survient chez des enfants trisomiques 21.</p> <p>Plus rarement :</p> <ul style="list-style-type: none"> o Malformations anorectales (imperforation) o Pancréas annulaire o Mégacolon o Prolapsus rectal
Malformations ostéoarticulaires	<ul style="list-style-type: none"> o Anomalies du bassin : l'angle acétabulaire est fermé, avec un toit du cotyle plat et horizontalisé, les ailes iliaques élargies en "oreille d'éléphant". o Pieds bots o Scoliose, instabilité atlas-axis[3]
Malformations ophtalmiques	<ul style="list-style-type: none"> o Troubles réfractifs[5] o Manifestations oculomotrices : Les strabismes et les nystagmus sont fréquents. o Manifestations palpébrales o Manifestations cornéennes : le kératocône (déformation évolutive de la cornée) [6] o Manifestations cristalliniennes : On distingue les opacités ponctuées grisâtres, fréquentes et sans retentissement fonctionnel o Manifestations rétiniennes
Malformations auditives	<ul style="list-style-type: none"> o L'hypoacousie n'en est pas moins présente chez 66 à 89% [6] des trisomiques.
Malformations urinaires	<ul style="list-style-type: none"> o d'hypoplasie rénale, hydronéphrose, anomalies des canaux urinaires, reflux vésico-urétéral ou extrophie vésicale [7]

c-Développement psychomoteur et intellectuel :[3]

c-1-Chez le nourrisson

Retard des acquisitions psychomotrices

- o Station assise : 10 -12 mois
- o Marche : 2 ans
- o Premiers mots : 32 mois - 3 ans.

c-2-Chez le jeune enfant

Le développement intellectuel se poursuit jusqu'à 30 - 35 ans avec un ralentissement après 15 ans. Le QI moyen est de 40 – 60 avec une très grande disparité : 20 à 80.

Dès 4 mois apparaît une diminution du nombre de neurones avec diminution du nombre de synapses. Toutes les fonctions sont atteintes, mais surtout les possibilités d'abstraction et de raisonnement logique. Le langage est perturbé.

I-LEUCÉMIES AIGUES :

1-Epidémiologie descriptive

Les leucémies aiguës représentent entre 10 et 15 % des hémopathies malignes et sont des cancers rares selon la définition donnée par le groupe européen RARECare avec un taux d'incidence standardisé à la population mondiale inférieur à 6/100 000 habitants/an .[8]

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. .[9]

2-Définition des leucémies aiguës :

Les leucémies aiguës sont des maladies malignes liées à la prolifération dans la moelle osseuse d'un précurseur hématopoïétique bloqué à un stade donné de maturation.[10]

On distingue, selon l'origine du précurseur impliqué, les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B ou T, des leucémies aiguës myéloïdes.[11]

Les leucémies aiguës sont les plus fréquentes des maladies malignes de l'enfant : elles représentent environ un tiers de ces affections au cours de 15 premières années de la vie. Trois quarts des leucémies de l'enfant sont aiguës et lymphoblastiques .[10]

3-les types de leucémies aiguës :

on oppose souvent les leucémies aiguës lymphoblastiques LAL aux leucémies aiguës myeloblastiques LAM.

a-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 cas en pédiatrie .[12] [13]

Cette maladie résulte de la prolifération incontrôlée des lymphoblastes (cellules progénitrices des lymphocytes T et B) qui envahissent la moelle osseuse, le sang et d'autres organes. La LLA de type pré-B est celle qui affecte le plus fréquemment l'enfant (80 % des patients) comparativement au type pré-T (15 %).[14]

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

a-1-LAL de la lignée B [13][15]

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

L'incidence globale des LAL varie dans les pays; l'incidence la plus élevée est observée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et Los Angeles) (5,94 et 5,02 respectivement), et l'incidence la plus basse en Afrique Noire (1,18 et 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.

a-2-LAL de la lignée T [15]

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

b-Leucémies aiguës myéloïdes (LAM) :

La LAM s'observe surtout chez l'adulte (90% des cas au-delà de 2 ans). Sa fréquence croît avec l'âge, la moitié des cas étant diagnostiquée après l'âge de 60 ans.

Elle ne représente que 15 à 20% des LA chez l'enfant, avec une incidence qui augmente avec l'âge : En France, par exemple, elle est de l'ordre de 3 pour 100.000 habitant par an[16][17]

Au Maroc, selon une étude réalisée entre le 01/04/2003 et le 31/03/2009 par le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca ; l'âge médian de survenues des LAM est de 35ans 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 décelés étaient M0 (3,8%), M6 (4,3%) et M7 (1,9%). [17]

3-Classification des leucémies aiguës

Les leucémies aiguës sont classées en fonction de leur lignée d'origine et du niveau de blocage de maturation des blastes en se basant sur leur morphologie, leur marqueur de surface (l'immunophénotypage), l'immunocytochimie et en particulier la réaction des myéloperoxydases (MPO) et sur les anomalies chromosomiques (cytogénétique ou biologie moléculaire).

Cette classification est fondamentale car elle guide le traitement et le pronostic.

a-Leucémies aiguës myéloïdes LAM

On distingue deux classifications :

- *la classification franco-américanobritannique* (FAB)
L'identification, en particulier de la LAM 3 (leucémie aiguë promyélocytaire), est essentielle car c'est une urgence vitale en raison d'un risque élevé de complications hémorragiques mais elle est hautement curable par un traitement spécifique [18] ;
- *la classification OMS* proposée en 2016 qui complète systématiquement la classification FAB [19][20].

a-1- Classification FAB French-American-British

C'est une classification cytologique publiée en 1976 [21], elle propose une nomenclature simplifiée tenant compte à la fois de la spécificité de la lignée impliquée (lymphoblastique ou myéloblastique), avec son niveau de maturation.

On distingue 7 sous types de LAM (M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7)

Tableau 3 : CLASSIFICATION FAB DES LAM [21]

	Définition	Anomalies cytogénétiques
LAM 0	<ul style="list-style-type: none"> -Indifférenciée avec des blastes de grande taille sans granulations -Inclassable par morphologie et cytochimie -MPO intracytoplasmique -L'étude immunologique est en faveur de l'origine myéloïde 	
LAM 1	<ul style="list-style-type: none"> -Myéloblastiques indifférenciées -Les blastes représentent au moins 90% des cellules érythroïdes -Il n'y a pas de maturation et peu de granulations -Corps d'Auer +/- 	
LAM 2	<ul style="list-style-type: none"> -Myéloblastiques avec maturation myéloïde partielle des éléments -Les blastes représentent 30 à 89% des cellules non érythroïdes, avec persistance d'une maturation jusqu'au promyélocyte -Les cellules sont généralement nucléolées avec des granulations azurophiles et des bâtonnets d'Auer 	t(8 ;21) (q22 ;q22)
LAM3	<ul style="list-style-type: none"> -Promyélocytaire où les granulations peroxydases sont positives, extrêmement nombreuses pouvant couvrir les noyaux des leucoblastes -Les corps d'Auer peuvent parfois se grouper en amas ou fagots -Il existe un sous type variant (M3v) correspondant à une forme granulocytaire -L'abondance des granulations riches en activateurs de coagulation est responsable de la coagulopathie observée de manière pratiquement constante dans cette forme -La forme promyélocytaire touche surtout les sujets jeunes -Il existe souvent une pancytopenie périphérique 	t(15 ;17) (q24 ;q21)

LAM 4	<p>-Myélomonoblastiques avec coexistence de myéloblastes et monoblastes reconnus par leur noyau contenant de nombreux nucléoles et la présence à leur niveau d'estérases inhibées par le chlorure de sodium</p> <p>-Il existe parfois des éosinophiles anormaux (>5%) ou des basophiles anormaux</p>	<p>t(9,11) t(1,11) inversion ch16</p>
LAM 5	<p>-Monoblastiques avec présence uniquement de monoblastes</p> <p>-Il existe deux types :</p> <p>.LAM5a: Peu différenciée (monoblastes>80% des cellules monocytaires)</p> <p>.LAM5b: Différenciée (monoblastes<80% des cellules monocytaires)</p> <p>-La leucoblastose périphérique peut être importante</p> <p>-Il existe souvent des localisations extra-médullaires en particulier gingivales et cutanées</p>	<p>Anomalies impliquant la bande 11q23</p>
LAM 6	<p>-Erythroblastiques</p> <p>-Blastes >30% des éléments non érythroblastiques</p> <p>-Erythroblastes >50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse</p>	
LAM 7	<p>-Mégacaryoblastiques reconnue par la présence d'excroissances cellulaires en périphérie du cytoplasme des cellules leucémiques évoquant une plaquetopoïèse anormales</p> <p>-Surtout la microscopie électronique montre les peroxydases plaquettaires et permet d'en faire un diagnostic de certitude</p>	<p>t(1;22) (p13;q13) Anomalie de ch21</p>

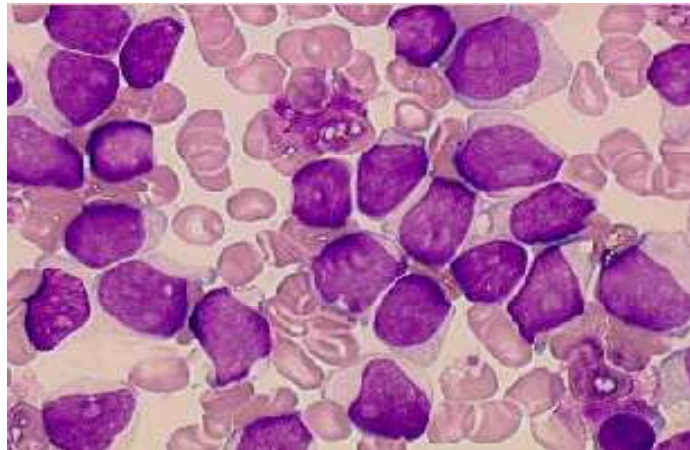


Figure 8 Leucémie myéloïde de type indifférenciée (LAM 0), les blastes peuvent être de taille et d'aspect variable (ici large cytoplasme grisâtre, chromatine fine et nucléole bien visible), mais ne montrent pas de signes de différenciation (Absence de granulations et de corps d'Auer), l'activité myéloperoxydase est absente et le diagnostic repose sur l'immunophénotypage

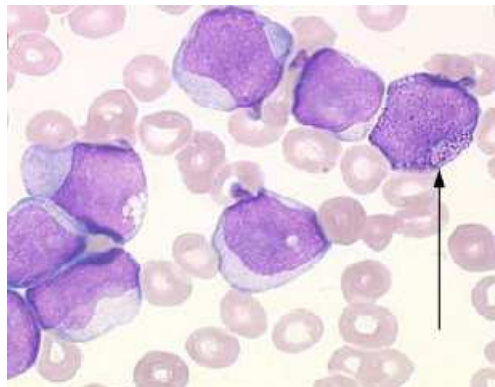


Figure 9 Leucémie aigue myéloblastique (LAM 1-FAB) , blastes ont un cytoplasme bleu (=Basophiles), l'un d'entre eux contient des granulations (flèche) ce qui permet d'évoquer une leucémie aigue myéloblastique.

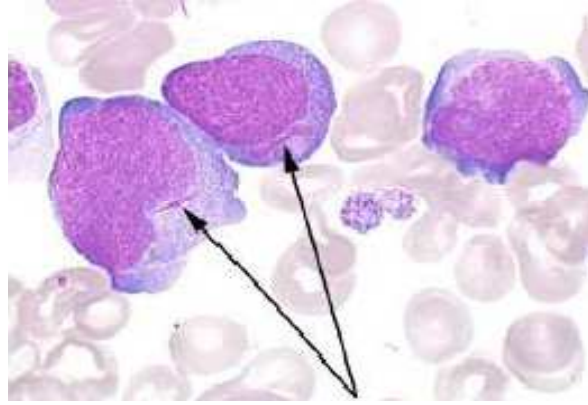


Figure 10 Leucémie aigue myéloblastique LAM2 , la présence dans la moelle osseuse de blastes contenant un corps d'Auer (flèche) volumineux évoque l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière la t(8;21) que l'on confirmera par étude de caryotype, cette anomalie confère un bon pronostic (LAM2).

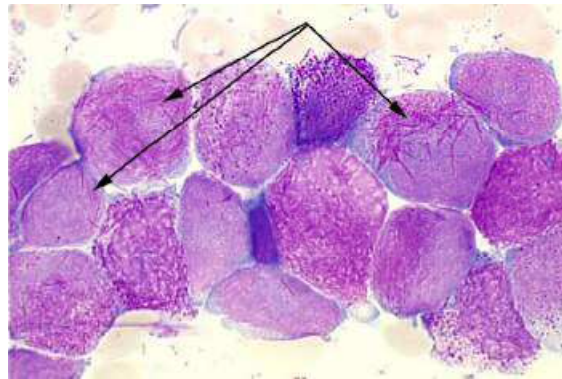


Figure 11 Leucémie aigue myéloblastique LAM3 , plusieurs blastes contenant de très nombreux corps d'Auer (On parle de «fagots de corps d'Auer»), ce qui définit la LA «à promyélocytes» (LAM3) constamment associée à l'anomalie cytogénétique t(15;17).

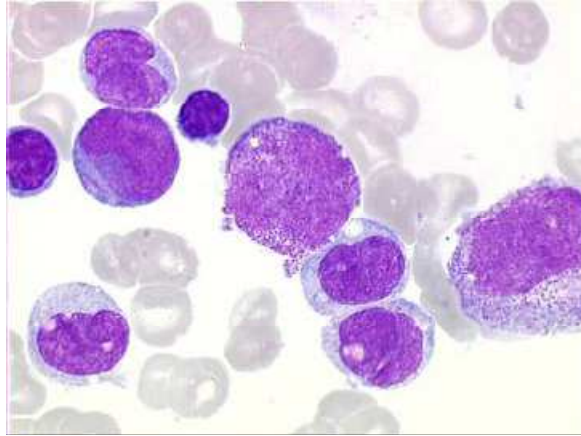


Figure 12 Leucémie myélo-monocytaire (LAM 4), 20 à 80% des myéloblastes (pour certain avec granulations azurophiles et/ou un corps d'Auer), associé à un nombre de cellules monocytaires d'au moins 20% dans la moelle et/ou de plus de 5 Giga/L dans le sang (trois monocytes en bas de l'image et un autre en haut à gauche au dessus d'un blaste renfermant le corps d'Auer).

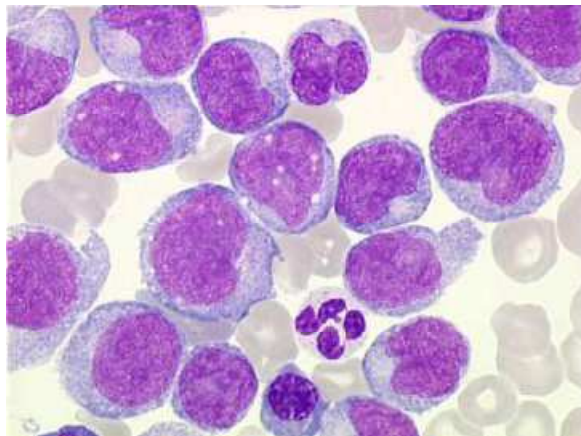


Figure 13 LAM de type monoblastique (LAM 5) forme peu différenciée, plus de 80%de grands blastes avec un large cytoplasme, parfois quelques petit grains épars, chromatine fine avec parfois des replis chromatinien

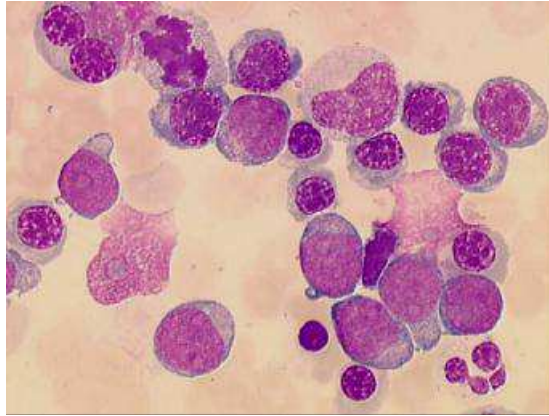


Figure 14 LAM de type érythroleucémie (LAM 6), forme classique, les myéloblastes (certains avec granulations azurophiles, parfois un corps d'Auer) représentant au moins 20% des éléments granulo-monocytaires et associés à une érythroblastose représentant plus de 50% du total des cellules médullaires

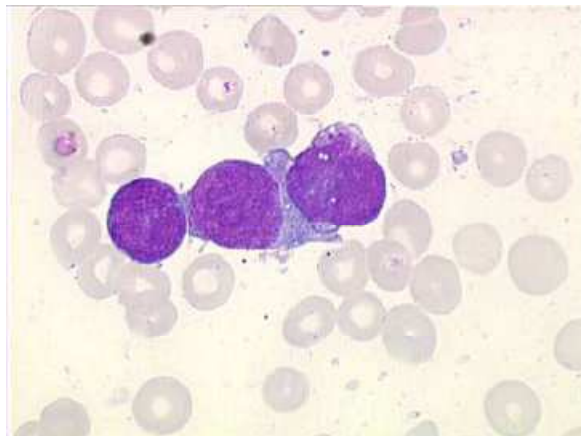


Figure 15 LAM de type mégacaryoblastique (LAM7), frottis médullaire souvent très pauvre en raison d'une fréquente fibrose, les blastes peu ou pas différenciés, montrant parfois de petites excroissances cytoplasmiques ressemblant à des processus plaquettaires, le diagnostic est le plus souvent porté sur l'immunophénotypage

a-3-Classification OMS leucémies aiguës myeloïde

<p>LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1 - LA promyélocytaire avec PML - RARA - LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16) (p13.1q22) ; CFBF - MYH11 - LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL) - LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214 - LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM - LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1 - LAM avec mutation NPM1 - LAM avec mutation bi allélique CEBPA - Entités provisoires : LAM avec BCR-ABL1 LAM avec mutation RUNX1
<p>LAM avec anomalies associées aux myelodysplasies</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique - Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique : voir tableau plus bas
<p>Néoplasie myéloïdes post chimiothérapie</p>	<p>Correspondent soit à une LAM-t soit à un SMD-t</p>

<p>LAM spécification ailleurs (NOS)</p> <p>sans par</p>	<ul style="list-style-type: none"> - LA Myéloblastique avec différenciation minimale - LA Myéloblastique sans maturation - LA Myéloblastique avec maturation - LA myélomonocytaire - LA monoblastique / monocytaire - LA érythroïde pure [l'érythroleucémie (= ancienne LAM6) disparaît en 2016] - LA mégacaryoblastique - LA Myéloblastique à composante basophile - LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)
<p>Sarcome granulocytaire</p>	<p>On classe ici uniquement les sarcomes myéloïdes de novo sans évidence de maladie médullaire</p> <p>[les sarcomes myéloïdes s'observent soit de novo (présentation inaugurale unique de n'importe quelle LAM), soit accompagnant une LAM avec envahissement myélo-sanguin, soit comme signe de rechute d'une LAM, soit comme la progression d'un SMP ou d'un SMD/SMP]</p>
<p>Prolifération myéloïde associées à la trisomie 21 constitutionnelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Réaction leucémoïde transitoire - LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle

❖ Modification par rapport à la classification OMS 2008 [22]

■ **LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes.**

- LAM avec t(15;17) : s'appelle maintenant : leucémie aiguë promyélocytaire avec PML-RARA.
- inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) : ne correspond pas à un gène de fusion, mais à un repositionnement distal de l'enhancer de GATA2 pour activer l'expression de MECOM et simultanément entraîner l'haploinsuffisance de GATA2.
- Entité provisoire LAM avec mutation RUNX1 : n'est pas associée à des anomalies liées aux myélodysplasies ; semble associée à un mauvais pronostic.
- Entité provisoire LAM avec BCR-ABL1 : parce qu'il est parfois difficile, sans anamnèse ou renseignements cliniques, de séparer crise blastique de LMC et LAM de novo avec BCR-ABL1. La délétion de gènes de récepteurs d'antigènes (IGH, TCR), de IKZF1 et/ou de CDKN2A peut permettre le diagnostic différentiel entre la LAM de novo et la phase blastique de LMC.

■ **LAM avec dysplasie multilignées.**

- La présence d'une dysplasie multilignées ne suffit plus pour le classement dans ce groupe (pas de caractère pronostique isolé, mais seulement s'il existe des anomalies cytogénétiques de myélodysplasie)
 - Si une mutation de NPM1 ou biallélique de CEBPA est retrouvée : classement dans les nouvelles entités correspondantes.
 - Tableau des anomalies cytogénétiques suffisantes pour diagnostiquer une LAM avec modifications liées aux myélodysplasies quand il y a > 20% de blastes dans le sang ou la moelle et qu'une thérapeutique préalable a été exclue :

Caryotype complexe (3 anomalies ou plus)	Anomalies déséquilibrées : -7/del(7q) del(5q)/t(5q) i(17q)/t(17p) -13/del(13q) del(11q) del(12p)/t(12p) idic(X)(q13)	Anomalies équilibrées : t(11;16)(q23.3;p13.3) t(3;21)(q26.2;q22.1) t(1;3)(p36.3;q21.2) t(2;11)(p21;q23.3) t(5;12)(q32;p13.2) t(5;7)(q32;q11.2) t(5;17)(q32;p13.2) t(5;10)(q32;q21.2) t(3;5)(q25.3;q35.1)
--	--	--

■ Néoplasies myéloïdes post traitement cytotoxique

Il existe parfois une mutation germinale dans des gènes de susceptibilité au cancer. Une étude familiale attentive recherchant une telle susceptibilité est soulignée.

■ LAM non caractérisées par ailleurs

Un seul changement : la LA érythroïde. Les myéloblastes sont maintenant toujours comptés pour 100 cellules médullaires, et les cas avec $\geq 50\%$ d'érythroblastes et $\geq 20\%$ de blastes sont inclus parmi les LAM et les cas avec $< 20\%$ de blastes parmi les SMD. La majorité de ces LAM se reclasse parmi les LAM avec anomalies de myélodysplasie, et les autres parmi les LAM – NOS. Seule persiste la LA érythroïde pure, définie par : $> 80\%$ de précurseurs érythroïdes immatures avec $\geq 30\%$ proérythroblastes.

■ Définition de la nature « myéloïde » des hémopathies.

Toutes les cellules appartenant aux lignées granulocytaire (neutrophile, éosinophile, basophile), monocytaire/macrophage, érythroblastique (érythroïde), mégacaryocytaire et mastocytaire.

■ Remarques concernant les "blastés".

Myéloblastes, monoblastes, promonocytes et mégacaryoblastes (mais pas les mégacaryocytes dysplasiques) sont comptés ensemble en « blastés » et ce % utilisé pour le diagnostic de la LAM en cause

Proérythroblastés : ne sont pas comptés en « blastés », sauf dans le cas de LA proérythroïde pure

a-Classification des leucémies aiguës lymphoïdes LAL

a-1-FAB

Le système de classification FAB classe les sous-types de LAL selon la forme et la structure de la cellule.[21]

On distingue 3 sous-types de LAL (LAL 1, LAL 2, LAL 3) .

Tableau 4 : Classification FAB des LAL [21]

	LAL 1	LAL 2	LAL 3
La taille de la cellule	Petite, dispersée et fine	Grande ,hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Régulier ,normal	Irrégulier , encoché	Variable , fine et parfois
Noyau	Régulier , normal	Irrégulier , encoché	Régulier ,rond ou ovale
Nucléole	Ou 1 plus, petit	1 ou plus , volumineux et bien visible	1 ou plus volumineux et bien visible
Rapport N/C	Elevé (80 %)	Moins élevé , moins de (80%)	moyen
Basophile	faible	Variable, parfois intense	Très intense
Vacuole	Présence variable	Présence variable	Présente et volumineuse

La catégorie LAL 3, LAL à cellules de type Burkitt est désormais considérée comme une phase leucémique du lymphome de Burkitt.

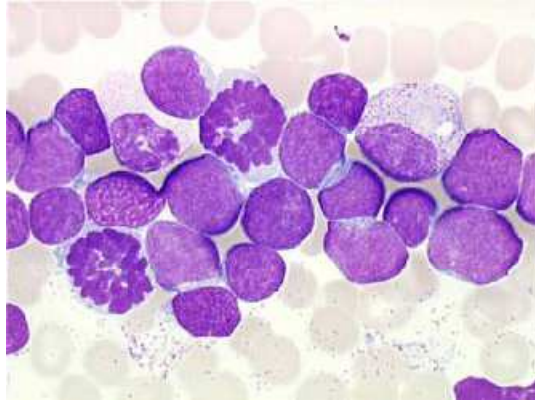


Figure 16 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 1 (LAL 1) : La morphologie correspond ici à celle de petits lymphoblastes : Petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléoles visibles.

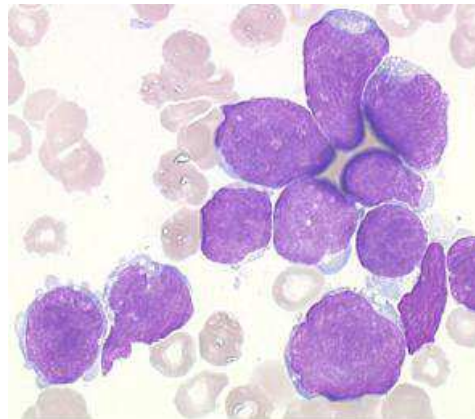


Figure 17 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 2 (LAL 2) : Chez une femme de 59ans, moelle envahit de blastes : Ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visible

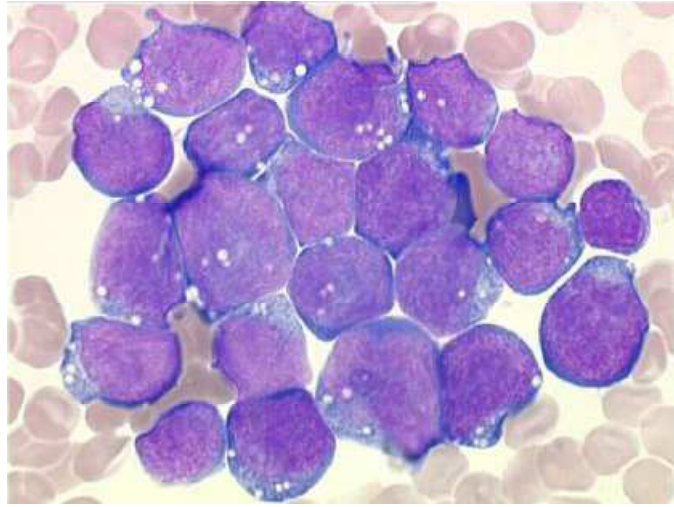


Figure 18 Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 3 (LAL 3, Burkitt) :
Grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles.

**a-2-Classification OMS DES LEUCEMIES AIGUES
LYMPHOBLASTIQUE [22]**

➤ **LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES – B (LAL –B)**

Tableau 5 : Classification OMS 2016 des LAL-B [22]

<p>Leucémie aigue lymphoblastique B sans autre spécification</p>	
<p>Leucémie aigue lymphoblastique B avec anomalie cytogénétiques récurrentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1 * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL (maintenant KMT2A) réarrangé * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5 ;14)(q31 ;q32) ; IL3-IGH * Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1 ;19)(q23 ;p13.3) ; TCF3 - PBX1 * Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B, BCR-ABL1 - like * Entité provisoire : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec iAMP21

➤ **Leucémies aiguës lymphoblastiques T LAL-T**

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

* Entité provisoire: leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs T précoces (early -T)

La différenciation T est faible, avec rétention de quelques caractéristiques de cellules myéloïdes et de cellules souches aux niveaux immunophénotypique et génotypique.

Les lymphoblastes expriment les CD2, cCD3 et CD7 mais pas les CD1a et CD8, et sont positives pour au moins un des Ag myéloïdes/cellules souches CD34, CD117, HLADR, CD13, CD33, CD11b ou CD65.

Le CD5 est souvent négatif (ou positif dans < 75% des blastes)

Les mutations de gènes de type myéloïde sont fréquentes : FLT3, NRAS/KRAS, DNMT3A, IDH1, et IDH2. A l'opposé les mutations activatrices de NOTCH1 ou les mutations de CDKN1/2 sont rares.

Le pronostic semble superposable à celui de la majorité des LAL-T.

* Entité provisoire : leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique à cellules NK (Entité très rare, qui exprime le CD56. Avant d'évoquer cette catégorie très rare, il faut en pratique, quand une LA exprime le CD56, penser éliminer : souvent une LA à cellules plasmocytoïdes dendritiques, classée ailleurs ; parfois une LAM de phénotype myéloïde/ NK qui pourrait correspondre à l'expansion d'un précurseur NK (que l'on a du mal à différencier des LAM avec différenciation minime) ; parfois une LA avec expression d'antigènes T, notamment les CD7, CD2, CD5 et CD3 cytoplasmique.

b-Classification de la leucémies aigues de lignée ambiguë

On y inclut les leucémies aiguës indifférenciées dépourvue d'antigène spécifique de lignée, et les leucémies aiguës de phénotype mixte (qu'il s'agisse de LA présentant deux populations de blastes de lignées différentes, ou de LA présentant une seule population cellulaire coexprimant les antigènes de plus qu'une lignée).[22]

Il s'agit d'un diagnostic réalisé après immunophénotypage, essentiellement par cytométrie de flux mais parfois par immunocytochimie.

Globalement ces leucémies aiguës représentent moins de 2% du total des LA. Plusieurs sous catégories sont individualisées dans la classification OMS.

Si on peut identifier 2 voire 3 populations différentes la présence de marqueurs spécifiques n'est pas nécessaire (il faut simplement que chaque population remplisse les critères d'une lignée B, T ou myéloïde).

Les critères stricts définissant les MPAL s'appliquent uniquement au MPAL et non pour définir une LAL ou une LAM).

Tableau 6 : Classification OMS 2016 des leucémies aiguës de lignée
ambiguë [22]

<p>LEUCEMIES AIGUES INDIFFERENCIÉES</p>	<p>Les blastes ne présentent pas de différenciation morphologique myéloïde, sont négatifs pour les cytochimies MPO et estérase, et n'expriment aucun antigène lymphoïde B, T, ou myéloïde, NK, dendritique ou basophile.</p> <p>Il s'agit de LA rarissimes, à différencier des LA à précurseurs plasmacytoïdes dendritiques, ou à cellules NK, ou à basophiles, et des envahissements médullaires par des cellules métastatiques de tumeurs solides.</p>
<p>LEUCEMIE AIGUE DE PHÉNOTYPE MIXTE AVEC T(9 ;22)(Q34 ;Q11.2) (MYELOÏDE +B OU +T)</p>	<p>LA qui remplit les critères d'une LA de phénotype mixte, mais avec un chromosome Ph1.</p> <p>La population blastique peut être un mélange de cellules ressemblant à de petits lymphoblastes et de cellules plus grandes sans signe morphologique de différenciation.</p> <p>Dans la majorité des cas, les blastes ont des critères phénotypiques des lignées myéloïdes + B, quelques fois myéloïdes + T.</p>
<p>LEUCEMIES AIGUES DE PHÉNOTYPE MIXTE AVEC T(V ;11Q23) MLL REARRANGÉ</p>	<p>Maladies rarissimes observables à tous les âges mais surtout dans la petite enfance.</p> <p>Il s'agit souvent d'une LA hyperleucocytaire, avec une double population de blastes, l'une ressemblant à des lymphoblastes et l'autre à des monoblastes. Le phénotype retrouve cette même dualité, les lymphoblastes étant CD19+ et CD10-. Le plus souvent le partenaire de la translocation est AF4 localisé en 4q21.</p>

<p>LEUCEMIES AIGUES DE PHENOTYPE MIXTE B ET MYELOIDE .SANS AUTRE SPECIFICATION</p>	<p>Les blastes ressemblent habituellement à des lymphoblastes, ou sont un mélange de cellules ressemblant à des lymphoblastes et d'autres à des myéloblastes. L'immunophénotype confirme cette dualité.</p> <p>Diverses anomalies cytogénétique ont été décrites.</p> <p>Cette LA serait le reflet de l'existence d'une cellule souche myéloïde + B.</p>
<p>LEUCEMIES AIGUES DE PHENOTYPE MIXTE T ET MYELOIDE.SANS AUTRE SPECIFICATION</p>	<p>L'aspect morphologique évoque celui de la rubrique précédente, mais peut aussi correspondre à un mélange de petits et grands lymphoblastes tous avec un rapport N/C très élevé.</p> <p>Immunophénotype en raccord avec la dualité.</p> <p>LA de phénotype mixte avec marqueurs B, T et myéloïdes (NOS) : ne sont plus listées dans l'OMS 2016 (Hémopathies rarissimes).</p>

4-Facteurs favorisant la survenue de leucémies aiguës

Dans la très grande majorité des cas, les LA surviennent sans élément étiologique identifiable. Cependant, on connaît certains facteurs favorisant qui, bien que rarement retrouvés, sont considérés comme indiscutables : le benzène, les radiations ionisantes, certaines chimiothérapies et quelques désordre génétiques ou familiaux (tableau 9)

a-Facteurs génétiques constitutionnels[23]

La LAL est particulièrement fréquente chez l'enfant atteint de trisomie 21 (le risque est multiplié par un facteur 20 environ) ainsi que dans d'autres maladies génétiques : ataxie télangiectasie, syndrome de Bloom, maladie de Shwachman.

Le risque de développer une LAL dans l'année est estimé à 20-25 % pour le jumeau monozygote d'un patient atteint de LAL. Pour la fratrie dizygote, le risque est quatre fois supérieur à celui observé dans la population générale.

b-Exposition aux radiations et aux toxiques[24][25]

L'exposition à des radiations ionisantes augmente le risque de leucémie aiguë lymphoïde et myéloïde. Ce rôle a été analysé pour trois types différents d'exposition : avant la conception, pendant la vie intra-utérine et après la naissance.

Certains auteurs ont mis en évidence une augmentation du risque chez les enfants nés d'un père ayant vécu à proximité d'une centrale nucléaire mais ceci n'a pas été confirmé dans d'autres études.

Le risque lié à l'exposition pendant la vie intra-utérine ou après la naissance est bien documenté mais n'est actuellement en cause que dans un très faible pourcentage de cas de LAL de l'enfant. Les leucémies secondaires aux médicaments cytostatiques et agents chimiques cancérigènes sont dans la majorité des cas des leucémies aiguës myéloïdes ou des myélodysplasies plutôt que des LAL.

Les solvants, certains produits chimiques et les pesticides ont également été reliés aux LA.

c-Facteurs infectieux[26]

Le rôle d'agents infectieux qui agiraient comme cofacteurs de la leucémogénèse a été suggéré de longue date (hypothèse de Greaves) mais n'est démontré que dans le cas du virus Epstein-Barr (EBV), qui est impliqué dans la leucémie de Burkitt (LAL3).

Tableau 7 : facteurs favorisant les leucémies aiguës

Pathologies génétiques constitutionnelles
- Trisomie 21 - Syndrome de Bloom - Anémie de Fanconi - Ataxie-télangiectasie - Syndrome de Klinefelter - Osteogenesis imperfecta - Syndrome de Wiskott-Aldrich
Expositions toxiques environnementales
- Radiations ionisantes - Benzène - Solvants organiques
Agents chimiothérapeutiques
- Alkylants et nitroso-urées - Inhibiteurs de la topo-isomérase II
Antécédents personnels d'hémopathie
- Syndromes myélodysplasiques - Syndromes myéloprolifératifs (en particulier leucémie myéloïde chronique) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne - Aplasie médullaire
Antécédents de leucémie aiguë chez un jumeau monozygote
Virus (<i>Human T-cell lymphoma virus-1</i> et leucémies/lymphomes à cellules T)

5-Caractéristiques cliniques :

L'expression clinique de la maladie peut se traduire par deux types de signes : ceux qui sont liés à l'insuffisance médullaire et ceux qui sont liés à la prolifération tumorale. En dehors des formes découvertes à un stade très avancé, le tableau clinique est généralement incomplet, pouvant regrouper des combinaisons très variables de symptômes cliniques.

a-Signes en rapport avec l'insuffisance médullaire

Ils sont le résultat de l'insuffisance de production par la moelle des éléments sanguins normaux, du fait de son envahissement par des cellules blastiques et/ou l'arrêt de différenciation de 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.

Tableau 8 : Tableau résumant les signes en rapport avec l'insuffisance médullaire

Syndrome anémique	<ul style="list-style-type: none"> -Une pâleur généralisée, cutanéomuqueuse d'importance variable -Une asthénie importante -Dyspnée d'effort puis de repos -Des vertiges et/ou palpitations -Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation -Décompensation ou aggravation d'une pathologie pré existante : Angor, Insuffisance cardiaque. [29]
Syndrome infectieux	<ul style="list-style-type: none"> -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 : <ul style="list-style-type: none"> - la bouche (mucites) -la sphère oto-rhino-laryngologique -la peau (abcès), la région périnéale et le poumon. [30] -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 alors de fièvre leucémique qui disparaît après le début du traitement par chimiothérapie. [31]
Syndrome hémorragique	<ul style="list-style-type: none"> -Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut être dû aussi à un trouble de la coagulation (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée [CIVD]) dans le cas de LAM3 (LA promyélocytaire), ce qui met en jeu le pronostic vital. [31] - La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil: de purpura, d'ecchymoses, de saignements muqueux et d'épistaxis ou de gingivorragies. [32] Le tableau hémorragique est présent chez environ 50% des patients porteurs d'une LAL. - IL peut être fatale lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central.

b-Les signes en rapport avec le système tumoral

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

b-1-L'hypertrophie des organes hématopoïétiques:

➤ Adénopathie : [30]

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 LAL 3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de croissance rapide. Ces adénopathies sont symétriques, fermes,mobiles, indolores et de taille modérée.

➤ Splénomégalie :

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

➤ Hépatomégalie :[29]

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

b-2-Le syndrome de leucostase[33][34]

Il est surtout l'apanage des LAM.

Dans les formes hyperleucocytaires des LAM (en pratique pour des chiffres excédant 100.103/mm³). On peut rencontrer des phénomènes de leucostase s'exprimant principalement dans :

- La circulation cérébrale (céphalée, torpeur pouvant aller jusqu'au coma, ataxie, troubles visuels).
- Le poumon (hypoxémie, dyspnée, anomalies radiologiques: Opacités, diffuses bilatérales).
- Le foie (Trouble de l'hémostase secondaire à un déficit en facteur de coagulation).

La rareté du phénomène de leucostase des 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.

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

b-3-Localisation extra-hématologique

➤ Localisation neuromeningée[35]

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

L'expression clinique est variable :

- Signes d'hypertension intracrânienne (céphalée, nausée, vomissement)
- Atteintes des nerfs crâniens (paralysie faciale, névralgie sciatique), syndrome méningé, troubles des fonctions supérieures, troubles du comportement alimentaire (boulimie). Néanmoins, la majorité des patients avec atteinte du LCR demeurent asymptomatiques.

➤ Les atteintes osseuses [34]

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

Elles se traduisent par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées.

Lorsqu'elles constituent la manifestation inaugurale, ces douleurs sont parfois faussement étiquetées: douleurs de croissance, rhumatisme inflammatoire.

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

➤ Les atteintes cutanéomuqueuses

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 M4 ou M5. [36]

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. [37]

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

Une autre présentation cutanée possible des LAM est le pyoderma gangrenosum. [38]

L'hypertrophie gingivale est un aspect fréquent des leucémies aiguës, il est de 40% pour les leucémies myéloïdes et de 25% seulement pour les leucémies lymphoïdes. [39]

La gencive apparaît hyperplasique, oedématisée et de couleur rouge sombre.[40]

➤ **Atteintes gonadiques [33]**

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL de l'enfant, l'atteinte du testicule est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire.

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

➤ **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 cortical au cours des LAL. [41]

- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural.[35]

Les localisations à l'oeil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes ses parties peuvent être atteintes : Nerf optique, choroïde ou rétine. [42]

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.

III-SYNDROME DE DOWN ET LES LEUCEMIES AIGUES

La trisomie 21 est un des facteurs de risque au développement de certains types de cancers, notamment les leucémies. Les enfants trisomiques 21 présentent en effet un risque 50 fois et 20 fois plus élevé de développer, respectivement, une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et une leucémie aiguë lymphoïde (LAL) par rapport aux enfants de même âge issus de la population générale .

1- Cartographie du chromosome 21

Chez l'homme, le chromosome 21, est le plus petit des autosomes

En 2000, le consortium international «Human Genome Project» publie la séquence quasi-complète (99,7%) du bras long (21q), soit 225 gènes et 59 pseudo-gènes (Hattori *et al.* 2000).

La majorité des gènes est située sur le bras long (21q), seuls deux gènes, *BAGE* et *TPTE*, sont localisés sur le bras court (21p) dont la séquence n'est pas encore établie. Ils représenteraient environ 1% du génome (*Figure17*).

Cette densité relativement basse en gène validerait l'hypothèse que la T21 soit une des seules trisomies autosomales viables[43].

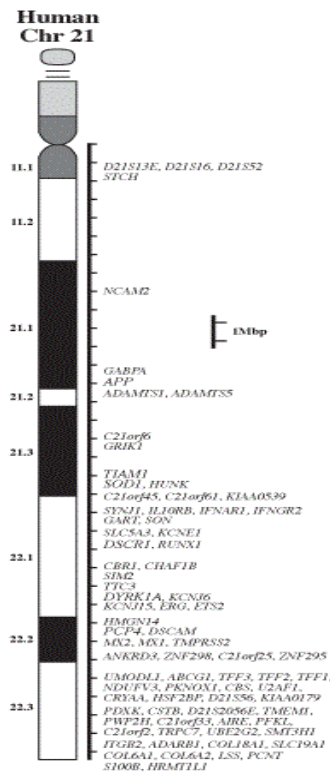


Figure 19 cartographie du chromosome 21 [44]

2-Syndrome de Down et leucémies aiguës lymphoïdes

En comparaison avec la population générale, les patients T21 ont un risque de 10 à 20 fois plus élevé de développer une LAL .[45][46]

La LAL associée à la T21 ne se présente pas comme une entité clinique à l'instar du TMD ou de la LAMK, mais elle présente des particularités immunophénotypiques et cytogénétiques. En effet, les LAL T et LAL B matures sont rarement décrites dans le SD .[47]

Les aberrations chromosomiques récurrentes dans la LAL telles que l'hyperploïdie, les translocations t(9;22), t(4;11), t(1;19)(*E2A-PBX1*) et t(12;21)(*TEL-AML1*) et les réarrangements touchant le gène *MLL* sont moins rapportés chez les patients trisomiques 21 .[48,49] Contrairement à la LAMSD, la sensibilité des blastes des personnes trisomiques 21 avec une LAL et des personnes non trisomiques est similaire sur le plan pharmacologique.[50 ;51]

Les particularités des LAL T21 ont été évalués par plusieurs études, dont les résultats ont été confirmés par une cohorte menée par Children's Cancer Group study [52], La proportion des patients T21 parmi l'ensemble des patients inclus dans l'étude est de 2,1%.

Les particularités biologiques : Les patients LAL T21 ont

- un taux de plaquettes plus bas au diagnostic,
- un taux plus élevé d'hémoglobine.

-Les blastes avec un immunophénotypage T sont moins fréquents, avec une faible susceptibilité aux aberrations chromosomiques et à l'hyperdiploïdie .[53]

Des études récentes ont montré que des mutations gain de fonction du résidu R683 du gène Janus Kinase 2 (*JAK2*), localisé en 9p24, étaient retrouvées chez environ 20% des LAL du SD

Par ailleurs, chez plus de 50 % des patients trisomiques 21, la surexpression du gène *Cytokine receptor-like factor2* (*CRLF2*), situé en Xp22.33, consécutive à une translocation avec le locus *IGH* ou à une délétion interstitielle aboutissant

à un transcrit chimérique *P2RY8-CRLF2*, a été observée[54]. Dans cette étude, tous les patients porteurs de la mutation R683 présentaient un niveau d'expression élevé du gène *CRLF2* [54]. *CRLF2* forme un hétérodimère avec

ILR7RA pour former un récepteur au *thymic stromal-derived lymphopoietin* (TSLP), une cytokine stimulant la croissance des cellules myéloïdes.

L'association fréquente entre la surexpression de *CRLF2* et la mutation *JAK2* suggère qu'il existerait une coopération entre les deux évènements mutationnels.

En effet, l'expression concomitante de la mutation *JAK2* et de *CRLF2* est à l'origine d'une prolifération de cellules précurseurs de lymphocytes B en l'absence de stimulation par un facteur de croissance via une activation constitutive de la voie JAK-STAT [54].

Sur le chromosome 21, il a été identifié cinq micro-RNA (miRNA), tous surexprimés dans des tissus provenant du cerveau et du coeur de personnes trisomiques 21 [55]

Ces miRNA pourraient réguler la fonction d'autres gènes et auraient un rôle important dans l'hématopoïèse. Trois miRNA parmi les cinq sont potentiellement impliqués dans la leucémogénèse [56]. Le miR-155 joue un rôle dans l'érythropoïèse, la mégacaryopoïèse et la lymphopoïèse.

Son expression soutenue dans les cellules souches hématopoïétiques entraînerait des troubles myéloprolifératifs [56]. miR-155 se comporterait ainsi comme un oncogène au cours de la leucémie aiguë [56]. En revanche, let-7c, un équivalent de suppresseur de tumeur est retrouvé réprimé dans les LAM à *core binding factor* [56]. Enfin, miR-125b a été trouvé surexprimé dans la LAM, le SMD et la LAL avec fusion *ETV6-RUNX1* [56].

3-Syndrome de Down et leucémie aiguë myéloïde

Pendant leur première enfance, ces enfants présentent un trouble myélodysplasique caractéristique appelé trouble myéloprolifératif transitoire (TMD).

Ce dernier peut régresser spontanément mais dans 20 % des cas, il évolue vers une leucémie aiguë à mégacaryoblastes (LAMK) .[57]

Cette forme particulière de leucémie, rare chez les enfants non trisomiques, touche environ 85 % des enfants T21 atteints de leucémie myéloïde. Le risque est donc 500 fois plus élevé pour un enfant trisomique 21 de présenter ce type de leucémie par rapport à un enfant de la population générale.

La LAM du SD (LAM-SD) se caractérise par sa survenue précoce chez les enfants, une leucopénie et la rareté des anomalies cytogénétiques classiques telles que la translocation t(8;21) et l'inversion inv(16)[58] . De plus, la LAM-SD se distingue par un pronostic favorable grâce à la sensibilité augmentée des blastes à la chimiothérapie associant la cytarabine et l'anthracycline . [59 ;60;51]

Cette sensibilité augmentée est notamment expliquée par la présence d'une mutation dans le gène *GATA1* qui entraîne une diminution de l'expression du gène codant la *cytidine deaminase*, une enzyme qui normalement inactive la cytarabine.[61]

Le gène *GATA1*, situé sur le chromosome X, code pour une protéine impliquée dans la régulation de la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes. La mutation du gène *GATA1*, a été retrouvée dans la quasi-totalité des leucémies transitoires et LAM7 associées à une trisomie 21 ; et pas dans les cas de leucémie chez les enfants sans trisomie 21.

La mutation *GATA1* est associée à un taux élevé de myélodysplasie et à un très bon pronostic des LAM7 chez les porteurs de trisomie 21[62;63] . Par ailleurs, une leucémie congénitale, en dehors d'une trisomie 21, a un pronostic sombre. La décision d'une prise en charge thérapeutique est discutée entre les parents et les pédiatres.[64 ;65]

Les anomalies du chromosome 21 jouent un rôle important dans le développement tumoral en particulier dans les leucémies. En effet, 23 % des anomalies chromosomiques rencontrées dans la LAL implique le chromosome 21 (trisomie, tétrasomie) (Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1981). De même, une trisomie 21, seule ou associée à d'autres anomalies chromosomiques, est retrouvée dans 1 % et 5 % des LAM, respectivement [66].

L'importance du rôle du chromosome 21 a été également évoquée devant l'observation que de nombreuses cellules leucémiques sont trisomiques 21 chez des enfants dont la T21 constitutionnelle est en mosaïque [67]. Devant ces constatations, plusieurs études ont été réalisées afin de mieux comprendre les mécanismes par lesquels un chromosome 21 surnuméraire pourrait participer à la survenue des leucémies. La leucémogénèse dans la trisomie 21 pourrait ainsi être liée à plusieurs mécanismes (Tableau 11).

L'implication de gènes localisés sur le chromosome 21 et ayant un rôle dans l'hématopoïèse foetale, en particulier dans l'expansion des lignées érythroblastique et mégacaryoblastique

Parmi ces gènes, on note *RUNX1* (aussi nommé *AML1* ou *CBFA2*) qui est situé en 21q22 et code une des deux sousunités formant le *core binding factor*. Il s'agit d'un facteur clé de l'hématopoïèse qui active plusieurs gènes comme ceux codant le *granulocyte-macrophage stimulating factor* (GM-CSF), la myéloperoxydase (MPO), l'interleukine 3 (IL3) et le *T-cell receptor B* (TCR). Il a été impliqué dans 25 % des LAL et 15 % des LAM de l'enfant . [68]

Le gène *RUNX1* peut être remanié au cours de translocations entre le chromosome 21 et d'autres chromosomes engendrant la formation de néogènes de pronostic variable. Les t(12;21)(p13;q22)(*ETV6-RUNX1*) et t(8;21)(q22;q22)

(*RUNX1-RUNX1T1* ou *AML1-ETO*) sont associées à un pronostic favorable au cours de la LAL et la LAM, respectivement, alors que la translocation t(3;21)(q26;q22) entraînant l'arrangement de *RUNX1* avec *EVII*, *EAP* ou *MDS* est de mauvais pronostic et est détectée chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) évoluant vers une LAM ou porteurs de LMC en phase d'acutisation . [69]

Outre ces translocations, des mutations ponctuelles bi-alléliques du domaine Runt ont également été identifiées, en particulier, dans la LAM de type M0 et chez les patients trisomiques 21, inactivant ainsi chez ces derniers deux allèles sur les trois présents et conduisant à l'haplo-insuffisance du gène .[70]

D'autres gènes du chromosome 21 ont été en revanche retrouvés surexprimés dans des myéloblastes de patients trisomiques 21 tels que *BACH1* et *SON*[58] . Le premier code un répresseur transcriptionnel inhibiteur de la différenciation mégacaryocytaire et le second code une protéine régulatrice fixant l'ADN et ayant une séquence similaire de l'oncogène *MYC*.

Le chromosome 21 porte un autre gène, le gène *ERG*, qui code un facteur de transcription de la famille ETS participant au développement normal des plaquettes et des cellules souches. Il est exprimé dans des lignées cellulaires de LAMK et dans les cellules leucémiques de patients T21 présentant une LAMK et un TMD[71] . Son rôle dans le développement de ces désordres hématologiques a été évoqué devant la constatation que :

- la surexpression de *ERG* induit in vitro la différenciation mégacaryocytaire des lignées cellulaires humaines et des progéniteurs hépatiques murins .[72 ;73]
- la présence en trois exemplaires de *Erg* dans un modèle murin de la trisomie 21 entraîne l'expansion des progéniteurs de la lignée myéloïde et des

mégacaryoblastes tandis que la présence d'une seule copie entraîne une diminution de leur prolifération.[74] .

Tableau 7 : Mécanismes possibles impliqués dans le risque de survenue de tumeurs hématologique dans le syndrome de down.

Mécanismes possibles	Tumeurs hématologiques du SD
Effet dose gènes (Chr 21) impliqués dans l'hématopoïèse LAL/LAM <i>RUNX1</i> <i>BACH1</i> <i>SON</i> <i>ERG</i>	LAL/LAM
Effet dose miRNA (Chr21) LAL/LAM <i>miR-155</i> <i>Let-7c</i> <i>miR-125b</i>	LAL/LAM
Mutations <i>GATA1</i>	TMD/LAMK
Mutations <i>JAK2/</i> Surexpression <i>CRLF2</i>	LAL

4-DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

a-Syndrome de down :

En 1980, étaient considérées à risque les femmes âgées de 38 et plus, les mères ayant déjà donné naissance à un enfant avec une anomalie chromosomique et les couples dont l'un des membres était porteur d'une anomalie chromosomique. A ces femmes, était proposée une amniocentèse.

Au cours des mêmes années (1980), nous avons remarqué que certains paramètres biologiques présentaient une dispersion différente chez les enfants trisomiques. De cette relation a été développé le triple test qui prend en compte l'âge maternel, l'oestriol, la β -HCG et l'AFP sérique maternelle entre quinze et dix-neuf semaines.

A la fin des années 1980, Spencer a démontré qu'il était possible de pratiquer ce dépistage dès la fin du premier trimestre en associant la clarté nucale, dosage de la fraction libre de la β -HCG, la PAPP-A et l'âge maternel [75].

Ainsi en l'espace de 20 ans, le dépistage prénatal de la trisomie 21 s'est généralisé à toutes les femmes enceintes.

a-1-Amniocentèse

La première a été pratiquée en 1972. Elle reste la technique la mieux adaptée au diagnostic des anomalies chromosomiques. Elle se réalise habituellement entre 15 et 16 semaine d'aménorrhée (SA).

Sa principale complication est l'avortement iatrogène, qui est estimé à (0,5%) [76].

a-2-Trophocentèse

Développée depuis 1983 grâce aux progrès de l'échographie, la trophocentèse ou prélèvement des villosités choriales est une méthode de diagnostic anténatal applicable à l'établissement du caryotype foetal.

Ses avantages sont la précocité de sa mise en oeuvre, entre 9 et 12 SA et la rapidité du résultat cytogénétique comparé à l'amniocentèse, nous devons cependant en attendre un risque légèrement augmenté d'échecs de prélèvement et de pertes foetales. Son risque d'avortement est de 2 à 5% .

a-3-Echographie

Le dépistage par l'âge maternel ne permettant le diagnostic que de (30%) [75] des enfants atteints, l'échographie prénatale est alors un moyen important de dépistage de la trisomie 21 chez des mères de moins de 35 ans.

L'échographie du premier trimestre (12 Sa) est particulièrement discriminante pour la trisomie 21 : un signe majeur est représenté par l'augmentation de la clarté nucale mesurée et interprétée dans des conditions strictes.

La labilité de ce signe (qui peut avoir disparu vers 15 SA) impose sa recherche vers 11 ou 12 SA. Des anomalies plus importantes des parties molles (hygroma Kystique du cou, oedème sous cutané diffus) peuvent également être observées.

L'échographie précoce permet parfois de retrouver des anomalies cardiaques très évocatrices à ce stade de la grossesse d'anomalies chromosomiques, en particulier de trisomie 21.

L'échographie morphologique du deuxième trimestre permet de dépister principalement des malformations cardiaques dont, en particulier, le canal atrio-

ventriculaire, mais toutes les malformations cardiaques peuvent s'observer et des malformations digestives dont, en particulier, la sténose duodénale, la brièveté du fémur peut constituer un signe d'appel avec une diminution du rapport longueur du fémur sur longueur du pied qui est normalement égal à 1 [75].

Les anomalies rénales, surtout si elles sont associées à un signe échographique mineur de trisomie 21 doivent être prises en compte. Le retard de croissance intra utérin peut s'observer mais demande à être interprété en fonction de ses autres causes (vasculaires, familiales, géniques,...) ; S'il est « idiopathique », il peut être évocateur de trisomie 21.

Les signes mineurs de la trisomie 21 sont le plus souvent des anomalies de la face (hypoplasie des os propres du nez, protrusion de la langue) ou des extrémités (brachymésonphalangie ou clinodactylie du 5ème doigt). Enfin, un certain nombre d'enfants trisomiques naissent au terme de grossesses normales sur le plan échographique.

a-4-Bilan biologique [77]

Plusieurs examens biologiques peuvent être réalisés :

- A la naissance, il faut évaluer la fonction thyroïdienne par un dosage de la TSH : pour dépister l'apparition d'une hypothyroïdie.
- Dosage de la vitamine A doit aussi être réalisé avec une numération formule sanguine pour le dépistage d'une anémie.

Test hépatique et le dépistage d'un diabète dès la puberté.

a-5-Bilan radiologique [77]

- A la naissance, il faut réaliser un électrocardiogramme, une radiographie du thorax et une échocardiographie.

- A 4ans, réaliser une radiographie de l'atlas-axis face et profil en flexion et en extension. Cet examen est à refaire en cas d'apparition de signe de compression tels qu'une fatigue, céphalées, incontinence urinaire et fécale, débilité progressive, changement dans le marche, hyper reflexie tendineuse ou encore une spasticité des extrémités .

si une instabilité atlas-axis est mise en évidence, il faut lors proscrire toute activité sportive ou mouvements entraînant une surpression u niveau de la tête et du cou.

a-6-Cordocentèse

Il se fait à partir du quatrième mois de la grossesse, on procède à une ponction veineuse du cordon sous foetoscopie ou écho-guidée on obtient un caryotype à partir des lymphocytes en moins de quatre jours. Cette technique demeure exceptionnellement réalisée.

a-7-Marqueurs sériques

- **Triple test**

Introduit en 1980, Il est proposé entre 15 et 19 (SA) et permet une détection entre 60-70% des trisomies 21 pour un taux de faux positifs d'environ 5% [78].

Il est associé à l'âge gestationnel, l'âge maternel et les concentrations sériques maternelles de l'alfa-foeto-protéine(AFP), l'hormone chronique de grossesse (BHGG) et l'oestriol (E2).

- **Les nouveau marqueurs sériques du premier trimestre**

L'inconvénient du dépistage sérique du deuxième trimestre est de déboucher sur un diagnostic relativement tardif car les résultats de l'amniocentèse ne sont disponibles que vers 16 à 17 SA voire plus tard, à un

terme où l'interruption médicale de grossesse est une épreuve particulièrement pénible pour les femmes.

C'est pourquoi des stratégies de dépistage ont été développées au premier trimestre reposant sur la mesure de la clarté nucale et sur des marqueurs sériques précoces. Ceci déboucherait sur un diagnostic prénatal par biopsie de trophoblaste permettant une interruption de grossesse par technique d'aspiration, mieux tolérée.

Deux marqueurs sont prometteurs :

- La PAPP-A (Pregnancy Associates Plasma A) : la protéine A associée à la grossesse .

- La β hCG libre

L'association β hCG libre et PAPP-A :

D'après les études des auteurs Wald, Forest, Haddow, on peut dire que le dépistage de la trisomie 21 au premier trimestre de la grossesse repose sur le double test PAPP-A et β hCG libres. Les autres marqueurs α -hCG libre, α FP, α E3, inhibine A sont faiblement associés à la trisomie 21 durant cette période [79].

Le dépistage au premier trimestre serait bien sûr préférable, mais seulement à condition que les taux de détection au premier et au deuxième trimestre soient comparables, ce qui n'a pas encore été établi en dépistage de routine sur de grandes populations.

Tableau 8: Marqueurs sériques maternels et trisomie 21[79;80;81;82]

molécule	Variation en cas de trisomie	Période d'utilisation (trimestre)
Alphafœtoprotéine α FP	↓	2e
Hormone chorionique gonadotrope hCG	↑↑	2e
Oestriol non conjugué uE3	↓	2e
Fraction β libre de l'hCG βhCG libre	↑↑	1er, 2e
Protéine A associée à la grossesse PAPP-A	↓↓	1er
Fraction urinaire β core de l'hCG UGA	↑↑	2e

b-Diagnostic de leucémie aigue

Concernant la leucémie aigue chez l'enfant, 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. [83]

■ Diagnostic de gravité :

- Au diagnostic de toute LA, il faut systématiquement rechercher l'existence : [84]
 - 1- d'un tableau infectieux sévère
 - 2- de troubles métaboliques liés à un syndrome de lyse tumorale
 - 3- d'un syndrome hémorragique d'origine plasmatique (troubles de la coagulation plasmatique liés à une coagulopathie de consommation).

b-1-Circonstances cliniques : [83]

- ✓ Ce sont le plus souvent les signes liés à l'insuffisance médullaire :
 - . Syndrome anémique : paleur , asthénie , lipotymie , dyspnée d'effort .
 - Syndrome hémorragique : purpura pétéchial et échyмотique , gingivorragie.
 - Syndrome infectieux ou la fièvre sont moins fréquents.
- ✓ Le syndrome tumoral peut se manifester par des douleurs osseuses intenses, une hypertrophie gingivale, un infiltrat cutané, une tuméfaction ganglionnaire, splénique, hépatique ou autre, ou une complication métabolique.

b-2-Numeration formule sanguine :

Devant l'un de ces signes est habituellement demandée une NFS. Là encore, les signes "tumoraux" et d'insuffisance médullaire sont souvent associés

1 - Se rattachent à l'insuffisance médullaire :

- Une anémie, normochrome, normocytaire, non régénérative,
- Une thrombopénie plus ou moins sévère,
- Une neutropénie habituelle.

2 - Se rattachent au syndrome tumoral :

- Typiquement, hyperleucocytose avec présence de "leucoblastes", cellules jeunes à chromatine fine parfois nucléolées à cytoplasme basophile que leurs caractères cytologiques permettent souvent déjà de rattacher à une lignée, comme dans les leucémies granuleuse : présence de granulations cytoplasmiques, voire de bâtonnet d'Auer. Parfois la morphologie évoque clairement l'origine monocytaire de tout ou partie des blastes. L'absence de granulations ne permet pas d'affirmer le caractère lymphoïde

- Mais parfois, la leucocytose est normale, voire basse (leucopénie) avec peu ou pas de blastes circulants

b-3-Myélogramme :

L'existence de l'un des éléments suivant: anémie non régénérative, thrombopénie, neutropénie, ou présence de leucoblastes circulants conduit à pratiquer un myélogramme, qui fait ou confirme le diagnostic.

Typiquement, la moelle est dense et comporte :

- Une diminution des lignées cellulaires normales: diminution des érythroblastes et cellules granuleuses, absence de mégacaryocyte.
- Un infiltrat blastique, en général massif (90 % et plus). Il faut au moins 30 % de blastes pour parler de LA. Les caractères cytologiques, cytochimiques et immunologiques permettent de rattacher la leucémies à l'une des grandes formes cliniques: des types cellulaires: LAL, LAM, LA myélo-monocytaire.

b-4-La biopsie médullaire (BM) :

Non indispensable au diagnostic permet parfois de mettre en évidence une myélofibrose associée

b-5-Diagnostic cytologique : [85]

▪ Leucémies aiguës lymphoïdes :

-Aspect cytologique en coloration panoptique :

L'infiltrat médullaire est souvent massif (80 à 100%), composé de cellules immatures dépourvues de granulations cytoplasmiques. Suivant l'aspect, on distingue :

- LAL 1 : blastes de petite taille, à noyau volumineux, rarement nucléolé,

cytoplasme peu abondant, basophile, non granuleux. Ce sont les formes rencontrées habituellement chez l'enfant.

➤ LAL 2 : population blastique plus hétérogène, de taille moyenne à grande, à noyau nucléolé souvent indenté et cytoplasme très abondant, basophile non granuleux. Elles sont les plus fréquentes des formes de l'adulte.

➤ LAL 3 (type BURKITT) : blastes de grande taille, homogènes à cytoplasme basophile, souvent vacuolisé, centré par le noyau dont la chromatine est plus dense. Les nucléoles sont bien visibles, les images de mitose sont fréquentes.

- La cytochimie :

Sur les blastes sanguins, et/ou médullaires n'a d'intérêt que pour confirmer l'origine non granuleuse des blastes : Noir Soudan et myéloperoxydase négatifs.

- L'immunologie :

Elle permet une approche plus précise des LAL. On distingue :

- Les LAL de la lignée B , les plus fréquentes. Elles regroupent les anciennes LAL dites "non T non B" et les LAL déjà antérieurement étiquetées de type B
 - Les LAL non T non B expriment en effet des marqueurs de la lignée B: CD19, CD20 et antigènes HLA de classe II. L'étude des remaniements de gènes d'immunoglobulines permet aussi de les rattacher à la ligne B. Suivant leur degré de différenciation, on distingue les LAL dit pro B qui n'expriment pas l'antigène commun des leucémies (CALLA ou CD10), les LAL communes, CD10 +, et les LAL pré-B exprimant les chaînes μ intra-cytoplasmiques
 - Les LAL de type B sont rares. Elles portent une immunoglobuline de surface. Ce sont habituellement des LAL-3

- Les LAL de la lignée T (15 à 20 % des LAL) qui sont souvent des formes tumorales. Elles sont reconnues par un anticorps monoclonal pan T (CD3), et peuvent être distinguées en phénotypes de type thymocyte immatures lorsqu'elles expriment CD2, CD5 et CD7, en phénotype intermédiaire lorsqu'elles expriment le CD1, et parfois CD4 ou CD8, et exceptionnellement phénotype de type thymocyte mature, n'exprimant plus le CD1, mais positif pour CD4 ou CD8
- Les LAL nulles sont exceptionnelles. Elles expriment le HLA-DR et aucun marqueur B ou T

- La cytogénétique :

Elle n'est pas utile au diagnostic, mais elle apporte des arguments pronostics importants.

Les anomalies chromosomiques sont détectées dans 90% des LAL. Ces anomalies comprennent des changements dans le nombre de chromosomes et/ou des modifications de la structure chromosomique. Les LAL sont classées en 5 sous-types selon le nombre de chromosomes: les formes hyperdiploïdes de 47 à 50 chromosomes, les formes hyperdiploïdes de plus de 50 chromosomes, les formes pseudodiploïdes avec 46 chromosomes et des anomalies de structure ou de nombre, les formes diploïdes avec 46 chromosomes normaux et les formes hypodiploïdes de moins de 46 chromosomes.

- Les LAL de l'adulte se caractérisent par une fréquence élevée de LAL avec translocation (9;22) (chromosome Philadelphie ou Ph+). Ces LAL correspondent généralement à des LAL de la lignée B. L'incidence globale des LAL Ph+ chez l'adulte est de 29% et seulement 3% chez l'enfant
- Les LAL3 (type Burkitt) présentent la translocation t(8;14) ou ses variantes, t(2;8) ou t(8;22)

- La t(12;21), est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant, de pronostic plutôt favorable
- La t(1;19) a un haut risque de rechutes
- La t(4;11), trouvée dans des formes du très jeune enfant (moins de 1 an) leucocytaires lymphoïdes (CD19+, HLA DR+) exprimant aussi des marqueurs myéloïdes (CD15+) est de très mauvais pronostic
- Dans les LAL-T sont trouvées des translocations impliquant les gènes TCR

Une étude en biologie moléculaire est actuellement souvent faite à la recherche des anomalies moléculaires correspondant aux anomalies chromosomiques comme le transcrite BCR/ABL

- **-Leucémies aiguës myéloïdes :**

- NFS :

L'anémie, normocytaire non régénérative et la thrombopénie sont très fréquentes.

L'aspect des leucoblastes peut orienter vers le type cytologique: certains blastes ont des granulations voire des bâtonnets d'Auer, qui signent la leucémie aiguë myéloïde.

Néanmoins, le myélogramme est indispensable

- Myélogramme :

Il met en évidence une moelle dense comportant :

- Une diminution des lignées cellulaires normales : absence de mégacaryocytes, rares érythroblastes et lignée granuleuse remplacée par : Un infiltrat blastique: les blastes comporte en général des granulations, plus fines pour les monoblastes que pour les myéloblastes. Dans ces derniers apparaît parfois une petite inclusion sombre, fine allongée, appelée bâtonnet d'Auer, pathognomonique des leucémies aiguës myéloïdes

L'infiltrat peut être massif (plus de 90 %) ou modéré (30 à 40 %). Le chiffre de 30 % correspond à un critère au-dessous duquel, sauf circonstances particulières, le diagnostic de LAM ne pourra pas être posé

- **Cytochimie** :

Elle peut être effectuée sur le sang lorsque les blastes y sont nombreux ou sur la moelle. Les réactions principales sont :

- La myéloperoxydase (MPO) ou le noir Soudan qui donne des résultats identiques: la présence de granulations positives à l'un de ces deux marqueurs témoigne de l'origine myéloïde la leucémie, même s'il n'y avait pas de granulations cytoplasmiques visibles aux colorations panoptiques
- Les estérases, positives dans les cellules granuleuses. Le fait que ces estérases soient inhibées par le fluorure signe l'appartenance d'une cellule à la lignée monocyttaire

- **Caryotype** :

Il n'est pas nécessaire au diagnostic. Les anomalies sont très fréquentes et variées: translocations t(15 ; 17)(q23 ; q32) des leucémies promyélocytaïres (M3), translocation t(8 ; 21)(q22;q22) trouvée dans 25 % des cas de M2, inversion inv(16) des M4 éosinophiles, anomalies du 11 des M5, du 5 ou 7 dans les M6.

- **Biopsie ostéo-médullaire** :

Elle ne s'impose que lorsqu'il existe une fibrose importante, rendant le myélogramme d'interprétation difficile voire impossible (densité cellulaire quasi nulle). Elle permet d'affirmer l'envahissement leucémique, mais n'en précise pas le type.

V) TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES

1-Les facteurs pronostics

L'identification de facteurs pronostics est essentielle pour adapter le traitement, le diminuer dans les formes les plus favorables et ainsi réduire le risque potentiel de séquelles, ou l'augmenter dans les cas les plus graves.[86]

a-Facteurs de pronostics des LAL de l'enfant :

a-1- Facteurs liés au patient :

- Âge :

L'âge au diagnostic est un critère retrouvé dans toutes les études avec un bon pronostic pour les enfants de 1 à 9 ans. [86]

- Sexe :

Le sexe masculin est généralement associé au mauvais pronostic. [87]

- Facteurs nutritionnels et ethniques :

Le risque de rechute de LAL est plus élevé en cas de malnutrition, en raison d'une plus fréquente diminution des doses du traitement d'entretien, de la modification du métabolisme des drogues et d'une moins bonne compliance au traitement dans les milieux défavorisés. [86]

Dans un essai récent multi - institutionnel USA ; les patients noirs ont continué à avoir une réponse plus mauvaise que les patients blancs. Malgré cette conclusion ; une étude a montrée qu'avec l'égalité d'accès au traitement efficace, les patients noirs peuvent avoir des taux de guérison aussi grands que ceux des patients blancs.[87]

a-2-Facteurs liées à la maladie :

- Leucocytose au diagnostic (critères NCI) :

Au cours d'une conférence de consensus menée en 1993 sous l'égide du NCI, plusieurs groupes d'Amérique du Nord ont adopté une classification commune extrêmement simple et reproductible pour les LAL à précurseur B.[88 ;89]

Le groupe à risque standard regroupe les enfants âgés de 1 à 9,99 ans dont la leucocytose initiale ne dépasse pas 50 giga/l. Ce groupe standard correspond à deux tiers des patients.

Le groupe à risque élevé concerne un tiers des patients, soit parce qu'ils sont âgés de 10 ans ou plus, soit par ce que la leucocytose initiale est supérieure ou égale à 50 giga/l .[88]

- Phénotype T :

La classification NCI ne concerne pas les LAL T, la plupart des auteurs s'accordant pour les traiter soit comme le groupe à risque élevé du NCI, soit par un protocole intensif spécifique. .[88]

- Type d'anomalie génétique :

Anomalies de très mauvais pronostic

Il s'agit de la translocation de Philadelphie [t (9; 22)], des anomalies qui impliquent le gène MLL sur la bande 11q23, des hypodiploïdies (< 44 chromosomes). .[88]

Anomalies de pronostic plutôt favorable

Hyperdiploïdie (50 -60 chromosomes) se produit dans 30 % des cas et est associée avec un bon pronostic, particulièrement s'elle est associée avec des trisomies de chromosomes 4, 10 et 17.

La translocation t (12 ; 21) (p12 ; q22) (TEL / AML1) survient de 15 à 25 % des enfants à LAL à précurseur B et est associée au bon pronostic.

a-3-Facteurs thérapeutiques :

- Rapidité de réponse au traitement initial : .[88]

Ce critère s'est imposé au cours des deux dernières décennies comme un critère majeur permettant d'isoler un groupe de patients qui répondent lentement au traitement initial et qui nécessitent une intensification thérapeutique. Le poids de ce critère « répondeur lent » est particulièrement fort pour les patients du groupe « haut risque NCI » et pour les LAL T.

*** Corticorésistance :**

Défini par Riehm dès 1987, le groupe des « mauvais répondeurs à la prednisone » (PPR, poor prednisone responders dans la littérature de langue anglaise) est constitué par les patients chez qui persiste une blastose sanguine supérieure à 1 giga/l après 7 jours de traitement par prednisone à la dose de 60 mg/m²/j et une injection intrathécale de méthotrexate. Ce critère est particulièrement intéressant dans les formes T au cours desquelles il est fréquemment observé (40 % des cas) et de pronostic particulièrement préoccupant.

*** Chimiorésistance**

Ce critère repose sur le pourcentage de blastes qui persiste dans la moelle osseuse après 7, 14 ou 21 jours de chimiothérapie. Le moment d'évaluation

diffère donc selon les auteurs mais les modalités d'évaluation sont consensuelles : on dit que la moelle est

- M1 lorsque le pourcentage de blastes médullaires est inférieur à 5 % (rémission cytologique),
- M2 entre 5 et 25 %
- M3 lorsque plus de 25 % des cellules nucléées médullaires sont des lymphoblastes.

*** Échec d'induction :**

Défini par l'absence d'obtention de la rémission complète au terme de l'induction (généralement à j35), ce groupe est de pronostic particulièrement difficile. Certains vont en rémission complète avec une chimiothérapie additionnelle et entrent alors dans le groupe des répondeurs lents.

- Analyse de la maladie résiduelle :

Elle consiste à évaluer quantitativement la maladie résiduelle en fin d'induction (généralement à j35), alors même que la rémission complète cytologique est obtenue, c'est-à-dire alors que moins de 5 % de lymphoblastes sont décelables dans la moelle.[88 ;89]

*** Techniques d'évaluation :**

L'évaluation de la maladie résiduelle est possible grâce à l'étude de marqueurs de clonalité qui peuvent être soit le réarrangement du gène des immunoglobulines et du récepteur T, soit un phénotype aberrant détectable en cytométrie de flux, soit un transcrite de fusion. Toutes les cellules leucémiques

d'un patient provenant d'un même clone lymphoïde portent un réarrangement spécifique du gène des immunoglobulines, ou du récepteur T ou des deux. Le clone malin peut également être détecté en cytométrie de flux en

utilisant plusieurs marqueurs de membrane définissant un phénotype aberrant, qui n'est pas porté par les cellules normales de la moelle osseuse.[88]

*** Signification pronostique :**

La persistance d'une maladie résiduelle supérieure ou égale à 10^{-2} dans la moelle à j35 de la chimiothérapie d'induction est hautement prédictive d'un risque de rechute élevé, quel que soit le contexte (leucémie de la lignée B ou T, risque NCI standard ou élevé). On sait maintenant que des maladies résiduelles supérieures à 10^{-3} (une cellule sur 1 000) à j35 sont également très prédictives de rechute ultérieure si la lenteur de réponse est également constatée 1 mois plus tard..[88]

Cas particulier du nourrisson de moins de 1 an

Les LAL sont particulièrement graves dans cette tranche d'âge. Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'âge inférieur à 6 mois, une leucocytose initiale > 300 giga/l, un réarrangement MLL, une résistance à la corticothérapie initiale. .[88]

b-Facteurs de pronostic des LAM de l'enfant : .[89]

Dans AML, les facteurs avec une signification pronostic favorables, incluent

- Syndrome de Down,
- les anomalies de caryotype inv (16), t (8,21)

vue dans les leucémies de core binding facteurs (CBF) et t (15,17).

Les facteurs de mauvais pronostic incluent,

- FLT3 (un membre de la famille des récepteurs de la tyrosine kinase) internal tandem duplication (FLT3-ITD), thérapie liée à la LAM (therapy-related AML),
- AML résultant de syndrome de myélodysplasique (MDS),
- les sous types M6 et M7 de FAB,

- monosomie 7, del 5q (moins fréquent),
- anémie réfractaire avec excès des blastes en transformation (RAEB-T).

Les patients sans facteurs de pronostic favorables ou mauvais sont considérés comme ayant un statut de risque intermédiaire.

2-Bilan pre-traitement

Examens indispensables à l'admission [90 ;91 ;92]

Tableau 9 Tableau des examens biologique du bilan prétraitement

Examens	Intérêts
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

3- Le traitement curatif des leucémies aiguës de l'enfant :

Il fait appel à une polychimiothérapie débutée dans un centre spécialisé et qui a pour objectif : [93]

- 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. [93]

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. [93]

Tableau 10 Les phases chimiothérapie [93]

Phase du traitement	chimiotherapie
induction	Corticoïdes, asparaginase vincristine +/- anthracyclines
Consolidation	Aracytine, méthotrexate, 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-mércaptopurine, méthotrexate
Prévention ou traitement méningé	Injections intrathécales (méthotrexate +/- Aracytine, corticoïdes) +/- radiothérapie crânienne (12 ou 18 Gys) : risque très élevé

Le suivi des enfants sous chimiothérapie: [94] [95]

La surveillance à moyen et long terme des enfants traités pour une L.A doit en fait répondre à deux objectifs principaux : dépister les récurrences et assurer une prise en charge.

a-Les conséquences de la chimiothérapie :

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

a-1-Toxicité hématologique

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

- Il est nécessaire que durant cette période l'enfant bénéficie de numérations régulières afin de détecter 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... appropriée d'éventuels effets secondaires des traitements reçus. 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.

a-2-Complications infectieuses [96]

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.

a-3-Complications cardiaques : [97]

Sont dues à l'utilisation des anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine...) à cause des perturbations des taux de kaliémie dont ils 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. En l'absence d'anomalie, une échographie tous les 4 à 5 ans peut être proposée, en rapprochant la surveillance au moment de la puberté.

Dans tous les cas d'atteinte myocardique, la prise en charge de l'enfant doit être confiée à un cardiologue pédiatre. Le traitement de première intention est généralement un inhibiteur de l'enzyme de conversion, en sachant que si une amélioration initiale est le plus souvent obtenue, certains patients devront tout de même ultérieurement être transplantés.

b-Dépistage des rechutes [99] [100] [101]

Les rechutes systémiques sont fréquentes et souvent diagnostiquées devant une pancytopénie inexplicquée 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 inexplicable, d'asthénie ou de pâleur inhabituelle, d'hématomes ou de pétéchies.

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'oeil 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'oeil.

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.

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.

En l'absence de symptomatologie extramédullaire, 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.

En revanche, toute rechute apparemment extramédullaire 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.

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.

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.

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.

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

VI-TRAITEMENT DE LA TRISOMIE 21

A l'heure actuelle le seul traitement qui existe est un traitement symptomatique : chirurgical en cas de malformation. antibiothérapie des épisodes infectieux [102].

Programme de surveillance à faire depuis la naissance, pendant l'enfance et à l'âge adulte.

⇒ ***Peut-on espérer un traitement de la trisomie 21 ?***

Aujourd'hui, il est admis dans les milieux scientifiques que la mise au point d'un traitement du déficit cognitif de la trisomie 21 est une perspective tout à fait imaginable. Il faut bien sûr rester prudent et ne pas susciter de vains espoirs chez les parents. Des chercheurs de l'université de Stanford (Californie)

viennent de publier récemment(2009) dans la revue Science Translational Médecine une étude qui suscite un certain espoir chez les scientifiques travaillant sur la trisomie 21. ces chercheurs ont montré qu'il était possible d'améliorer les capacités cognitives de souris, grâce à la stimulation de la production de norépinéphrine, un neurotransmetteur qui permet aux cellules nerveuses de communiquer. D'après ces chercheurs des essais cliniques chez l'homme pourraient être engagés prochainement. Et que dans les dix ans à venir, on devrait enregistrer des avancées très significatives pour la mise au point d'une thérapeutique. [103]. Un des auteurs de cette recherche Docteur A.salehi a indiqué que si on intervient suffisamment tôt, on pourrait aider les enfants trisomiques à mémoriser et à utiliser les informations. Théoriquement, cela pourrait conduire à une amélioration de leurs fonctions mentales.



CONCLUSION

Le syndrome de Down est l'anomalie chromosomique la plus fréquente , entraînant un retard mental de sévérité variable , un syndrome dysmorphique , des malformations viscérales, cardiaque , rénales ainsi il présente un facteur de risque élevé de développer certains cancers notamment les leucémies aiguës .

Du point de vue moléculaire ces leucémies résultent de multiples mutations qui affectent le chromosome 21 et qui se sont montrées impliquées dans l'expression des leucémies aiguës chez les enfants trisomiques 21.

Ce travail a pu élucider la relation entre le syndrome de Down et les leucémies aiguës et a pu mettre aussi la lumière sur le profil clinique, biologique ainsi que thérapeutique chez ces enfants atteints de ces leucémies .



RESUME

Titre : Syndrome de DOWN et les leucémies aiguës

Auteur : GHALLOUN Salma

Mots clés : leucémies aiguës – syndrome de DOWN – anomalies cytogénétiques .

Le syndrome de Down , encore appelé trisomie 21 représente l' anomalie chromosomique congénitale la plus fréquente ,qui se caractérise par un syndrome dysmorphique , un retard mental, des malformations congénitales mais aussi par un risque accru de développement des cancers surtout hématologiques(leucémies) par rapport à la populations générale durant la première enfance .

L'objectif de ce travail est de mettre le point sur les caractéristiques des leucémies aiguës au cours du syndrome de DOWN .

Les leucémies aiguës sont majoritairement des LAM et plus précisément le sous type LAM7 et rarement des LAL .

Des études ont montré l'implication de plusieurs facteurs de transcription dans la différenciation de ces cellules anormales dont RUNX1 ,SON ...localisés tous sur le chromosome 21 .

Il faut noter que les patients trisomiques 21atteints de leucémies aiguës présentent un pronostic favorable et les taux de guérison suite à la chimiothérapie est de 70-100 %.

Le syndrome de DOWN représente un véritable modèle d'étude in vivo pour mieux comprendre les mécanismes de leucémogénèse et ouvrir des perspectives pour des thérapies ciblées .

ABSTRACT

Title : DOWN Syndrome and Acute Leukemias

Author : GHALLOUN Salma

Keywords : DOWN Syndrome - Acute Leukemias- Cytogenetic abnormalities

Down syndrome, also known as trisomy 21, is the most frequent congenital chromosomal abnormality, characterized by dysmorphic syndrome, mental retardation, congenital malformations, but also by an increased risk of developing mainly hematologic (leukemia) cancers. Compared to general populations during early childhood.

The aim of this work is to investigate the characteristics of acute leukemia during DOWN syndrome.

Acute leukaemias are predominantly LAM and more precisely the subtype LAM7 and rarely LAL.

Studies have shown the involvement of several transcription factors in the differentiation of these abnormal cells including RUNX1, SON ... all located on chromosome 21.

It should be noted that trisomy 21 patients with acute leukemias have a favorable prognosis and the cure rates following chemotherapy is 70-100%.

DOWN syndrome represents a real in vivo study model to better understand the mechanisms of leukemogenesis and to open perspectives for targeted therapies.

ملخص

العنوان: متلازمة داون وسرطان الدم الحاد

من طرف: غلون سلمى

الكلمات الأساسية : متلازمة داون, سرطان الدم الحاد, التشوهات الوراثية الخلوي

متلازمة داون أو ما يسمى أيضا تثلث الصبغي 21, يمثل الشذوذ الصبغي الخلقي الأكثر شيوعا, والتي تتميز بالتشوه الخلقي, بالتخلف العقلي وبالعيوب الخلقية, وكما أنها تتميز أيضا بخطر الإصابة بأمراض السرطان خصوصا الدموية(سرطان الدم) مقارنة مع مجموع السكان في مرحلة الطفولة . الهدف من هذا البحث هو استعراض خصائص سرطان الدم الحاد في متلازمة داون.

سرطان الدم الحاد أو اللوكيميا هي في الأغلب سرطان الدم النخاعي الحاد وبالتحديد النوع الفرعي سرطان الدم النخاعي الميوبلاستي ونادرا سرطان الدم اللمفاوي الحاد.

وقد أظهرت دراسات تدخل عدة عوامل النسخ في التمايز الخلوي لهذه الخلايا الشاذة من بينها

RUNX1 , SON المتواجدة على الصبغي 21

يجب التذكير أن المرضى الذين يعانون من متلازمة داوت مع اللوكيميا الحادة لديهم تشخيص جيد كما

أن نسبة الشفاء تتراوح ما بين 70-100 % تبعا للعلاج الكيماوي.

تمثل متلازمة داون نموذجا حيا لدراسة وفهم آليات حدوث الابيضاض وخلق فرص للعلاجات

المستهدفة.



BIBLIOGRAPHIE

1) Dalla Piazza S. et Dan B.

Handicaps et Déficiences de l'enfant. Editions De Boeck Université

2) Flori E, Doray B, Carelle N

Trisomie 21 : module 02 : de la conception à la naissance ; item 31, 2006/2007
faculté de médecine de Strasbourg sur Internet www-ulpmed.u-strasbg.fr

3) Dr florence AMBLARD

trisomie 21 (31c) , juillet 2005 ; www-sante.ujf-grenoble.fr/sante

4) N. MORICHON, C. TURLEAU.

2ème partie – à propos d'une maladie chromosomique : la trisomie 21. Revu Prat,
2006, 56 : 1357-1362

5) A. HENDERSON, SA LYNCH, S WILKINSON, ET AL.

Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in
the community.

6) N. J. ROIZEN

Down syndrome and associated medical disorders. Ment. Retard. Dev.
Disabil. Res. Rev, 1996, 2: 85-89.

7) S. R. SHOTT.

Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. Am J Med Genet , 2006,
142 (C): 131-140.

8) Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al.

Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer
2011;47(17): 2493-511.

9) kebriari P, Anastasi J, Larson RA,

Acute lymphoblastic leukemia, Diagnosis and classification. Brest Pract Resclin
Heamatol.2002; 15:597-621

12) Lewis B. Silverman MD

Acute lymphoblastic Leukemia in infancy *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1070-1073

13) 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

15) M Fourmier, A Lambiliotte .

Rôle du biologiste dans le diagnostic et le suivi des LAL de l'enfant *Ann. Biol.* 1998 56 :343-7

16) Christian B

Leucémies aiguës lymphoblastiques, Publié le : 20 décembre 2004

17) A.Quessar, N.Hda, M.Lamchahb, 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

18) HAS.Guide ALD sur les leucémies aiguës de l'adulte.novembre 2011.

19) Preudhomme C, Llopis L, Boissel N.

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

20) Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al.

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

21) Gorden J. Piller, A, Great W.

Historical Review LEUKEAMIA +/- A BRIEF HISTORICAL REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950
British journal of haematology, 2001, 112, 282-292

22) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC; 2008.

Arber DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016.

23) Perrilat F,

Cancer causes control 2001 ; 12 :935-41

24) Richard L.G, Forester J, Lukens J, Paraskevov F, Greer JP, Rodgers G

Vintrobe's Clinical Hematology, Vol.2, 10th ED, 1998

25) Institut de veille Sanitaire

Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon, rapport d'étude, Avril 2001

26) 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 Vauhallan (Essonne)
Rapport d'investigation – Mai 2003 – Résumé du rapport.

27) Liesner RJ, Goldstone AH.

ABC of clinical haematology : The acute leukaemias
Br Med J 2001; 314: 733-743

28) Campus national d'hématologie TICEM-UMVF

Leucémie aigue

Société française d'hématologie MAJ:22/03/2006

**29) Poplack DG. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shot Shaatil SJ, Furie B and Cohen HJ
til**

Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia

Hematology basic principals and practice

New York: Churchill livingstone 1999: 776-784

30) F.bauduer

Aspects cliniques des leucémies aiguës
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10

**31) L-ELARQAM, T.BENOUCANE, M.KHORASSANI, M.KHATTAB,
F.M'SEFFER SEFFER-ALAOUI**

LEUCEMIES AIGUES TRES HYPER-LEUCOCYTAIRES DE L'ENFANT
Expérience de l'unité d'hématologie-oncologique pédiatrique, service
de pédiatrie II- Hôpital d'enfant- Rabat Médecine du Maghreb n° 121

32) Riccardo S.Coci Cosimo G. mo Gian luca B B. Stefani V. Luigi Z.Sisto

Musculoskeletal Manifestations in Pediatric Acute Leukemia.
J pediatric Orthop 2008; 28: 20Y28

33) Pierre FENAUX

d'hématologie clinique, Hôpital Avicenne Université Paris 13
«Les leucémies aiguës»

34) S.Mansouri, S.Aractingi

Manifestations cutanées des leucémies EMC-Dermatologie- Cosmétologie,
Volume 1, Issue 2, May 2004, Pages 87-96

35) J.-H.dalle a, L.Mortier.

Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique
Archives de Pédiatrie 9 (2002)1046-1049

36) W.Chebbi, F.Bouattour

Erythème nouveau révélant une leucémie aiguë myéloblastique, la revue
de médecine interne

37) 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

38) H Tenenbaum

Pathologie générale et parodontologie EMC Odontologie
29S (2008) S337-S4 11
23-447-A-2010

39) 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

40) H.Nafil, I.Tazi, L.Mahma

Leucémie aigue myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale

Journal de pédiatrie et de puériculture,

In press, corrected Proof, available on line 20 june 2011

41) <http://genome.cse.ucsc.edu/goldenPath/stats.html>

42) <http://www.nature.com/gim/journal/v8/n1/full/gim20061a.html>

43) Zeller, B.

Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. British Journal of Haematology 2005 Mar; 128(6):797-804.

44) Maloney KW.

Acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome: an updated review. British Journal of Haematology. 2011 Nov;155(4):420-5

45) James R, et al.

Acute leukemia in children with Down's syndrome: the importance of population-based study. Haematologica 2008;93(8):1262—3.

46) Chessells JM, et al.

Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child 2001;85(4):321—5.

47) Pui CH, et al.

Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 1993;11(7):1361—7.

48) Frost BM, et al.

Cellular cytotoxic drug sensitivity in children with acute leukemia and Down's syndrome: an explanation to differences in clinical outcome? *Leukemia* 2000;14(5):943—4.

49) Zwaan CM, et al.

Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood* 2002;99(1):245—51.

50) Whitlock, J.A.

Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study. *Blood* 2006, 106, 4043–4049.

51) Bassal, M.

Lymphoblast biology and outcome among children with Down syndrome and ALL treated on CCG-1952. *Pediatric Blood & Cancer* 2005, 44, 21– 28.

52) Hertzberg L, et al.

Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. *Blood* 2010;115(5):1006—17.

53) Kuhn DE, et al.

Human chromosome 21-derived miRNAs are overexpressed in down syndrome brains and hearts. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;370(3):473—7.

54) Chen J, Odenike O, Rowley JD

Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nat Rev Cancer* 2010;10(1):23—36.

55) Rabin KR, Whitlock JA.

Malignancy in children with trisomy 21. *Oncologist* 2009;14(2):164—73.

56) Zwaan MC, et al.

Acute leukemias in children with Down syndrome.

Pediatr Clin North Am 2008;55(1):53—70, x.

57) Tandonnet J, et al.

Myeloid leukaemia in children with

Down syndrome: report of the registry-based French experience between 1990 and 2003. *Pediatr Blood Cancer*

2003;54(7):927—33.

58) Taub JW, et al.

Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down syndrome and non-Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin.

Blood 1999;94(4):1393—400.

59) Muntean AG, et al.

Transcription factor GATA-1 and Down

syndrome leukemogenesis. *Leuk Lymphoma* 2006;47(6): 986—97.

60) Wechsler J, Greene M, Mc Devitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al.

Acquired mutations in GATA1 in the

megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Nat Genet*

2002;32:148—52.

61) Ahmed M, Sternberg A, Hall G, Thomas A, Smith O, O'Marcaigh A, et al.

Natural history of GATA1 mutations in Down syndrome.

Blood 2004;103:2480—9.

62) Crispino JD.

GATA1 mutations in Down syndrome: implications

for biology and diagnosis of children with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukaemia.

Pediatr Blood Cancer 2005;44:40—4

- 63) **Malinge S, Izraeli S, Crispino JD.**
Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619—28.
- 64) **Johansson B, Harrison CJ.**
Acute myeloid leukemia. In: Heim S, Mitelman F, editors. *Cancer Cytogenetics*. 3rd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2009. p. 45—139.
- 65) **Hasle H.**
Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001;2(7):429—36.
- 66) **Okuda T, et al.**
Expression of a knocked-in AML1-ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood* 1998;91(9):3134—43.
- 67) **Fonatsch C.**
The role of chromosome 21 in hematology and oncology. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49(6):497—508.
- 68) **Preudhomme C, et al.**
High incidence of biallelic point mutations in the Runt domain of the AML1/PEBP2 alpha B gene in Mo acute myeloid leukemia and in myeloid malignancies with acquired trisomy 21. *Blood* 2000;96(8):2862—9.
- 69) **Rainis L, et al.**
The proto-oncogene ERG in megakaryoblastic leukemias. *Cancer Res* 2005;65(17):7596—602.
- 70) **Loughran SJ, et al.**
The transcription factor Erg is essential for definitive hematopoiesis and the function of adult hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 2008;9(7):810—9.

71) **Salek-Ardakani S, et al.**

ERG is a megakaryocytic oncogene.
Cancer Res 2009;69(11):4665—73.

72) **Ng AP, et al.**

Trisomy of Erg is required for myeloproliferation
in a mouse model of Down syndrome. Blood
2010;115(19):3966—9.

73) **P. A. BENN**

Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and
second trimester testing
Clin.chim.acta, 2002, 323: 1-16.

74) **L. PARSCAU.**

Trisomie 21.
Rev Prat, 2001, 51: 545-549.

75) trisomie21: Atlas of Genetics and Cytogenetic in Oncology and
Hematology.

76) **D. ROTTEN, H. DECROIX, J.M. LEVAILLANT.**

Trisomie 21 : prise en charge, du diagnostic anténatal à l'adolescence.
Trisomie 21,EDK, Paris, 2005.

77) **C. C. PETERSON, RN.**

A review of biochemical and ultrasound Markers in the detection of Down
syndrome.
J.Perinat.Educ, 2006, 15 (1): 19-25.

78) **T. RESEN, M. E. D'ALTON.**

Down syndrome screening in the first and second trimestres: what do the data
show? Semin Perinatol, 2005, 29: 367-375.

79) **F. MULLER.**

Marqueurs sériques maternels de la trisomie 21 foetale.
Ann. Biol Clinn, 2002, 60 : 689-92

80) P. ROZENBERG.

Down syndrome screening by ultrasound.
Gynecol.Obstet.Fertil, 2005, 33: 526-532

81) . F Bauduer

Aspects cliniques des leucémies aiguës
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10

82) Christian. B

Leucémies aiguës lymphoblastiques
Publié le : 20 décembre 2004.

83) MBENSA L., NGIYULU R., BINDA P., LUKUNI L.
LA LEUCEMIE AIGUE DE L'ENFANT : INCIDENCE ET
MANIFESTATION CLINIQUE EN MILIEU TROPICAL
Médecine d'Afrique Noire : 2000, 40 (8/9)

84) Botton S, P. Fenaux, B. Quesnel .Facteurs pronostiques des leucémies
aiguës et des
lymphomes : *Réanimation* 2002 ; 11 : 306-16. *Éditions scientifiques et
médicales
Elsevier SAS. 2002.*

**85) Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D,
Lutz P, Coze C,
Perel Y, Raphael M, Terrier-Lacombe M.J,** The Societ~ française
d'oncologie
pédiatrique LMB89 protocole : highly effective multiagent chemotherapy
tailored to the
tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell
lymphomas and
L3 leukemia, *Blood* 97 ,**2001**, 3370-3379.

86) Les leucémies aiguës, diagnostic et évolution.

[http://lyon-sud.univlyon1.
fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=13204029](http://lyon-sud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=13204029)
29 584 consulté le 05/04/2014.

87) Harif M, Professeur de l'Enseignement Supérieur, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Directeur du CHU Mohammed VI, Marrakech, Président du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique, **Le cancer chez l'enfant** : Aspects pratiques, Ouvrage édité avec le soutien de la Fondation Sanofi-Espoir (2002)

88) Boissel N.
Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës
Réanimation 15 (2006) 278–284

89) Rosemarie F, Christiane S, Michaela B.
Glucocorticoids in the Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Hodgkin's Disease
Clin Cancer Res 2007; 13(23) December 1, 2007

90) Y Perel, A Auvrignon, T Leblanc, G Michel, Y Reguerre, 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

91) Bertrand a, Y
Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant
Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344

92) Tabone M.
Surveillance et devenir des enfants traités pour leucémie aiguë lymphoblastique
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 4-080-D-30 2003, 7 p.

93) Isabelle P.
Suivi des enfants sous chimiothérapie

94) Marcos Borato V.
UTILISATION DE LA CEFTRIAXONE DANS LE TRAITEMENT DES
EPISODES FEBRILES
CHEZ L'ENFANT NEUTROPENIQUE
Médecine et Maladies Infectieuses - octobre 1999

- 95) Arch Pein F, Vassal G, Sakiroglu C, Tournade MF, Lemerle J.**
Aspects pédiatriques de la toxicité cardiaque des anthracyclines et implications pratiques pour sa prévention.
Pédiatr 2001 ; 2 : 988-999
- 96) Roth C, Schmidberger H, Lakomek M, Witt O, Wuttke W, Jarry H**
Reduction of gamma-amino butyric acid-ergic neurotransmission as a putative mechanism of radiation induced activation of the gonadotropin releasing hormone-pulse generator leading to precocious puberty in female rats.
Neurosci Lett 2001; 297: 45-48
- 97) 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
- 98) 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
- 99) Bader-Meunier, G Tchernia , JP Dommergues**
Séquelles neurocognitives au décours des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant .
Arch Pddiatr 1996;3:745-7,i8
- 100) trisomie 21: Atlas of Genetics and Cytogenetic in Oncology and Hematology**
- 101) Henri Bléhault Médecin et directeur de la recherche de la Fondation Jérôme-Lejeune.** le 19/11/2009 <http://www.la-croix.com/Peut-on-espérer-un-traitement-de-la-trisomie-21-/article/2402107/5547>.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالحالصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد



متلازمة داون وسرطان الدم الحاد

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيدة : غلون ملمي

المزودة في 24 أبريل 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: متلازمة داون, سرطان الدم الحاد, التشوهات الوراثية الخلوي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية