

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 55

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Soukaina EL JOUAI
Née le 30 Juillet 1990 à Casablanca

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Diagnostic – Leucémies aigues – Frottis sanguin – Biologie moléculaire.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنتَ العليمُ الحكيمُ"

سورة البقرة: الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE 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. El Hassane AHALLAT

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

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. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACoubi Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAoui Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
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. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
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*

Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur ERSM**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

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. MOHAMMADI Mohamed
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. EZZAITOUNI Fatima
 Pr. LAZRAK Khalid*
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*
 Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Traumatologie Orthopédie
 Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie

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

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 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. HSSAIDA Rachid*
 Pr. LAHLOU Abdou
 Pr. MAFTAH Mohamed*
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. NASSIH Mohamed*
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
 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

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie

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
 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

Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

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. EL MANSARI Omar*
 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. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

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

Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
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. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
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
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
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*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie

(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Nouredine
 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. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Moncef*
 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

Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Parasitologie
 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

Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 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
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

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. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

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*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 Pr. BENSEFFAJ Nadia
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 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

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique
 Immunologie
 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. GHANIMI Zineb
 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*

Avril 2013

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

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

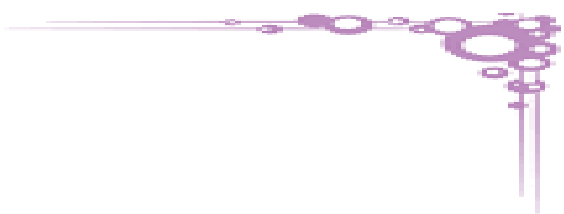
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A mes très chers parents

EL JOUAI DI ABDENNASSER

EDDAHBI IDRISSE FOUZIA

*Les deux personnes qui ont toujours été présents pour me chérir, me protéger
et me soutenir tant moralement que matériellement pour que je puisse
atteindre mon but.*

Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité et de dévouements.

*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 pour
mes études et mon éducation.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon amour et mon attachement indéfectible.*

Je vous aime et je donnerai ma vie pour vous.

A mon très cher frère et mon confident

Le Docteur EL JOUAI DI OUSSAMA

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et ma gratitude envers toi, tu m'as toujours soutenu et encouragé de près et de loin, ton aide m'es beaucoup apprécié et tes conseils m'aident à évoluer.

Mille mercis pour ton affection, ton aide et ton soutien qui ont marqués tous les stades de ma vie.

Je t'aime au-delà des liens du sang et à jamais

J'espère que tu trouveras dans cette thèse l'expression de mon affection pour toi.

Je te souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Je suis très fière de toi petit frère chéri.

T'avoir à mes côtés est le baume de mon existence, JE T'AIME

A mes chères grand-mères MARSI BATOUL, JDAA KHADIJA

Trouvez ici les expressions de ma tendresse, mon respect et mon affection.

Que Dieu vous protège.

*A la mémoire de mes grands-parents EL JOUAI DI AHMED, EDDAHBI
IDRISSI MOSTAPHA*

*A la mémoire de mes oncles EDDAHBI IDRISSI HAKIM, KESRAOUI
MOSTAPHA*

J'aurai tant aimé vous voir parmi l'assistance, que votre âme repose en paix.

A la famille EDDAHBI IDRISSI

*Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et votre grand
amour envers moi.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection les plus
sincères.*

J'espère être à la hauteur de vos attentes, je vous aime.

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A la famille EL JOUAI

Que ce travail soit l'expression de mon grand attachement.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

*A mes cousins LARAKI TAJEDDINE, LARAKI MOHAMED,
KESRAOUI OTHMANE et à ma cousine adorable KESRAOUI
MERJEM*

Que ce travail soit le témoignage de l'affection qui nous lie.

Je vous adore.

*A mes sœurs et amies LAAROUSSI SOUKAINA, EL FILALI
ZOUBIDA*

*Vous êtes pour moi des sœurs et amies sur qui je peux compter, en
témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail, et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

A ma très chère amie FATHALLAH ANISSA

Merci pour ton amitié qui m'est très chère, merci pour ta confiance, que ce travail soit le témoignage de mon affection.

Tu es une perle rare.

A ma sœur le docteur EL MOUSSAOUI SARA

Nous voilà arrivées à la fin d'un long et difficile parcours qu'on a pu réussir avec beaucoup de courage.

Tu es plus qu'une amie tu es une sœur, tu étais toujours présente pour me soutenir, m'écouter et me gêter.

Pour cette belle et précieuse amitié, pour cette forte relation qui nous lie, et pour toutes les grandes aventures qu'on a pu partager avec beaucoup de folie et qu'on partagera encore et encore, je te dédie ce travail avec un très grand amour.

Merci d'être toujours là pour moi.

A mon ami le docteur

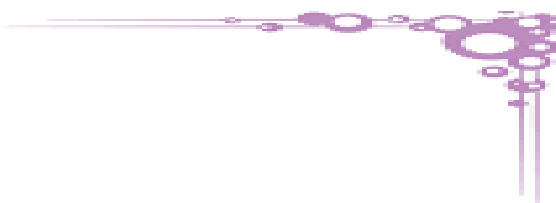
MOHAMMED FAYCAL BOUZOUBA

Ton grand cœur et ta générosité n'ont pas de limites.

Merci pour le soutien et l'aide que tu m'as apporté, merci pour tous les moments qu'on a passé ensemble pendant ce parcours.

Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A tous mes ami(e)s et collègues pharmacien(ne)s : Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble tout au long de ces années, je vous souhaite le bonheur et le succès dans votre vie.



Remerciements

A notre cher maître et président de thèse
Monsieur le professeur AZLARAB MASRAR
Professeur d'hématologie biologique
Chef de service hématologie biologique
Hôpital Ibn Sina - Rabat

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en
acceptant de présider cette thèse.

Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes qualités
morales, humaines et professionnelles.

Nous vous prions de trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre
sincère reconnaissance.

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame le professeur MONA NAZIH

Professeur d'hématologie biologique

Centre de transfusion sanguine

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V - Rabat

Vous m'aviez fait l'honneur de me confier ce travail, qui n'aurait pu se faire sans vos précieuses directives et vos judicieux conseils.

Je tiens à vous exprimer ici toute ma gratitude pour votre grande disponibilité, pour votre douceur, votre gentillesse, pour votre soutien indéfectible et pour votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

À notre maître et juge de thèse

Madame le professeur SAIDA TELLAL

Professeur de biochimie

Chef de service de la formation continue

Hôpital Militaire d'Insertion Mohammed V - Rabat

*Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez
accepté de siéger dans notre jury.*

*Cet honneur que vous nous faites et pour nous l'occasion de vous témoigner
respect et considération.*

Soyez assuré de nos remerciements sincères.

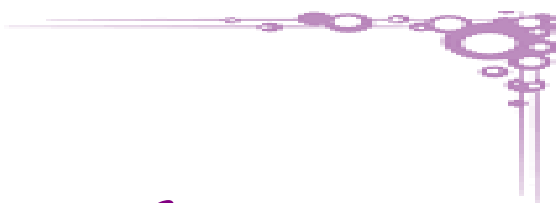
A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur SOUAD BENKIRANE
Professeur agrégé d'hématologie biologique
Service Hématologie biologique
Hôpital Ibn Sina – Rabat

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire
partie de nos juges.*

*Vos grandes qualités humaines et professionnelles ont toujours suscité notre
admiration.*

Veillez trouver ici l'expression de notre grande considération.

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



Liste des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS

AML1	: Acute myeloid leukemia
ATRA	: Acide tout-trans-rétinoïque
BAL	: Leucémie aigue biphénotypique
CBFB	: Core binding factor
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CFU-GEMM	: CFU pour Colony forming unit
Chr	: Chromosome
CIVD	: Coagulation Intra-Vasculaire disséminée
CMF	: Cytométrie en flux
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
Del	: Délétion
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
EDTA	: Ethylène diamine tétra-acétique
EGIL	: European groups for the immunologiques caractérisations of leukemias
EPO	: Erythropoïétine
ETO	: Twenty Eight One
FAB	: Franco-américano-britannique
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
FT	: Facteur de transcription
GEMM pour Granulocyte, Erythrocyte ; Monocyte, Mégacaryocyte	
HTLV-1	: Human T-cell leukemia/Lymphoma virus type 1
inv	: Inversion
LA	: Leucémie aigue
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: Leucémie aigüe myéloïde
LCR	: Liquide céphalorachidien
LNH	: Lymphome non hodgkinien

m-BCR	: Minor breakpoint cluster region
M-BCR	: Major breakpoint cluster region
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
MLL	: Mixte lineage leukemia
MPO	: Myéloperoxydase
MYH11	: Smooth muscle myosin heavy chain
NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase chain reaction
PDF	: Produit de dégradation de fibrinogène
Ph	: Chromosome Philadelphie
PML	: Pro-myelotic leukemia
PNN	: Polynucléaire neutrophile
PSA	: Periodic Acid-schiff
RAA	: Rhumatisme articulaire aigu
RAI	: Recherche d'agglutinines irrégulières
RAR	: Récepteur alpha de l'acide rétinoïque
Rh	: Rhésus
SCF	: Stem cell factor
SCL/TAL1	: Stem-cell ligand/T-cell acute leukemia 1
SIL	: SCL interrupting locus
SNC	: Système nerveux central
t	: Translocation
TAL-1	: T-Cell acute leukemia
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TEL/ETV6	: Translocation ets leukemia/Ets variant leukemia like 6
VGM	: Volume globulaire moyen

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus.....	20
Figure 2 : les différentes étapes de l'hématopoïèse.....	24
Figure 3: Mécanisme de la leucémogénèse.....	28
Figure 4: Polyadénopathies cervicales révélatrices d'une LAL-T	33
Figure 5: Lésion nodulaire arciforme et de nombreuses lésions papulonodulaires	36
Figure 6: Hyperplasie gingivale chez un patient atteint de leucémie aigue myéloïde.....	37
Figure 7: Prélèvement veineux au pli du coude pour la réalisation d'hémogramme.....	40
Figure 8: Réalisation d'un myélogramme.....	48
Figure 9: Frottis médullaire	49
Figure 10: Etapes de l'analyse cytogénétique.....	55
Figure 11 : 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.....	74

- Figure 12: Leucémie aigue myéloblastique (LAM 1-FAB) chez une femme de 44ans (frottis sanguins), les blastes ont un cytoplasme bleu (=Basophiles), l'un d'entre eux contient des granulations (flèche) ce qui permet d'évoquer une leucémie aigue myéloblastique.....74
- Figure 13: Homme de 24ans, 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).75
- Figure 14 : Myélogramme réalisé chez une jeune fille de 17ans, 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.....75
- Figure 15 : 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).76
- Figure 16 : 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 chromatiniens.....76

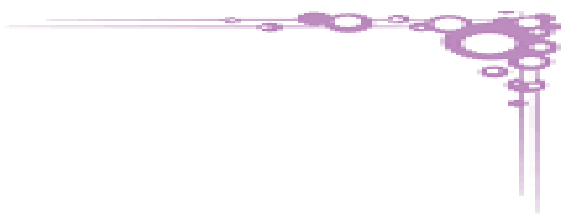
- Figure 17: LAM de type érythroleucémie (LAM 6), forme classique, les myéloblastes (certains avec granulations azurophiles, parfois un corps d'Auer) représentant au moins 20% des éléments granulomonocytaires et associés à une érythroblastose représentant plus de 50% du total des cellules médullaires.....77
- Figure 18: 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.....77
- Figure 19: Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 1 (LAL 1) : La morphologie correspond ici à celle de petites lymphoblastes : Petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléoles visibles.....99
- Figure 20 : 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 visibles.99
- Figure 21 : Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 3 (LAL 3, Burkitt) : Grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles..... 100

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score d'identification de la lignée en cause.....	53
Tableau 2: Quelques entités clinicobiologiques classiques au sein des leucémies aigues.	56
Tableau 3 : Cytologie LAM, classification «FAB»	73
Tableau 4 : Cytologie LAL, Classification FAB	98
Tableau 5 : Classification «EGIL» LAL-B	101
Tableau 6 : Classification «EGIL» LAL-T	102
Tableau 7 :Système de score de l'EGIL pour les leucémies aigues biphénotypiques	107
Tableau 8 : Classification OMS 2008 : Leucémie aigue biphénotypique	108

LISTE DES SHEMAS

Schéma 1 : Approche algorithmique sur La classification des leucémies aigues	111
--	-----



Sommaire

Première partie Revue de la littérature	1
INTRODUCTION	2
HISTORIQUE	4
EPIDEMIOLOGIE.....	8
A- Epidémiologie descriptive	9
1- Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)	9
a- LAL de la lignée B.....	9
b- LAL de la lignée T.....	10
c- LAL de l'adulte.....	10
2- Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	10
B- Epidémiologie analytique.....	11
1- Facteurs héréditaires	11
a- Déficits congénitaux	11
b- L'instabilité chromosomique	11
2- Déficit immunitaire	12
a- Pathologie du microenvironnement.....	12
3- Les facteurs acquis	13
a- Les syndromes myéloprolifératifs	13
b- Les syndromes myélodysplasiques	13
c- Hémoglobinurie paroxystique nocturne	14

d- Autres néoplasies et virus	14
4- Les agents leucémogènes	14
a- Toxiques	14
b- Les alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II.	15
c- Novantrone	15
d- Chloramphénicol	15
e- Agents physiques	15
5- Les facteurs de risque professionnels	16
6- Facteurs domestiques et environnementaux	16
7- Les facteurs de risques particuliers à l'enfant.....	17
PHYSIOPATHOLOGIE	18
A- Hématopoïèse	19
1- Lieux de l'hématopoïèse	19
2- Cellules de l'hématopoïèse	20
3- Les étapes de l'hématopoïèse	22
B- Leucémogénèse	25
Deuxième Partie : Diagnostic	29
I- Les Aspects cliniques de la leucémie aigue	30
A- Les signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse	30
1- Le syndrome anémique	30
2- Le syndrome infectieux	31

3- Le syndrome hémorragique	31
B- Les signes en rapport avec le système tumoral	32
1- L'hypertrophie des organes hématopoïétiques	32
a- L'adénopathie	32
b- La splénomégalie	33
c- L'hépatomégalie	33
2- Le syndrome de leucostase	34
3- La localisation extra-hématologique	34
a- La localisation neuro-méningée	34
b- Les atteintes osseuses	35
c- Les atteintes cutanéomuqueuses	35
d- Atteintes gonadiques	37
e- Autres atteintes	37
C- Les formes cliniques particulières	38
1- Les formes pauci ou asymptomatiques	38
2- Les leucémies aiguës lymphoblastiques du nourrisson.....	38
3- Les leucémies aiguës chez la femme enceinte.....	39
II- Les Explorations paracliniques	40
A- Le diagnostic positif	40
1- Examens biologiques à visée diagnostique	40
a- L'hémogramme	40

b- Le myélogramme	46
c- La biopsie ostéomédullaire	50
d- L'étude cytochimique	51
e- L'immunophénotypage	52
f- L'étude cytogénétique	54
g- La biologie moléculaire des leucémies aiguës.....	57
2- Le bilan d'extension	67
a- L'étude du liquide céphalorachidien	67
b- La radiographie thoracique	68
c- Les radiographies du squelette	68
d- L'échographie abdominale	68
3- Le bilan de retentissement.....	68
a- Le bilan d'hémostase	68
b- Le bilan hydro-électrolytique	69
c- Le bilan microbiologique	69
d- D'autres examens	69
B- Le diagnostic différentiel.....	69
Troisième Partie : Classification	71
A- Leucémies Aigues Myéloïdes (LAM)	72
1- Classification FAB (French-American-British).....	72
2- Classification de l'OMS (l'Organisation Mondiale de Santé)	78

2.1- Classification de l'OMS 2001	78
2.2- Classification de l'OMS 2008	79
a- LAM avec anomalies génétiques récurrentes	79
b- LAM liées a des anomalies myélodysplasiques	82
c- LAM thérapie-induites:.....	84
d- Autres LAM (LAM NOS)	85
e- Sarcome myéloïde.....	92
f- Proliférations myéloïdes liées au syndrome de DOWN	94
g- Leucémies à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes	95
3- Les particularités des changements de classification	96
3.1- Pour les leucémies aigues myéloblastiques	96
3.2- Classification des Syndromes myélodysplasique	96
B- Leucémies Aigues lymphoblastiques (LAL)	98
1- Classification FAB	98
2- Classification «EGIL» (European Groups for the Immunologiques Caractérisations of Leukemias)	101
3- Classification OMS	102
3.1- Classification de l'OMS 2001	103
3.1.1- Classification de leucémies aigues lymphoïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes	103
3.1.2- Leucémies aigues lymphoïdes sans anomalies génétiques significatives	104

3.2- Classification OMS 2008	105
4- Particularités des changements de classification	105
C- Les leucémies aigues biphénotypiques	106
1- Définition	106
2- Classification EGIL	106
3-Classification OMS	107
D- Les limites des classifications des Leucémies aigues	109
E-Approche algorithmique de la classification des leucémies aigues	111
Conclusion	112
Résumé	
Références	

Première partie
Revue de la littérature

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloquées à un stade précoce de leur différenciation « Blastés ».

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

Elle représente un groupe hétérogène de maladies différentes par leurs présentations cliniques, leurs origines cellulaires et par les mécanismes moléculaires impliqués dans leurs pathogénèses.

On distingue en fonction de la lignée atteinte : ^[1]

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).
- Les leucémies aiguës Myéloïdes (LAM).
- Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées ; il s'agit des Leucémies aiguës biphénotypiques.

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

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés –basé sur la chimiothérapie, parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques- le rôle du biologiste de premier recours s'avère crucial notamment pour ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission.

HISTORIQUE

Parmi les premiers observateurs qui décrivent les leucémies figure le médecin microscopiste **Alfred Armand Louis Marie Velpeau** (1795-1867), à la suite de l'examen du cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé suite à une maladie qui a duré 2 ans caractérisée par une fièvre, faiblesse et présence de pierres urinaires. L'autopsie a objectivé une hypertrophie hépatosplénique (Probablement une transformation aigue d'un processus myéloprolifératif chronique).^[2]

En Octobre **1845**, une suite de patients qui sont morts avec une splénomégalie et adénopathie ont été enregistrés par le pathologiste **Edimbourg-Base J.H.Bennet**, qui propose le nom de «Leucocytémie» (Présence de pus dans le sang) pour décrire cet état pathologique.

Le terme «Leucémie» a été inventé en **1856** par le pathologiste allemand **Rudolf Virchow**. En tant que pionnier dans l'utilisation du photomicroscope en pathologie, il conclut que la maladie était plutôt due à un excès de production de globules blancs, en distinguant des formes spléniques et des formes lymphatiques.^[3]

La découverte de la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse par **Ernst Neumann** en **1869** a conduit au concept de «Leucémie myélogène» et a une classification en 3 formes (myélogène pure, splénique ou lymphatique avec trouble de la moelle).

Ce fut seulement en **1889** que **Wilhelm Epstein** discuta des cas d'évolution rapide qu'il nomma «Leucémies aigues» et distingua la transformation aigue des leucémies chroniques.

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

Les leucémies lymphatiques aiguës furent identifiées avant les leucémies myéloïdes aiguës. La connaissance de ces dernières bénéficia de l'étude des types cellulaires de la moelle osseuse et de l'identification des myéloblastes précurseurs des myélocytes, par **Otto Naegeli** qui les distingua des lymphocytes, distinction fondée sur des données morphologiques, cytochimiques et cliniques, et a décrit la «Leucémie myéloblastique» entité qui se substituait naturellement au diagnostic du mélange de deux leucémies.^[4]

En **1916**, **Giovanni Di Guglielmo** a proposé une classification des leucémies aiguës fondée sur un accord total entre tableau sanguin et durée d'évolution, il a distingué:^[5]

- Leucémie hyper aigue ou hémocytoblastique
- Leucémie aiguë ou myélo- ou lymphoblastique
- Leucémie subaiguë ou à type cellulaire mélangé

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

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (Caractérisées par leur prédominance au cours de l'enfance, et par leur réponse au traitement), des autres leucémies regroupées sous le terme générique de leucémies myéloïdes aiguës.^[6]

L'année **1976**, a connu la publication de la classification Franco-américano-britannique «**FAB**» fondée sur l'examen de lames colorées et l'emploi de réactions cytochimiques ce qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes et les leucémies non myéloïdes «Lymphoblastiques».^[7]

En **2001**, l'**Organisation Mondiale de la santé (OMS)** a proposé une classification en ajoutant des données génétiques et cliniques aux critères de la classification «FAB». ^{[1][8]}

EPIDEMIOLOGIE

A- Epidémiologie descriptive :

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

Cependant, les leucémies aigues représentent l'affection maligne la plus fréquente à l'âge pédiatrique d'environ 30% de l'ensemble des cancers de l'enfant.^[9]

Ainsi, on oppose souvent les leucémies aigues lymphoblastiques (LAL) aux leucémies aigues myéloblastiques (LAM).

1- Leucémies aigues 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).^{[10][11]}

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

a- LAL de la lignée B:^{[11][12]}

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.

b- LAL de la lignée T: ^[12]

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).

c- LAL de l'adulte: ^[13]

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

2- Leucémies aigues 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. ^{[13][14]}

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%).^[14]

B- Epidémiologie analytique

1- Facteurs héréditaires:^{[15][16]}

a- Déficits congénitaux :

Les observations d'enfants atteints de trisomie 21 ont montré une augmentation de la fréquence des LA 2 fois supérieure à la normale. Le rapport leucémie aigue lymphoïde et myéloïde est de 4/1 ce qui est similaire aux autres enfants. L'âge médian de survenue d'une leucémie aigue se produit de 2 à 3 ans plus tôt que pour les enfants non atteints de trisomie 21, qui est normalement de 5 ans. Parmi ces enfants atteints de trisomie 21 la leucémie aigue mégacaryoblastique (LAM7, FAB) est la plus fréquemment observée.

La Neurofibromatose de Recklinghausen présente des anomalies spécifiques d'un gène porté par le bras long du chromosome 17 en position 17q11.2, qui agit comme gène suppresseur tumoral. Les patients ayant une neurofibromatose ont une prédisposition au développement des LAM.^[17]

b- L'instabilité chromosomique:^[15]

Le syndrome de Bloom est une maladie génétique autosomique récessive rare, caractérisée par l'apparition de télangiectasie à la lumière, ce syndrome est associé à une augmentation de la fréquence des cancers et notamment des leucémies aiguës.

L'anémie de Fanconi est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif caractérisée par l'apparition progressive pendant l'enfance d'une aplasie médullaire, associée à des anomalies malformatives. Les patients atteints ont un risque élevé de développer une leucémie aigue.

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

2- Déficit immunitaire : ^[15]^[16]

Le syndrome de Wiskott Aldrich est une affection génétique récessive liée au chromosome X qui atteint presque exclusivement les garçons, cette pathologie prédispose à un risque accru de maladies auto-immunes et d'hémopathies malignes telles que les LA.

L'Ataxie télangiectasie est une maladie autosomique récessive qui associe un déficit immunitaire principalement humoral, une ataxie cérébelleuse progressive ainsi que des télangiectasies cutanées et muqueuses, ces enfants ont un risque de cancer accru essentiellement des lymphomes mais également des LA.

a- Pathologie du microenvironnement:

L'ostéoporose congénitale est une maladie héréditaire rare caractérisée par un remplacement progressif de la moelle osseuse par le tissu osseux anormal conduisant à une insuffisance médullaire. En plus il existe un risque accru de développement de LA.

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

3- Les facteurs acquis : ^{[15][16]}

a- Les syndromes myéloprolifératifs :

Les leucémies myéloïdes se transforment en l'absence de traitement en leucémies aigues myéloïdes ou plus rarement lymphoïdes après un délai de 3 à 5 ans.

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

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

La thrombocytopénie essentielle présente un taux de transformation en leucémie aigue très faible < à 5%.

b- Les syndromes myélodysplasiques :

Dans l'anémie réfractaire sidéroblastique les transformations en leucémie aigue sont de l'ordre de 10 à 15%.

Les anémies réfractaires avec excès de blastes ont un taux de transformation en leucémie aigüe de 30%.

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

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

c- Hémoglobinurie paroxystique nocturne :

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

L'évolution peut être émaillée de complications infectieuses ou thromboemboliques, notamment du système porte, elle peut se faire également vers l'insuffisance médullaire grave voire exceptionnellement vers les leucémies aiguës.

d- Autres néoplasies et virus :

Les autres pathologies, lymphomes, myélomes, carcinomes sont associées à une augmentation de la fréquence des leucémies aigues.

Certains virus sont connus pour augmenter le risque de LA : l'Epstein Barr Virus et les LAL3, ainsi que les HTLV1 (Human T-Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1) responsable du lymphome leucémique à cellule T adulte présent de manière endémique au Japon dans les caraïbes ainsi que dans l'Afrique de l'ouest et l'Amérique du sud.

4- Les agents leucémogènes : ^[18]^[19]

a- Toxiques :

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

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

b- Les alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II.

Les chimiothérapies anticancéreuses jouent un rôle dans le développement de certaines leucémies. Parmi ces traitements deux familles de produits sont spécialement incriminés, les alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II (étoposide, téniposide, anthracyclines).

Les leucémies aiguës développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou biphénotypique.

Le risque de leucémie aiguë persiste jusqu'à 10 ans après un traitement chimiothérapique.

c- Novantrone:

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

d- Chloramphénicol:

Le chloramphénicol est un antibiotique parfois utilisé en ophtalmologie, il a été démontré qu'il augmente la fréquence des LAL et des LAM chez l'enfant par le biais des aplasies médullaires et des régénérations oligoclonales.

e- Agents physiques: ^[19]

Les travaux expérimentaux réalisés chez l'animal, ainsi que les accidents survenus chez l'homme exposé à des radiations ionisantes (médecin radiologue,

survivants des explosions atomiques) ont clairement démontré l'effet leucémogène de ces radiations.

5- Les facteurs de risque professionnels : ^[19]

Dans l'industrie pétrolière, une étude a montré une association positive pour les LA myéloïdes parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées.

Dans l'industrie du caoutchouc, plusieurs études ont montré une association positive entre les cancers, dont les leucémies aiguës et l'exercice dans cette branche industrielle, une étude rétrospective a mis en cause 2 produits, le styrène et le butadiène dont l'exposition est associée à une augmentation de la mortalité par leucémie aigue.

Au Danemark, une étude a été réalisée parmi le personnel navigant des avions de ligne. Une augmentation des LAM a été retrouvée parmi les personnels ayant plus de 5000 heures de vol.

6- Facteurs domestiques et environnementaux : ^[17]

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

Mais cette hypothèse reste controversée car il y'a à peu près autant de publications qui ont montrés un lien que des publications n'ayant trouvés aucun.

7- Les facteurs de risques particuliers à l'enfant : ^[20]

Un âge maternel avancé a été retrouvé comme facteur de risque.

Une étude a mis en évidence que les enfants de moins de 2 ans dont les mères ont des antécédents de fausses couches et d'avortements spontanés, ont un risque de LA.

PHYSIOPATHOLOGIE

A- Hématopoïèse: [21][22]

L'hématopoïèse représente l'ensemble des processus physiopathologiques qui concourent à la fabrication, maturation, libération dans le sang et donc au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.

Toutes les cellules du sang dérivent de cellules souches hématopoïétiques (CSH), dites cellules souches totipotentes, ou cellules souches primitives, un contingent de cellules multipotentes situées dans la moelle osseuse chez l'adulte.

L'hématopoïèse est définie comme un système hiérarchique avec son sommet les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui engendrent successivement les progéniteurs puis les précurseurs.

1- Lieux de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse fœtale lors de la vie intra-utérine : S'effectue au niveau du tissu conjonctif embryonnaire jusqu'au 2^{ème} mois, elle est hépatique et splénique du 2^{ème} au 6^{ème} mois et devient médullaire à partir du 4^{ème} mois et coïncide avec le développement des ébauches osseuses.

Après la naissance, l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la moelle osseuse, jusqu'à l'âge de 5ans, tous les os ont une activité hématopoïétique, ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (Sternum, cotes, vertèbres et os iliaque).

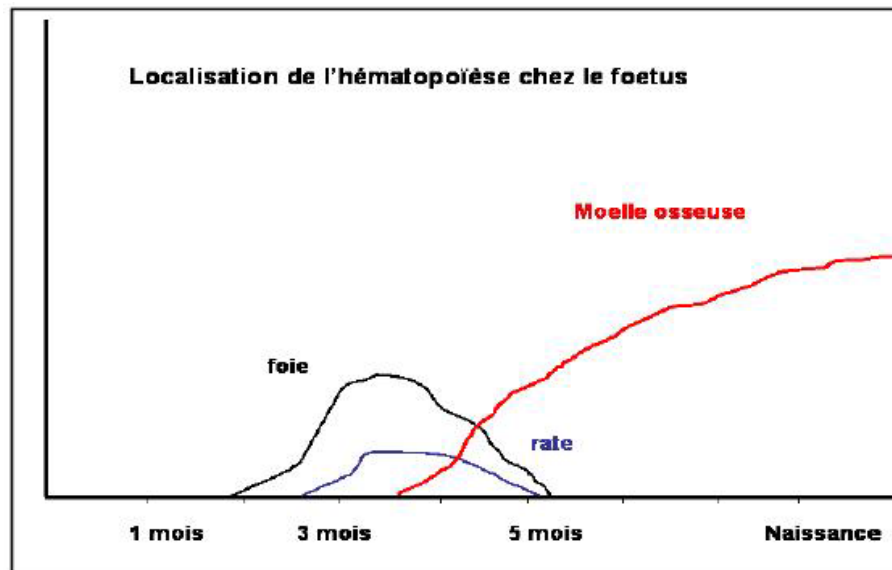


Figure 1 : Localisation de l'hématopoïèse chez le fœtus

2- Cellules de l'hématopoïèse :

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

- Les cellules souches pluripotentes :

Ont deux propriétés essentielles : La capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation.

* L'autorenouvellement est une multiplication sans différenciation permettant de maintenir intact le pool de cellules souches primitives et donc le potentiel de l'hématopoïèse.

* La différenciation est la possibilité sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées. La cellule perd alors sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée.

- Les progéniteurs :

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

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

* Cellule de lignée lymphoïde, qui possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).

* Cellule de la lignée myéloïde (CFU-GEMM), qui va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés.

- Les précurseurs :

Sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée, ce ne sont plus des cellules souches car elles ont perdu toute capacité d'autorenouvellement, le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire.

-Les myéloblastes (Futures polynucléaires) ;

- Les proérythroblastes (Futures hématies) ;
- Les mégacaryocytes (Futurs plaquettes) ;
- Les monoblastes (Futurs monocytes) ;
- Les lymphoblastes (Futurs lymphocytes).

- Les cellules matures :

Processus de maturation finale avec acquisition des éléments de spécificité, cellules terminales, matures et fonctionnelles.

3- Les étapes de l'hématopoïèse :

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

*** Hématopoïèse primitive:**

Début à j18 de la vie embryonnaire et dure jusqu'à la fin de la 8^{ème} semaine, elle est d'abord mésodermique, avec formation d'îlot sanguin au niveau du sac vitellin extra embryonnaire.

Au sein des îlots sanguins les cellules centrales se différencient en érythrocytes nucléés et les cellules périphériques forment les premières cellules endothéliales.

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

*hématopoïèse définitive :

A partir de la 8^{ème} semaine, d'abord localisée dans la région splanchnique, à cette étape l'hématopoïèse se poursuit :

- . Soit par l'existence d'une cellule commune mésodermique appelée hémangioblaste, pouvant donner naissance à la fois aux cellules endothéliales et hématopoïétiques.
- . Soit des cellules endothéliales deviendraient hématogènes et donneraient naissance aux cellules hématopoïétiques.

D'autres facteurs de transcription sont impliqués : GATA-2, c-MYB, AML-1, GATA-3. Les FT myéloïdes SCF (Stem cell factor ou SCF ou c-Kit Ligand) et son récepteur c-kit, ainsi que l'EPO et son récepteur apparaissent.

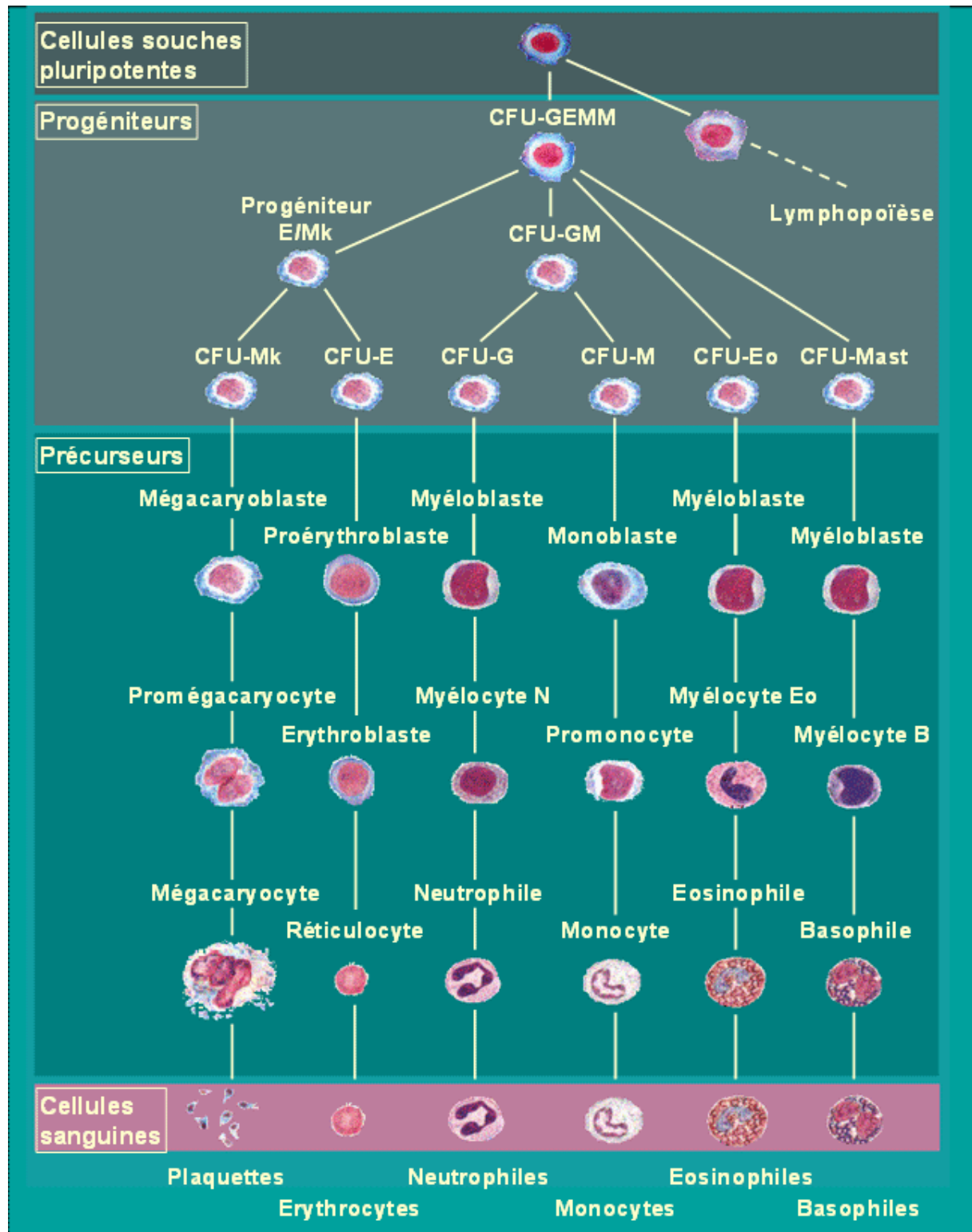


Figure 2 : les différentes étapes de l'hématopoïèse ^{[21][22]}

B- Leucémogénèse :

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

La leucémie peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée précise, quel que soit le stade où survient la leucémie, on aura une prolifération de cellules monomorphes.^[24]

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (Peau, gencives, système nerveux central) ce qui est responsable du syndrome tumoral.^[25]

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

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

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

Par la suite, et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome ^{[26][27][28]}, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome des cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse,

*** Au cours de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) :**

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

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

*** Au cours de la leucémie aigue myéloïde (LAM) :**

On a exploité comme point de départ la notion que le gène Nr4a3 (NOR1) et Nr4A1 (Nur77) ; sont deux récepteurs nucléaires, qui participent à l'homéostasie cellulaire du système immunitaire en contrôlant la prolifération, la

différenciation et l'apoptose des cellules de ce système et qui sont exprimés d'une façon très faible dans le compartiment cellulaire lors de la LAM. ^[30]

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

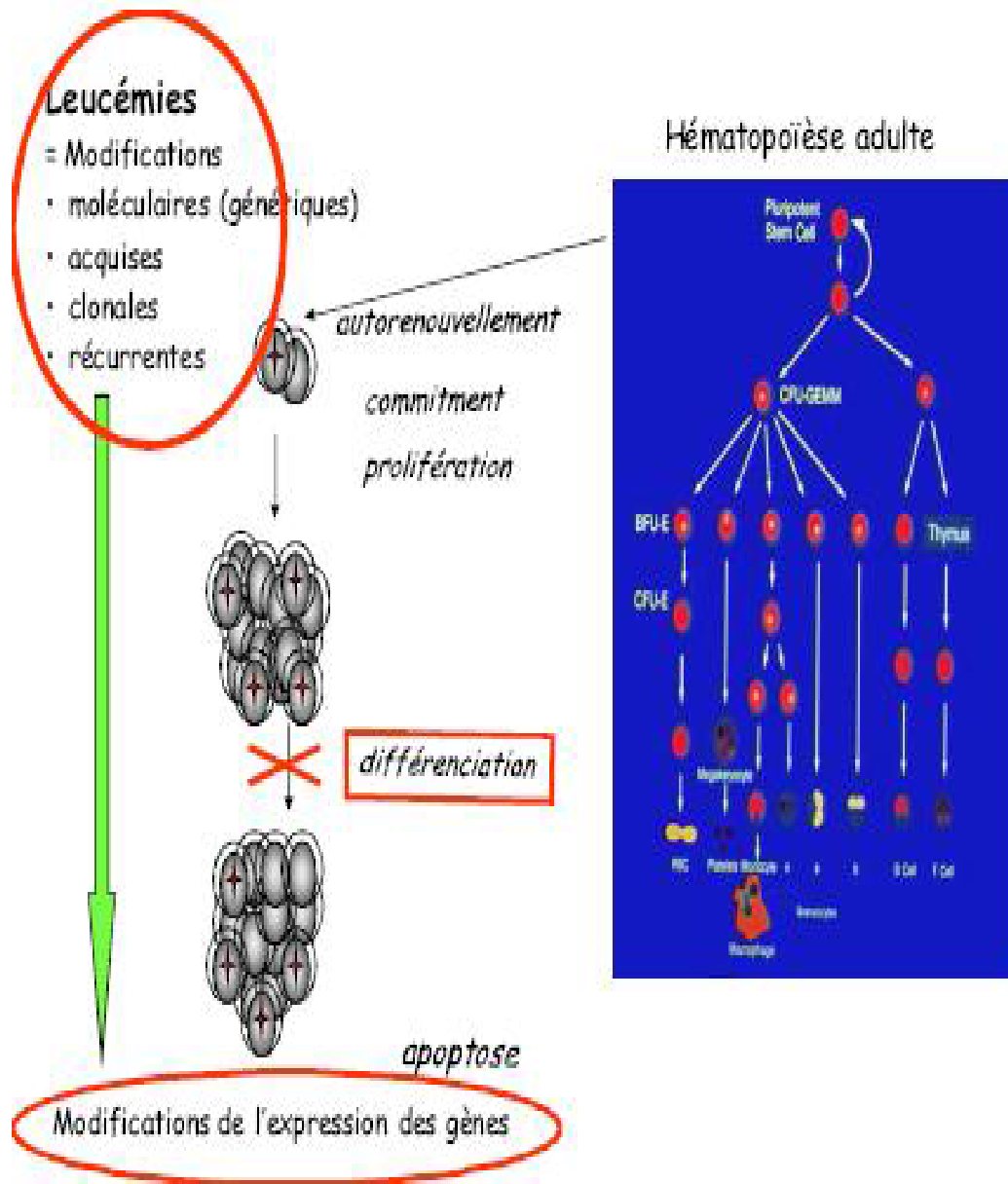


Figure 3: Mécanisme de la leucémogénèse ^[23]



Deuxième Partie : Diagnostic

I- Les Aspects cliniques de la leucémie aigue :

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

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

A- Les signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse :

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 ;

1- Le syndrome anémique :

L'anémie peut s'exprimer par: ^[32]

- 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.

2- Le syndrome infectieux :

Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38,5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines, otites), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon.^[31]

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

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

3- Le syndrome hémorragique :

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.^[33] La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil: de purpura, d'ecchymoses, de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies.^[34]

Le tableau hémorragique est présent chez environ 50% des patients porteurs d'une LAL. IL peut être fatale lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central.^[49]

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.

1- L'hypertrophie des organes hématopoïétiques:

a- L'adénopathie: ^[31]

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.



Figure 4: Polyadénopathies cervicales révélatrices d’une LAL-T ^[31]

b- La 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.

c- L’hépatomégalie :

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

2- Le syndrome de leucostase: ^{[36][37]}

Il est surtout l'apanage des LAM.

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

- La circulation cérébrale (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.

3- La localisation extra-hématologique: ^[35]

a- La localisation neuro-méningée : ^[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.

b- Les atteintes osseuses:^[37]

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.

c- 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. ^[38]

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. [39]

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. [40]



Figure 5: Lésion nodulaire arciforme et de nombreuses lésions papulonodulaires fortement évocatrices de manifestations cutanées de leucémie [34]

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. [41]

La gencive apparaît hyperplasique, œdématisée et de couleur rouge sombre. [42]



Figure 6: Hyperplasie gingivale chez un patient atteint de leucémie aigue myéloïde ^[42]

d- Atteintes gonadiques :^[36]

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.

e- 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. ^[43]
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural. ^[35]

- Les localisations à l'œil sont en général associées avec une localisation méningée, toutes ses parties peuvent être atteintes : Nerf optique, choroïde ou rétine. ^[44]

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.

C- Les formes cliniques particulières :

1- Les formes pauci ou asymptomatiques :

Elles sont par exemple découvertes à la suite d'un hémogramme dit «de routine», ainsi on parle d'une découverte fortuite.

Dans certains cas de LAM, en général chez des sujets âgés, on peut rencontrer un tableau relativement peu menaçant faisant parler de leucémies aiguës indolentes.

Ces patients ont en général un bon index de performance, une absence de forte hyperleucocytose ou de thrombopénie et un taux de blastes médullaires et sanguins relativement faible. ^[45]

Dans ces situations, des survies prolongées de bonne qualité peuvent être observées en

absence de tout traitement spécifique.

2- Les leucémies aiguës lymphoblastiques du nourrisson: ^[46]

Il s'agit de formes graves, heureusement peu fréquentes, se présentant en général avec un fort syndrome tumoral (hépatosplénomégalie), une hyperleucocytose marquée, une atteinte neuroméningée, des altérations

chromosomiques péjoratives (translocations impliquant les loci 11q23 ou 9p21-22) et une chimiorésistance.^[76]

3- Les leucémies aiguës chez la femme enceinte: ^[47] ^[48]

Cette situation difficile, assez rare, implique différentes approches selon l'âge de la grossesse.

Si cette dernière en est à son début (en pratique au 1^{er} trimestre), la proposition d'une interruption est en règle, afin de pouvoir mettre en œuvre la chimiothérapie d'induction, potentiellement toxique pour le fœtus.

Au cours du 2^{ème} trimestre, il faut discuter au cas par cas, le risque tératogène étant beaucoup moins marqué et la thérapeutique anti-leucémique pouvant être effectuée tout en maintenant la grossesse.

Enfin, au 3^{ème} trimestre, il faut, en fonction du contexte clinique, soit différer la chimiothérapie après l'accouchement, soit le déclencher pour pouvoir commencer rapidement l'induction.

En aucun cas, un traitement sous-optimal ne doit être proposé à ces femmes jeunes dont la maladie est potentiellement curable.

La grossesse ne semble pas significativement modifier le profil évolutif des leucémies aiguës. Des cas exceptionnels de transmission de la leucémie aigue de la mère au fœtus ont été rapportés.

II- Les Explorations paracliniques :

A- Le diagnostic positif :

1- Examens biologiques à visée diagnostic:

a- L'hémogramme : ^[49]

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

Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés de sang : Globules rouges, globules blancs et plaquettes (en mm^3); l'hémoglobine (en g/100ml); VGM (en fl); CCMH (en g/100ml); TCMH (en pg); le taux de réticulocytes et éventuellement le nombre de blastes circulants.

a.1- Le prélèvement :

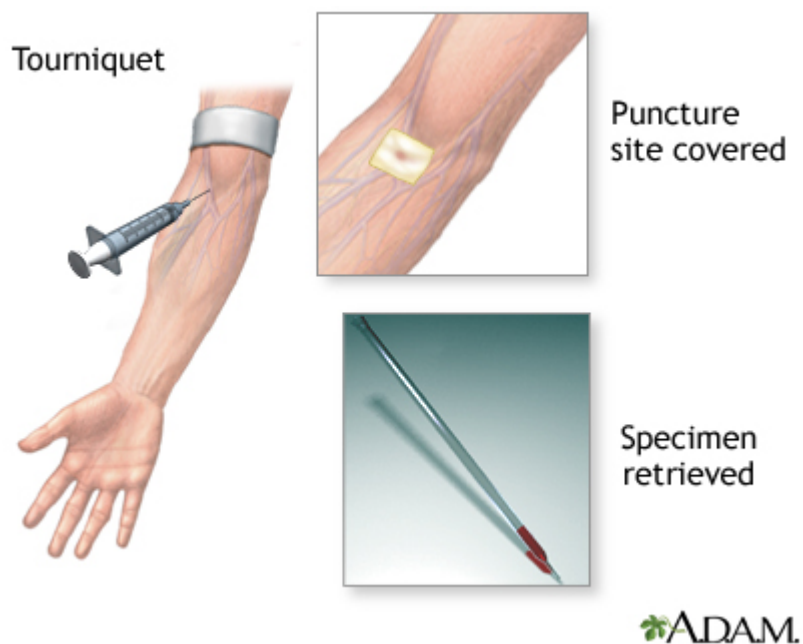


Figure 7: Prélèvement veineux au pli du coude pour la réalisation d'hémogramme.^[34]

Le sang est prélevé au niveau de la veine située au pli du coude ou de la veine dorsale de la main, et recueilli dans un tube EDTA (Ethylène Diamine Tétracétique). Des frottis sanguins capillaires au bout du doigt peuvent être réalisés.

a.2- Les résultats de l'hémogramme:

Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent:

*** Des anomalies quantitatives isolées ou associées:**

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative. Cette anémie est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.

- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à $50.000/\text{mm}^3$. Quand le taux de plaquettes est inférieur à $20.000/\text{mm}^3$, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée. Dans d'autres cas, le nombre de plaquettes est normal voire augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie).

- Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20% des cas), diminué (25% des cas) ou augmenté (de 50 à 60% des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires.

Dans la plupart des cas, on a une neutropénie (qui se définit par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 1,5\text{G/L}$) voire une agranulocytose (qui se définit par un taux $< 0,3\text{G/L}$) responsable du syndrome infectieux.

Parfois, on aura un taux de globules blancs supérieurs à 100.000/mm³, constituent la forme hyperleucocytaire, grave et urgente vu les risques qu'elle peut présenter (voire syndrome de leucostase).

*** Et/ou des anomalies qualitatives:**

Il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (Myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) fournies par l'automate. Leur spécificité est variable, mais leur présence, sur un échantillon vu pour la première fois, est une indication formelle à examiner le frottis sanguin.

D'une façon générale, la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de l'hémogramme rend indispensable l'examen du frottis de sang au microscope, même si l'automate propose une formule leucocytaire.

a.3- L'examen du frottis sanguin: ^[49]

Il est au centre du diagnostic. Afin d'éviter les erreurs diagnostiques, la réalisation du frottis ainsi que sa coloration sont essentielles (lames dégraissées, étalement homogène-ni trop fin ni trop épais- colorant préparé récemment [<24 heures] avec de l'eau tamponnée [pH 7]). Un bon critère d'évaluation d'une coloration correcte est l'aspect rose/orangé des hématies.

L'examen du frottis comporte le classique décompte des populations leucocytaires, mais requiert également un balayage attentif de la lame car les cellules anormales ne sont pas toujours réparties de façon homogène.

Il a pour but:

* ***De détecter des blastes:*** Ce sont des cellules de taille variable, au noyau régulier ou parfois encoché, à la chromatine déliée à fine, parfois nucléolée, au cytoplasme d'abondance variable pouvant être à peine visible, basophile.

Les blastes doivent être distingués d'autres éléments atypiques ou anormaux. Cette distinction sera d'autant plus aisée que les frottis sont bien étalés et colorés, il faut ainsi écarter:

→ Des cellules lymphoïdes hyperbasophiles au cours des syndromes mononucléosiques: L'aspect cytologique est polymorphe avec un contingent de cellules typiques: de taille moyenne à grande, au noyau régulier «en drapeau» d'un bord à l'autre de la cellule, à la chromatine dense, parfois nucléolée, au cytoplasme abondant, basophile notamment en périphérie «ourlé de bleu», contenant parfois quelques inclusions azurophiles. Il s'agit de cellules lymphoïdes matures, de phénotype T suppresseur/cytotoxique (CD8+) réactionnelles à une infection virale. Ce diagnostic différentiel est classique, mais il est le plus souvent résolu avec une bonne analyse cytologique dans les zones bien étalées.

→ Des cellules lymphoïdes anormales d'hémopathies lymphoïdes chroniques ou de lymphomes non hodgkiniens (LNH): Il s'agit de proliférations lymphoïdes matures, monoclonales, le plus souvent d'origine B, dont la cytologie des cellules circulantes peut être ambiguë. C'est le cas de la leucémie à prolymphocyte dont les cellules ont pour la plupart un noyau nucléolé, mais avec une chromatine dense, ou de certains LNH, en particulier du manteau, dans

lesquels une partie des cellules circulantes peuvent avoir un noyau à la chromatine déliée, parfois nucléolée.

Parfois, le biologiste est confronté à des cellules anormales circulantes qu'il ne peut affecter avec certitude à une des catégories précédentes et qui sont difficiles à classer sur les seuls caractères cytologiques, insuffisants pour déterminer leur degré de maturité exact (blastés ou non) et leur nature (lymphoïde ou myéloïde).

*** *De porter un diagnostic de leucémies aiguës:*** Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA: Le pourcentage de blastés et leur aspect cytologique. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident, car on retrouve un pourcentage élevé de blastés dans le sang. Pour l'OMS (classification WHO, 2001), la présence de 20% ou plus de blastés circulants fait partie des critères du diagnostic des LA. Toutefois, le diagnostic peut être porté avec certitude sur un très faible pourcentage de blastés s'ils renferment un ou des corps d'Auer, témoignant de leur caractère malin.

Il faut rappeler que la présence de blastés circulants, souvent en faible pourcentage, peut s'observer dans diverses circonstances, incluant des hémopathies autres qu'une LA, mais également des processus non malins:

Pathologies non hématologiques

Les blastes sont souvent en faible pourcentage et associés à une myélémie ou à une érythromyélie, leur présence peut être consécutive à:

*Une régénération/stimulation médullaire au décours:

- D'une hémorragie ;
- D'une sortie d'agranulocytose aiguë ;
- D'une hémolyse ;
- D'une sortie d'aplasie après chimiothérapie ;
- D'un traitement par facteurs de croissance, associé ou non à une chimiothérapie

*Un envahissement médullaire par une métastase d'un cancer, les cancers les plus fréquemment en cause sont: le cancer de la prostate, du sein, du rein ou de la thyroïde.

Pathologies hématologiques

Syndromes myéloprolifératifs

Lors du diagnostic, on peut noter de rares blastes associés à la myélémie dans la leucémie myéloïde chronique et la splénomégalie chronique. En cours d'évolution, l'apparition d'une blastose sanguine franche dans un syndrome myéloprolifératif fait suspecter une transformation en leucémie aiguë.

Syndromes myélodysplasiques

Un faible pourcentage de blastes circulants peut être détecté dans les anémies réfractaires avec excès de blastes. Il s'y associe des signes de dysmyéopoïèse. L'apparition d'une franche blastose au cours de l'évolution d'un syndrome myélodysplasique, quel qu'il soit, fait évoquer une évolution en leucémie aiguë.

* ***De préciser la nature des blastes:*** En cherchant des signes de différenciation cytologique. La présence de granulations fait suspecter une origine myéloblastique, celle de corps d'Auer est plus informative encore puisqu'elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde. Quant à la présence de corps d'Auer en fagots associée à l'aspect bilobé des blastes, elle caractérise la leucémie aiguë promyélocytaire et se révèle d'une très grande utilité pour le diagnostic de cette forme de leucémie souvent pancytopéniques avec un petit nombre de blastes circulants. Certains blastes peuvent avoir un noyau présentant des replis, avec un cytoplasme abondant et modérément basophile, et faire évoquer ainsi une différenciation monocytaire.

* ***De détecter des signes de dysmyélopoïèse associés:*** Polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hyposégmenté, anomalies des hématies (macrocytoses, ponctuations basophiles, anisochromie). Leur présence est un élément en faveur d'une hémopathie myéloïde et pose le problème d'une myélodysplasie préexistante ou associée.

* ***De suspecter une myélofibrose:*** Présence d'une myélémie, d'hématies en poires, de schizocytes. Dans ce cas, on peut craindre un myélogramme difficile à réaliser, car la myélofibrose pourrait gêner l'aspiration de moelle. Elle est plus fréquente dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.

b- Le myélogramme:

La ponction médullaire permet l'étude morphologique des cellules médullaires sur étalement après une coloration classique de type May-Grünwald-Giemsa (MGG).^[50]

Il est l'examen clé du diagnostic: il permet la réalisation d'une étude cytologique, immunophénotypique, cytogénétique, et biologie moléculaire.

Il permet également de confirmer le diagnostic, déjà pratiquement certain devant la présence d'une blastose circulante.^[60]

b.1- Le prélèvement:

La ponction médullaire se pratique à l'aide d'un trocart de Mallarmé soit par une :

- * Ponction sternale (PS) : Au niveau du Manubrium Sternal à côté de la ligne médiane au niveau du premier espace intercostal.
- * Ponction iliaque (PI) : Au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure ou au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure.^[50]

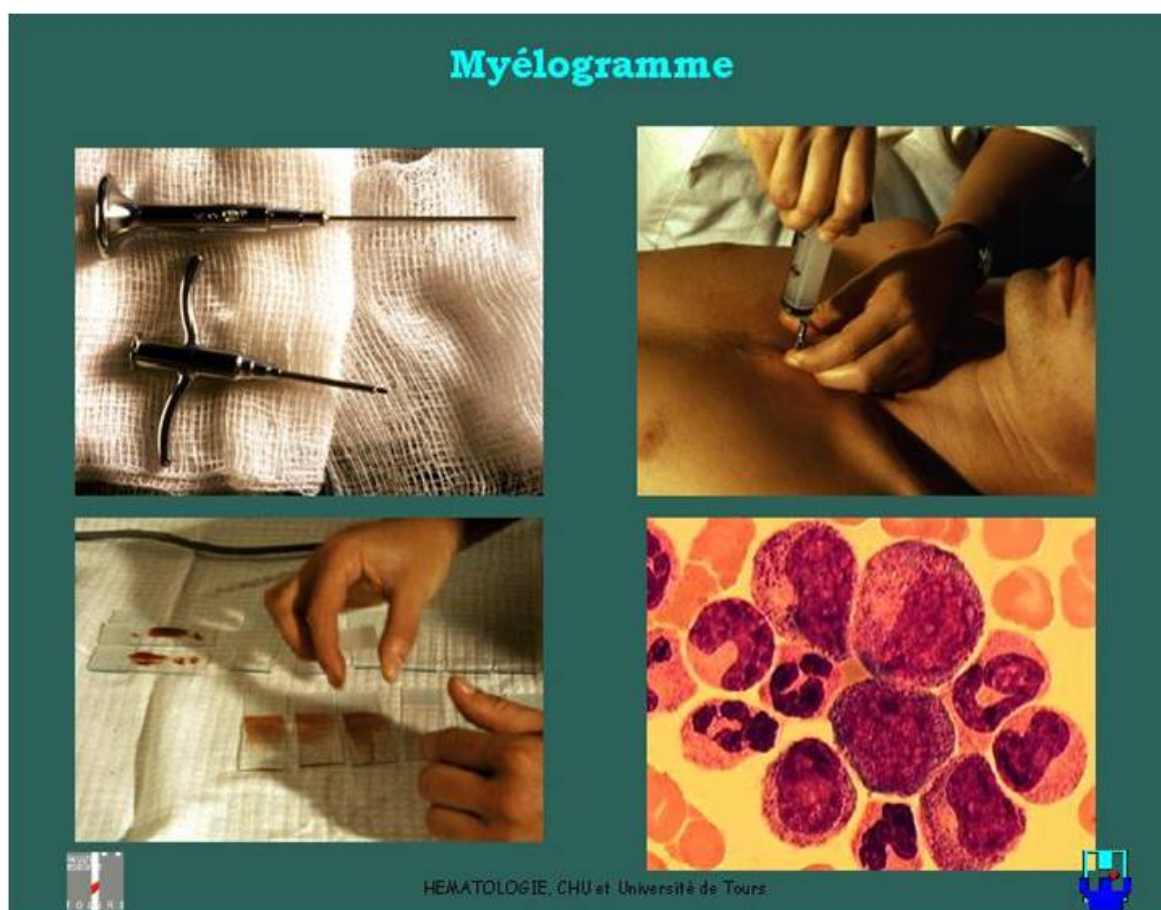


Figure 8: Réalisation d'un myélogramme. ^[51]

b.2- La préparation :

L'échantillon de la moelle est déposé et étalé sur 8 à 10 lames de verres dégraissées selon différentes techniques dont les deux principaux scénarios sont:

* Les frottis : La procédure des frottis médullaires est similaire à celle des frottis sanguins bien que la viscosité de la moelle soit différente de celle du sang. Les lames sont laissées à l'air, à température ambiante sur un plan horizontal, en évitant de les agiter jusqu'à ce qu'elles soient totalement sèches.

* Les écrasements de grains de moelle ou «grumeaux» : Cette technique consiste à déposer un grain de moelle sur une lame et à l'écraser avec une seconde lame toute en l'étalant. ^[52]

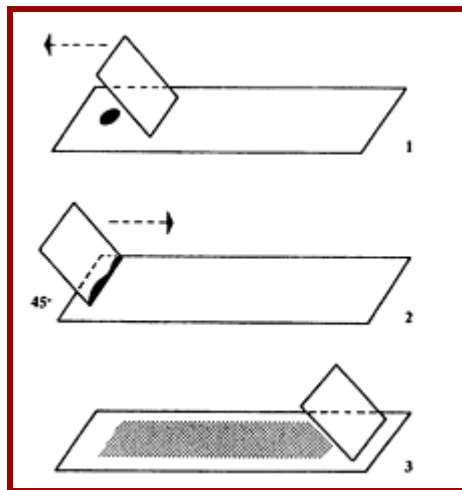


Figure 9: Frottis médullaire ^[52]

b.3- L'interprétation:

Il existe une blastose médullaire, par définition supérieure à 30% selon la classification de FAB (Limite ramenée à 20% dans la classification récente de l'OMS pour les LAM).

Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100%), soit nettement diminuées.^[53]

- Les LAL se développent à partir de précurseurs B ou plus rarement T lymphocytaires. Les blastes sont de taille petite ou moyenne et cytoplasme peu abondant habituellement non granuleux.

- Les LAM se développent à partir de précurseurs myéloïdes, le plus souvent granulocytaires (LAM1, LAM2, LAM3), plus rarement monocytaires (LAM4, LAM5) et très rarement érythroblastiques (LAM6) ou mégacaryocytaires (LAM7). Les blastes sont habituellement granuleux, et présentent fréquemment une inclusion spécifique, le bâtonnet d'Auer.^[54]

- Certaines LA ont des caractères morphologiques et/ou immunologiques à la fois de LAL et LAM (LA biphénotypiques).^[55]

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

c- La biopsie ostéomédullaire :^[54]

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

d- L'étude cytochimique:

L'étude cytochimique complète l'interprétation cytologique, elle a, donc, pour but de confirmer la lignée d'appartenance des blastes. L'étude cytochimique est généralement réalisée sur des frottis sanguins ou médullaires.

Le principe repose sur la dégradation d'un substrat synthétique par l'enzyme étudiée en un produit insoluble et coloré observable en microscope optique.

Les colorations de routine concernent essentiellement deux types d'activités enzymatiques : Les myéloperoxydases (MPO) (caractéristiques des LAM) et les estérases (qui sont positives sur les cellules granuleuses et monocytaires).^[56]

*** Cytochimie de la myéloperoxydase :**

La myéloperoxydase caractérise les cellules myéloïdes granulocytaires et à moindre degré les cellules monocytaires. Elle est absente dans les lymphocytes et les globules rouges.

Dans les LAL, les cellules leucémiques sont négatives pour la réaction aux MPO (La positivité de la réaction MPO ne peut excéder 3% des blastes).^[57]

On parle de LAM quand au moins 3% de blastes sont MPO positives.

*** Noir de Soudan B :**

Plusieurs lipides intracellulaires, y compris les phospholipides sont colorés intensément par le noir de soudan B.

Les polynucléaires neutrophiles et leurs précurseurs montrent une granulation intracellulaire bleue noire. Les monocytes se colorent moins intensément et les lymphocytes ne se colorent pas avec le noir de soudan B. [57]

*** PSA (Periodic Acid-Schiff) :**

L'acide périodique schiff (PAS) met en évidence le glycogène et les mucopolysaccharides neutres intracellulaires. [57]

La coloration de PAS est positive dans les blastes de LAL, avec une précipitation en grosses granulations ou en blocs en couronne sur un cytoplasme négatif. [58]

L'étude cytochimique a tendance à être abandonnée au profit de l'immunophénotypage par la cytométrie en flux. [59]

e- L'immunophénotypage : [60]

La cytométrie en flux est la technique de choix pour la réalisation de l'immunophénotypage des LA.

Le but est de repérer les cellules anormales, de déterminer leur lignée d'origine, d'analyser leur degré d'hétérogénéité et d'en déterminer les caractéristiques phénotypiques. Les cellules à analyser étant déjà en suspension, sont faciles à recueillir à partir du sang ou de la moelle osseuse.

L'immunophénotypage permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type de lignée: Lignée B ou lignée T en cas de (LAL), ainsi que le stade de maturation. Il permet également de chercher l'existence ou non de marqueurs myéloïdes associés (le CD13, le CD33 et parfois le CD34 qui un marqueur de progéniteurs).

*** Stratégie d'immunophénotypage :** ^[61] ^[62]

La stratégie d'immunophénotypage impose et identifie :

✓ **La lignée en cause :**

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

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

Tableau I: Score d'identification de la lignée en cause

	Lignée B	Lignée T	Lignée myéloïde
2 points	CD79, cμ, cCD22	CD3, TCR	MPO, lysozyme
1 point	CD19, CD10, CD20	CD2, CD5, CD8, CD10	CD13, CD33, CD65, CD117
0,5 point	TdT, CD24	TdT, CD7, CD10	CD14, CD15, CD64

✓ **Stade de maturation :** ^[62]

Les marqueurs les plus importants à rechercher sont ceux qui doivent être négatifs, si leur négativité n'est pas démontrée, la leucémie est inclassable. ^[61]

✓ **La leucémie aigue biphénotypique :** ^[55] ^[61]

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

L'analyse morphologique, cytochimique et immunologique des blastes présents dans la moelle et le sang, permet presque toujours le diagnostic de LA et de son type précis.

D'autres examens permettent avant tout de préciser les chances de guérison à moyen et à long terme. Il s'agit principalement de l'analyse cytogénétique et de l'étude en biologie moléculaire.

f- L'étude cytogénétique :

L'analyse cytogénétique d'une leucémie aiguë chez un patient leucémique est devenue un élément essentiel du diagnostic ^[63]. Ces résultats devant être obtenus tôt, permettent de déterminer certaines entités pathologiques et d'engager une thérapeutique plus spécifique.^[64]

Le caryotype révèle toutes les aberrations reconnaissables au microscope, qui surviennent simultanément dans les cellules leucémiques indépendamment du fait que ces aberrations sont numériques ou structurelles.^[65]

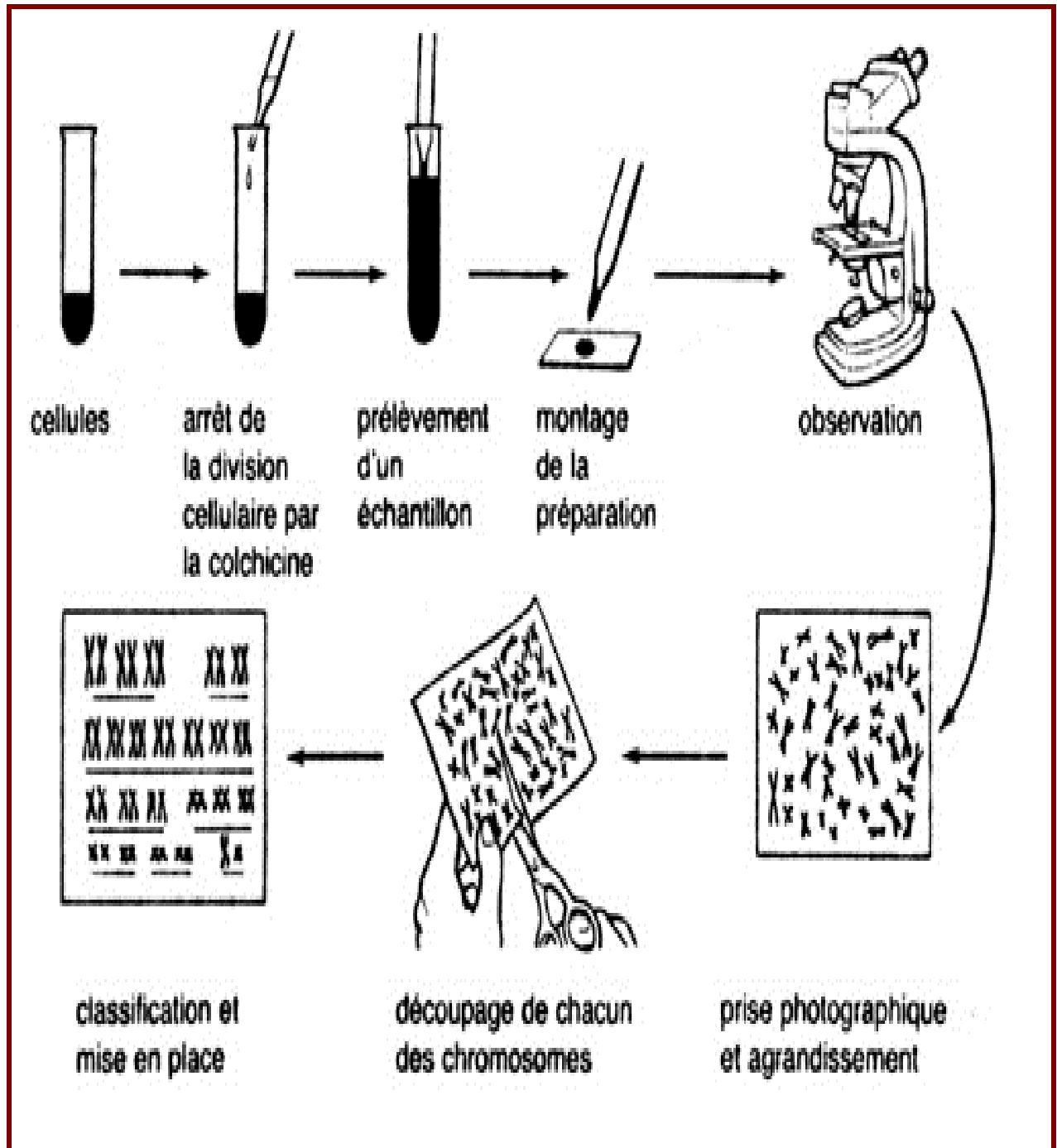


Figure 10: Etapes de l'analyse cytogénétique.^[66]

Tableau II: Quelques entités clinicobiologiques classiques au sein des leucémies aiguës.^[63]

	Caryotypes typiques	Particularités possibles cliniques et/ou connotations pronostiques
<u>LAM</u>		
M0(2-3%)	Inv(3q26)et t(3;3) (1%)	*Mauvais pronostic
M1(15-20%)		
M2(25-30%)	t(8;21) (40%)	*Chloromes, bon pronostic
M3(5-10%)	t(15;17) (98%)	*CIVD, sensibilité à l' ATRA, bon pronostic
M4(20-30%)	11q23 (20%) 3q26 (3%)	*Atteintes cutanées, gingivales ou méningées, mauvais pronostic
M4eo (5-10%)	Inv(16) et t(16;16) (80%)	*Hyperleucocytose, atteinte méningée, bon pronostic
M5 (10%)	11q23 (20%)	*Hyperleucocytose, atteintes cutanées, gingivales ou méningées, mauvais pronostic
M6 (3-5%)		*Sujet âgés, antécédent de myélodysplasie, anémie, faible syndrome tumoral, arthropathies et signes dysimmunitaires.
M7 (3-12%)	t(1;22) (5%)	*Enfants trisomiques ou antécédent de syndrome myéloprolifératif, mauvais pronostic
<u>LAL</u>		
LAL-B (<5%)	t(8;14) et variants	*Sexe masculin (83%), jeune âge (66%<35 ans), cinétique rapide, adénopathies abdominales, atteintes méningées
LAL-T (10-15%)	t(1;14)	*Hyperleucocytose, sexe masculin, masse médiastinale, atteinte méningée, mauvais pronostic

LAL pré-B	Hyperploïdie	*Age entre 1 à 10ans, absence d'hyperleucocytose, bon pronostic
LAL pré-B	t(1;19) chromosome Philadelphie	*Hyperleucocytose, mauvais pronostic
LAL pro-B	t(9;22) (Adulte 20-30%)	*Sujet âgés, hyperleucocytose, mauvais pronostic
LAL pro-B	t(12;21) (Enfant 25%)	*Age 1 à 10ans, rechutes tardives
LAL pro-B	t(4;11)	*Nourrissons, hyperleucocytose, mauvais pronostic

CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée

ATRA: Acide Tout-Trans-Rétinoïque (trétinoïne)

Bien qu'il s'agisse d'un examen indispensable, le caryotype est parfois mis en défaut, il est, donc, avantageusement associé aux techniques de biologie moléculaire (PCR ou FISH), qui se révèlent très utiles pour compléter le caryotype conventionnel.^[67]

g- La biologie moléculaire des leucémies aiguës: ^[68]

g.1- Anomalies moléculaires observées :

Les anomalies moléculaires découvertes dans les LAL sont essentiellement celles qui résultent des translocations dont les gènes sont situés au niveau des points de cassure et qui ont pu être de ce fait reconnus et leurs anomalies caractérisées.

Ces gènes codent très souvent pour des facteurs de transcription impliqués dans la prolifération et/ou la différenciation des lignées myéloïdes et/ou lymphoïdes. Ces gènes, du fait de la translocation, peuvent être dérégulés de plusieurs façons, ils peuvent se voir juxtaposés à un gène qui augmente leur activité. C'est le cas du gène C-myc (situé en 8q24) lorsqu'il est juxtaposé à des séquences promotrices situées en 14q32 dans la LAL de Burkitt avec t(8;14), ou celui du gène c-abl (situé en 9q22) lorsqu'il est juxtaposé au gène bcr (situé en 22q11) dans la LAL à t(9;22).

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

Dans le cas des délétions chromosomiques observées dans les LA, il est probable que l'on aboutisse à la perte d'un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeur. Certains d'entre eux sont connus (gène P53 sur le bras long du chromosome 17, gène P16 sur le bras court du chromosome 9).

D'autres sont à découvrir, notamment sur les bras longs des chromosomes 5 et 7, fréquemment détectés dans les LA.

g.2- Détection des réarrangements par techniques de biologie moléculaire:

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

Du fait de la sensibilité de cette technique, elle permet de suivre l'évolution de la masse tumorale sous traitement (maladie résiduelle). Cette étude est particulièrement utile pour les LA avec t(9;22), t(15;17), t(8;21), inv(16). La méthode PCR utilise les réarrangements spécifiques à chaque clone leucémique des gènes des récepteurs T et d'immunoglobines, et permet aussi d'en évaluer la maladie résiduelle.

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

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

Dans ce dernier cas, on observe systématiquement la présence d'un transcrit chimérique (ou transcrit de fusion). Plus de 30 translocations récurrentes sont actuellement caractérisées dans les LAL et 20 dans les LAM. Les mécanismes précis par lesquels les translocations participent à la

leucémogénèse sont encore largement hypothétiques. Nous ne décrivons ici que les paramètres importants pour la mise en évidence des translocations couramment recherchées lors du diagnostic d'une LA.

g.2-1- Translocations récurrentes spécifiques des LAL de la lignée B :

g.2.1.1- Translocation (1;19) (q22;p13.3) et E2A-PBX1 :

La t(1;19) juxtapose la région 5' du gène E2A, sur le chromosome 19, et la région 3' de PBX1 sur le chromosome 1 et conduit à l'expression d'un transcrit chimérique E2A-PBX1, elle est retrouvée avec une fréquence quasi-identique (environ 5%) dans les LAL de l'adulte et de l'enfant.

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

Il faut noter qu'il existe de rares cas de cette translocation qui n'expriment pas E2A-PBX1, ces observations soulignent l'intérêt de compléter le caryotype par un RT-PCR.^[64]

g.2.1.2- Translocation (12;21) (p13;q22) et TEL-AML1 :^[69]

Bien qu'étant la plus fréquente des translocations retrouvées dans les LAL, c'est la dernière à avoir été caractérisée en 1995, car elle est invisible en cytogénétique conventionnelle et a été mise en évidence par FISH.

En effet, elle implique des gènes situés en position subtelomérique: TEL/ETV6 (Translocation Ets Leukemia/Ets Variant Like 6) en 12p13 et AML1

(Acute Myeloid Leukemia1) en 21q22 dont la fusion entraîne l'expression d'un transcrit chimérique TEL-AML1.^[70]

La translocation (12;21) (p13;q22) est l'anomalie la plus fréquente dans les LAL de l'enfant où elle représente 27% des LAL-B; chez l'adulte elle ne représente que 3 à 5% des cas avec très rarement un âge supérieur à 25ans. Elle a tout d'abord été associée à un excellent pronostic, mais l'existence de rechutes tardives tempère cette observation. Des anomalies génétiques sont fréquemment surajoutées à la t(12;21), en particulier une délétion de l'allèle de TEL non remanié par la t(12;21) qui pourrai influencer le pronostic.^[70]

g.2.1.3- Réarrangement du gène c-MYC [t(8;14)
(q24;q32)]:^[67]

Les translocations (8;14) (q24;q32) impliquant l'oncogène c-MYC sont caractéristiques des leucémies et lymphomes de Burkitt. Dans la très grande majorité des cas, elles sont associées à un phénotype de LAL-B mature. Elles représentent 5% des LAL de l'adulte et de l'enfant.^[70]

Le gène c-MYC (8q24) est alors juxtaposé soit au locus des chaines lourdes des immunoglobines (14q32) (85% des cas), soit à un locus des chaines légères des immunoglobines (2p11 ou 22q11) (15% des cas), ce qui induit sa surexpression.

Initialement considéré comme de très mauvais pronostic, le caractère péjoratif de cette anomalie a également totalement disparu depuis l'intensification thérapeutique.^[70]

g.2.2- Translocations récurrentes des LAL de phénotype T :

g.2.2.1- Réarrangements du gène TAL-1 :

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

Le gène SCL/TAL1 (Stem Cell Ligand/T-cell Acute Leukemia1) qui a été identifié grâce au clonage de la translocation (1;14) (p32;q11) et retrouvé dans 3% des LAL-T. SCL/TAL1 est un facteur de transcription crucial pour l'hématopoïèse normale; La cause la plus fréquente d'hyperexpression de TAL-1 est une délétion interstitielle cryptique retrouvée dans 30% des LAL-T, qui juxtapose TAL1/SCL à la région promotrice d'un gène situé sur la même bande chromosomique, appelée SIL pour «SCL Interrupting Locus» qui peut être détectée par PCR ^[64]. La signification pronostique de ces remaniements est encore inconnue.

g.2.2.2- Translocation (5;14) (q35;32) et hyperexpression du gène HOX11L2 :

Récemment, les analyses par FISH ont permis d'identifier cette nouvelle translocation cryptique. Elle est retrouvée dans 25% des LAL-T de l'enfant et dans 13% environ des LAL-T de l'adulte.

Cette anomalie implique de manière constante le gène Ran BP17, localisé en 5q35. Cette translocation induit une surexpression du gène HOX11L2, localisé aussi en 5q35.

La surexpression du gène HOX11L2 est de pronostic très défavorable.

g.3- Translocations récurrentes spécifiques des LAM :

g.3.1- Translocation (8;21) (q22;q22):

La t(8;21) est la plus fréquente des translocations observées dans les LAM (10% des LAM de l'adulte et 20% des LAM de l'enfant).

Une partie du bras long du chromosome 8 contenant le gène ETO (Twenty Eight One) est réciproquement transloquée sur le bras long du chromosome 21 au niveau du gène AML-1. Les études cliniques concernant le pronostic des LAM avec t(8;21) sont discordantes.

Toutefois, il semble que le pronostic soit très bon en terme de rémission (proche de 85%) et relativement bon en terme de survie (proche de 60%), en particulier dans les protocoles de chimiothérapie utilisant de fortes doses d'Aracytine.

g.3.2- Translocation (15;17) (q22;q21):

La t(15;17) est strictement associée à la LA promyélocytaire (LAM3) qui représente 33% des LAM. La LAM3 est, cliniquement caractérisée au diagnostic par une diathèse hémorragique, et, cytogénétiquement, par la translocation chromosomique t(15;17) (q22;q21).^[71]

Cette translocation induit la fusion de deux gènes : PML (Pro-Myelotic Leukemia) et le récepteur alpha de l'acide rétinoïque localisés respectivement en 15q22 et en 17q21. Le produit de fusion PML-RAR α est exprimé dans tout les cas et son réciproque RAR α -PML dans environ 65% des cas. Trois transcrits de fusion principaux, S, M, L (Small, Medium, Large) ont été décrits. Ils

correspondent respectivement à des points de cassure au sein du PML dans les loci *bcr1*, *bcr2* et *bcr3*.

Sur le plan pronostic, il semble que les patients présentant un transcrit *bcr3* aient un pronostic plus défavorable. Le transcrit PML-RARA étant spécifiques des LAM promyélocytaire, sa recherche sera donc systématiquement réalisée devant toute suspicion de ces dernières. Cette recherche est d'autant plus importante qu'il existe des traitements spécifiques : ATRA (Acide Tout Transrétinoïque) ou dérivé de l'Arsenic.

Depuis, l'introduction de ces nouvelles thérapeutiques, le taux de rémission complète est aujourd'hui proche de 80%. IL s'agit de premier exemple de traitement spécifique d'une leucémie aigue.

g.3.3- Inv (16) (p13;q22) et t(16;16) (p13;q22):

L'inv (16) (p13;q22) et la t(16;16) (p13;q22) représentent environ 10% des anomalies cytogénétiques des LAM. Bien qu'une forte corrélation existe entre ces anomalies caryotypiques et les LAM4 à composante éosinophile (LAM4 Eo), elles sont également été observées dans des LAM2, des LAM4 classiques et certains syndromes myélodysplasiques. Inv (16) et t(16;16) induisent la fusion du gène Smooth Muscle Myosin Heavy Chain (MYH11) localisé en 16p13 au gène Core Binding Factor β (CBFB) localisé en 16q22.

Actuellement, 10 transcrits différents ont été rapportés, toutefois le transcrit de type A est très majoritaire (85% des cas). Le pronostic de l'inv (16) et de la t(16;16) est excellent en terme de rémission complète (proche de 100%), ainsi qu'en taux de survie globale.

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

g.3.4- Autres translocations:

D'autres translocations, telle que la t(6;9) (p23;q34) et la t(8;16) (p11;p13) observées respectivement dans les LAM2 à composante basophile ou les LAM5 avec érythrophagocytose, ont été rapportées.

La t(6;9) induit la fusion des gènes DEK et CAN et la t(8;16) la fusion des gènes MOZ et CBFB.

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

g.4- Translocations récurrentes impliquées dans les LAM et LAL.

g.4.1- Translocation (9;22) (q34;q11) ou Chromosome Philadelphie et BCR-ABL : [72]

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

La t(9;22) juxtapose la partie 5' du gène BCR (chr.22) à la quasi-totalité du gène ABL (chr.9) coté 3', le gène hybride en résultant code pour la protéine de fusion BCR-ABL. Au niveau du gène ABL, le point de cassure se situe au niveau de l'intron 1 en 5' de l'exon a2 dans la quasi-totalité des cas, et en 5' de

l'exon a3 dans de très rares cas. Dans 30% des LAL de l'adulte et 10% des LAL de l'enfant avec t(9;22), la cassure du chromosome 22 survient au niveau de la région majeure de cassure (Major Breakpoint Cluster Region, M-BCR), région identique à celle impliquée dans les LMC. Le transcrit de fusion en résultant, code pour une protéine appelée p210BCR-ABL.

Dans les autres cas de LAL avec t(9;22), le point de cassure du chromosome 22 se situe en amont de M-BCR, dans une grande région intronique en 5' de l'exon a2 de BCR appelée m-BCR (minor Breakpoint Cluster Region). Dans ce cas, le transcrit BCR-ABL code pour une protéine nommée p190BCR-ABL. Dans les LAM avec t(9;22) la part de cassure se situe dans la région m-BCR.

Les LAL associées à une t(9;22) sont de très mauvais pronostic, tant chez l'adulte que chez l'enfant. Le type de point de cassure au sein du gène BCR ne semble pas influencer de façon significative sur la présentation clinico-biologique et le pronostic de la maladie, la mise en évidence d'un transcrit BCR-ABL justifiait encore il y'a peu de temps une identification thérapeutique en première rémission complète par allogreffe médullaire.

g.4.2- Réarrangements de la région chromosomique 11q23:^[68]

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

Ces translocations sont diverses, mais ont pour point commun d'entraîner le réarrangement du gène MLL (Mixte Lineage Leukemia). Plus de 30 partenaires ont été identifiés à ce jour, les plus fréquents étant AF4 (4q21),

retrouvé dans la moitié des cas de LAL, AF9 (9p22), et AF6 (6q27) dans les LAM.

Dans les LAM, il existe également des cas de duplication du gène MLL, chez les nourrissons, il existe une forte corrélation entre les anomalies en 11q23 et un pronostic très défavorable, dans les LAL du sujet âgé, le pronostic péjoratif des anomalies 11q23 demeure très controversé.

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

2- Le bilan d'extension: ^[54]

a- L'étude du liquide céphalorachidien :

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

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

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

b- La radiographie thoracique:

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

c- Les radiographies du squelette :

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant

Elles objectivent des signes évocateurs «Les bandes claires métaphysaires».

d- L'échographie abdominale :

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

3- Le bilan de retentissement: ^[49] ^[53]

a- Le bilan d'hémostase:

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies: les LAL, les LAM4 et les LAM5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3.

Il comporte : Le taux de prothrombine, le dosage des facteurs II, V, VII et X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et des produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

La CIVD se caractérise par une baisse de fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de coagulation et la présence de complexes solubles.

b- Le bilan hydro-électrolytique :^[53]

A la recherche de toute anomalie métabolique devant être corrigée avant le début du traitement, il comporte :

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

c- Le bilan microbiologique :

En cas de fièvre, le malade doit subir les prélèvements selon les symptomatologies cliniques (ECBU, prélèvement de la gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée), et de façon systématique, des hémocultures répétées.

d- D'autres examens :

Groupage, ABO, Rh, RAI, Bilan hépatique.

B- Le diagnostic différentiel:

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

* Devant les douleurs osseuses on peut discuter :

- L'ostéomyélite, une urgence thérapeutique qui doit être écarté en premier lieu.

- Rhumatisme articulaire aigu (RAA): devant un tableau de fièvre, douleurs osseuses, avec des antécédents d'angines à répétition.
- Métastases médullaires de tumeurs malignes.

* Lorsque le tableau associe au premier plan adénopathie, splénomégalie, asthénie, fièvre associée ou non à des anomalies de la formule sanguine, il faut distinguer les infections virales type mononucléose infectieuse (Virus d'Epstein-Barr) ou cytomégalovirus, et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale, le frottis sanguin éliminera le syndrome mononucléosique, et le médullogramme tranchera en cas de leishmaniose viscérale.

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



Troisième Partie : Classification

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 Aigues Myéloïdes (LAM) :

1- Classification FAB (French-American-British): ^[6]

C'est une classification cytologique publiée en 1976 ^[6], 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 III : Cytologie LAM, classification «FAB»^[6]

	Définition	Anomalies cytogénétiques
LAM 0	-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	-Myéloblastiques indifférenciées (15% des cas) -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	-Myéloblastiques avec maturation myéloïde partielle des éléments (20% des cas) -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)
LAM 3	-Promyélocytaire (8% des cas) 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	-Myélomonoblastiques (25% des cas), 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 -Il existe parfois des éosinophiles anormaux (>5%) ou des basophiles anormaux	t(9,11) t(1,11) inversion ch16
LAM 5	-Monoblastiques (25% des cas), avec présence uniquement de monoblastes -Il existe deux types : .LAM5a: Peu différenciée (monoblastes>80% des cellules monocytaires) .LAM5b: Différenciée (monoblastes<80% des cellules monocytaires) -La leucoblastose périphérique peut être importante -Il existe souvent des localisations extra-médullaires en particulier gingivales et cutanées	Anomalies impliquant la bande 11q23
LAM 6	-Erythroblastiques (8% des cas) -Blastes >30% des éléments non érythroblastiques -Erythroblastes >50% des éléments nucléés avec dysérythropoïèse	_____
LAM 7	-Mégacaryoblastiques (1% des cas), reconnue par la présence d'excroissances cellulaires en périphérie du cytoplasme des cellules leucémiques évoquant une plaquetopoïèse anormales -Surtout la microscopie électronique montre les peroxydases plaquettaires et permet d'en faire un diagnostique de certitude	t(1;22) (p13;q13) Anomalie de ch21

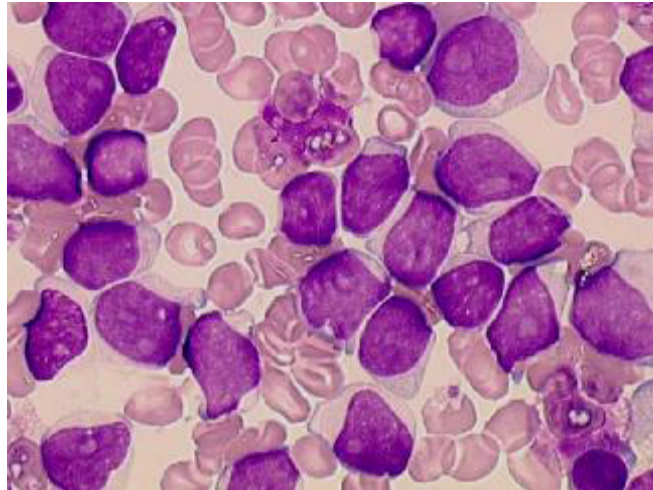


Figure 11 : Leucémie myéloïde de type indifférenciée (LAM 0), les blastes peuvent être de taille et d'aspect variable (ici large cytoplasme grisâtre, chromatine fine et nucléole bien visible), mais ne montrent pas de signes de différenciation (Absence de granulations et de corps d'Auer), l'activité myéloperoxydase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

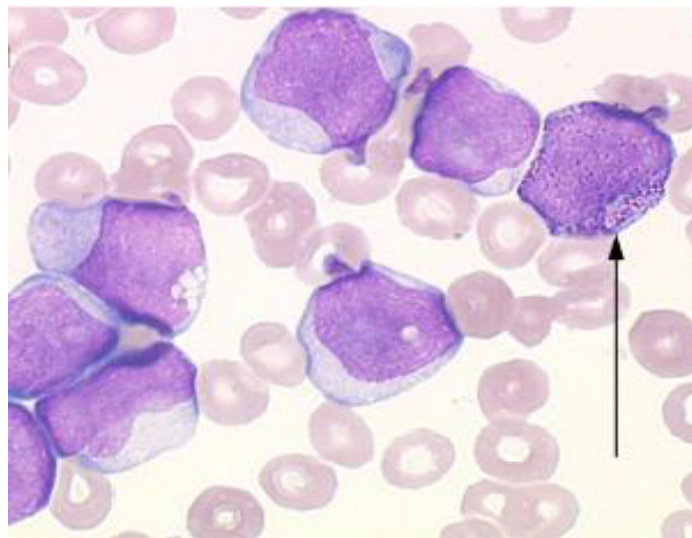


Figure 12: Leucémie aigue myéloblastique (LAM 1-FAB) chez une femme de 44ans (frottis sanguins), les blastes ont un cytoplasme bleu (=Basophiles), l'un d'entre eux contient des granulations (flèche) ce qui permet d'évoquer une leucémie aigue myéloblastique.

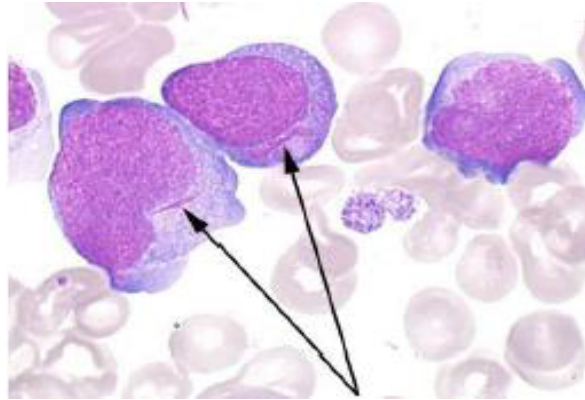


Figure 13: Homme de 24ans, la présence dans la moelle osseuse de blastes contenant un corps d'Auer (flèche) volumineux évoque l'existence d'une anomalie cytogénétique particulière la t(8;21) que l'on confirmera par étude de caryotype, cette anomalie confère un bon pronostic (LAM2).

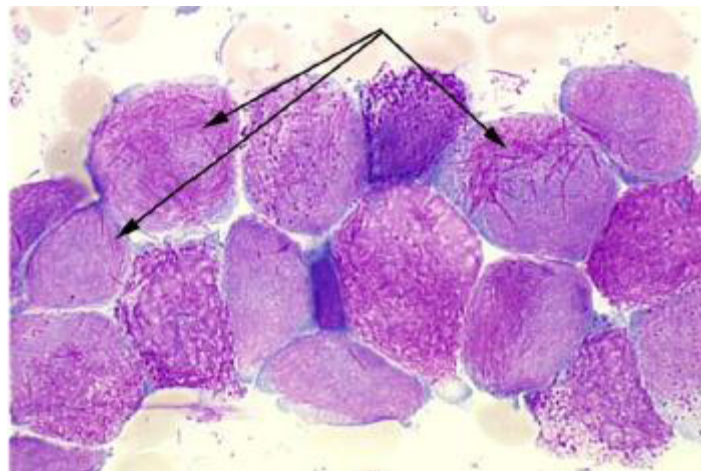


Figure 14 : Myélogramme réalisé chez une jeune fille de 17ans, plusieurs blastes contenant de très nombreux corps d'Auer (On parle de «fagots de corps d'Auer»), ce qui définit la LA «à promyélocytes» (LAM3) constamment associée à l'anomalie cytogénétique t(15;17).

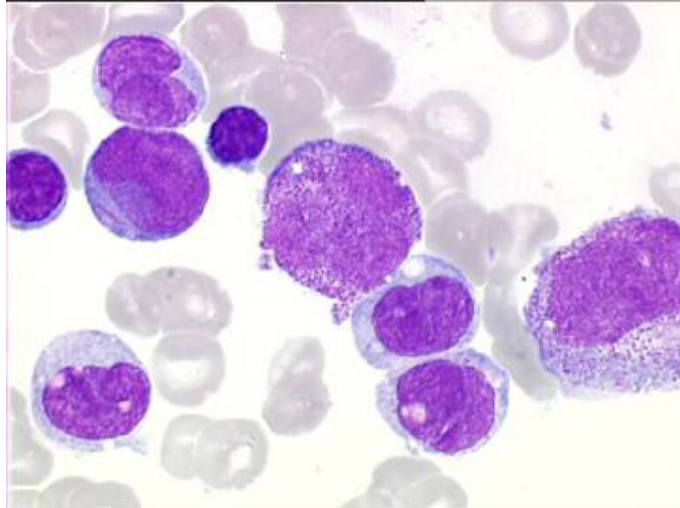


Figure 15 : Leucémie myélo-monocytaire (LAM 4), 20 à 80% des myéloblastes (pour certain avec granulations azurophiles et/ou un corps d'Auer), associé à un nombre de cellules monocytaires d'au moins 20% dans la moelle et/ou de plus de 5 Giga/L dans le sang (trois monocytes en bas de l'image et un autre en haut à gauche au dessus d'un blaste renfermant le corps d'Auer).

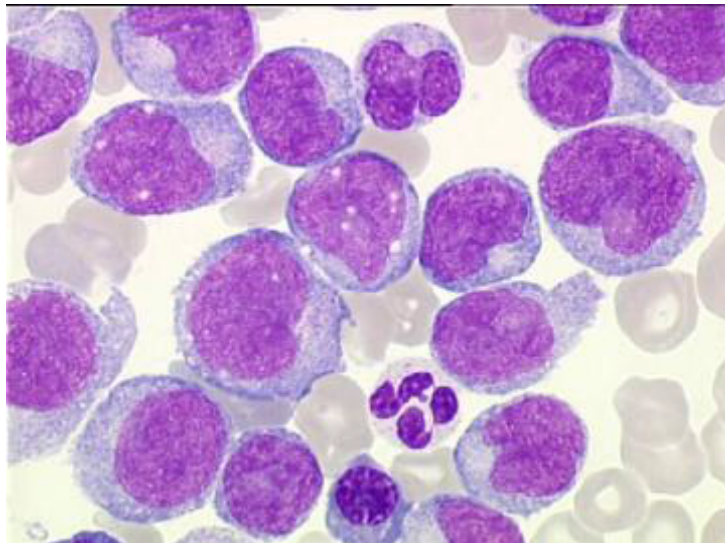


Figure 16 : LAM de type monoblastique (LAM 5) forme peu différenciée, plus de 80% de grands blastes avec un large cytoplasme, parfois quelques petit grains épars, chromatine fine avec parfois des replis chromatiniens

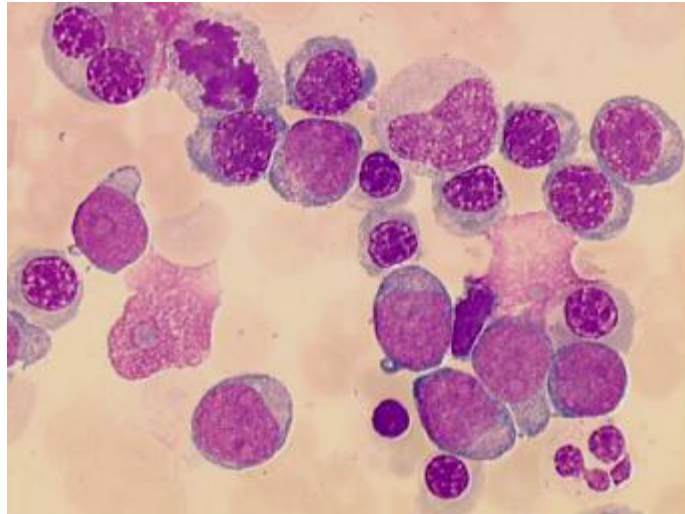


Figure 17: LAM de type érythroleucémie (LAM 6), forme classique, les myéloblastes (certains avec granulations azurophiles, parfois un corps d'Auer) représentant au moins 20% des éléments granulo-monocytaires et associés à une érythroblastose représentant plus de 50% du total des cellules médullaires.

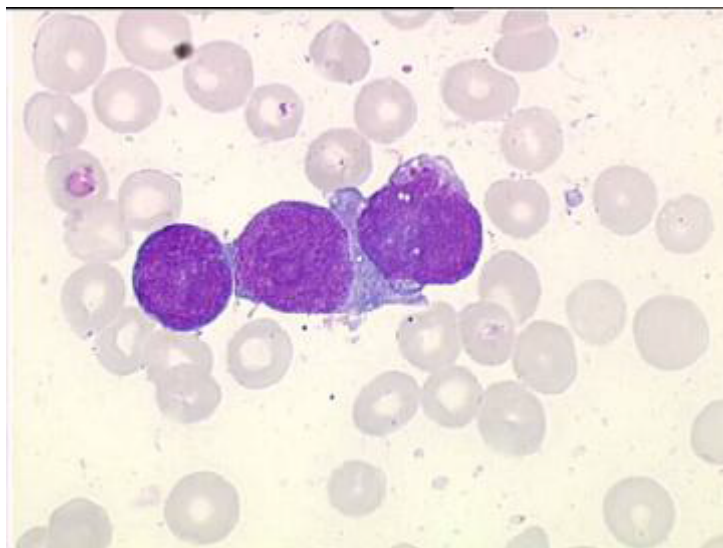


Figure 18: LAM de type mégacaryoblastique (LAM7), frottis médullaire souvent très pauvre en raison d'une fréquente fibrose, les blastes peu ou pas différenciés, montrant parfois de petites excroissances cytoplasmiques ressemblant à des processus plaquettaires, le diagnostic est le plus souvent porté sur l'immunophénotypage.

2- Classification de l'OMS (l'Organisation Mondiale de Santé) :

2.1- Classification de l'OMS 2001. ^{[57][73]}

La classification des LA proposée par l'OMS en 2001 intègre des données génétiques et cliniques, cependant cette classification ne peut être appliquée que lorsque toutes les investigations sont terminées. En attendant, il faut se baser, comme dans la pratique actuelle sur les constatations morphologiques et immunophénotypiques rapidement évaluables, qui permettent de prévoir les anomalies génétiques dans un bon nombre de cas.

La classification de l'OMS en 2001 a identifié 4 types de LAM de pronostic très différent :

* LAM avec anomalies génétiques récurrentes :

LAM t(8;21) (q22;q22) ; réarrangement AML 1/ETO

LAM inv (16) (p13;q22) ou t(16;16) (p13;q11) ; réarrangement CBF/MYH11X

LAM t(15;17) (q22;q11-12) ; réarrangement PML/RARA

LAM avec anomalies 11q23 (gène MLL)

* LAM avec dysplasie «Multi-lignées» :

Avec antécédents de syndrome myélodysplasique

Sans antécédents de syndrome myélodysplasique

* LAM et syndromes myélodysplasiques chimio-induits :

Secondaires à des traitements par agents alkylants

Secondaires à des inhibiteurs de topoisomérase II

Secondaires à d'autres traitements

* Autres LAM (LAM NOS) (Reprend la classification de FAB)

* LAM de lignée ambiguë

2.2- Classification de l'OMS 2008 :^{[73] [74] [75]}

a- LAM avec anomalies génétiques récurrentes

a.1-Translocations équilibrées/inversions

a.2-Mutations génétiques

b- LAM liées à des anomalies myélodysplasiques

c- LAM thérapies-induites

d- Autres LAM (LAM NOS)

e- Sarcomes myéloïdes

f- Proliférations myéloïdes liées au syndrome de DOWN

g-Leucémie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes

a- LAM avec anomalies génétiques récurrentes :^{[73] [74] [75]}

a.1- Translocations équilibrées/inversions :

LAM t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1

LAM inv(16) (p13;1q22) ou t(16;16) (p13;1q22) ; CBFB-MYH11

LAM t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA

LAM t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3-MLL

LAM t(6;9) (p23;q24) ; DEK-NUP214

LAM inv (3) (q21;q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; RPN1-EVI1

LAM (Mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15-MKL1

	Epidémio-clinique	Cytologie	Immunophénotypage
LAM t(8;21) (type LAM2)	5% des LAM	Blastes, Corps d'Auer	HLA-DR+ CD34+ CD13+ CD15+ CD65+ CD79a+
LAM inv(16)	5 à 8% des LAM	Blastes, Corps d'Auer, MPO+, éosinophiles, composantes monocytaires	CD34+ CD117+ CD13+ CD33+ CD15+ CD65+ CD14+ CD11b+ CD36+ CD64+
LAM t(15;17) (type LAM3)	5 à 8% CIVD, hyperleucocytose	Promyélocytes anormaux, Corps d'Auer en fagots+++, MPO+++, Noyau en bi-sac	HLA-DR et CD34 faible CD13+ CD33+ CD15- CD65-
LAM t(9;11)	Enfants, Infiltration tissulaire	Monoblastes, Promonocytes, MPO-, estérase +	HLA-DR+ CD14+ CD11b+ CD36+ CD64+ lysozyme
LAM t(6;9)	0,7 à 0,8%	Blastes, Basophilie, MPO+, dysplasie multi- lignée	HLA-DR+ CD34+ CD117+ CD13+ CD33+ CD15+
LAM inv (3)	1 à 2%	Blastes, Plaquettes géantes hypogranuleuses	HLA-DR+ CD34+ CD13+ CD33+ CD41+ CD61+ CD7+ aberrant
LAM t(1;22)	<1% ; Enfants +++ Organomégalie	Mégacaryoblastes, fibrose médullaire, MPO-	HLA-DR- CD34- CD45- CD41+ CD61+ CD42+ CD36+

Pronostic-Facteurs pronostiques :

- LAM t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1

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

- LAM inv(16) (p13;1q22) ou t(16;16) (p13;1q22) ; CBFB-MYH11

Bonne réponse à la chimiothérapie (Cytarabine+++)

- LAM t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA

Bonne réponse à ATRA

- LAM t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3-MLL

Survie intermédiaire, surveillance +++ blastose<20%

- LAM t(6;9) (p23;q24) ; DEK-NUP214

Mauvais, surveillance +++ blastose<20%

- LAM inv (3) (q21;q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; RPN1-EVI1

Mauvais, surveillance +++ blastose<20%

- LAM (Mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15-MKL1

Bonne réponse à la chimiothérapie

a.2- Mutations génétiques :

LAM avec mutation	Epidémioclinique	Immuno-phénotypage	Génétique	Pronostic
NPM 1	Adulte>Enfant Hyperleucocytose	CD34-	-Caryotype normal -Associations aux autres anomalies chromosomiques -40% FLT3-ITD	Favorable Si FLT3-ITD : allogreffe +++
CEBPA	6 à 15% des cas	CD34+ ; CD7 aberrant	-Caryotype normal -30% FLT3-ITD	Favorable

Autres mutations :

- FLT3-ITD (13q22) : LAM et SMD (Syndrome Myélodysplasique), mauvais pronostic
- C-KIT (4q11-12) : Mutation activatrice, mauvais pronostic
- WTI, BAALC : Mauvais pronostic
- MLL, NRAS et KRAS ?

b- LAM liées a des anomalies myélodysplasiques : [73] [74] [75]

**** Critères de diagnostic :***

- >20% de blastose sanguine et médullaire
- Antécédents SMD ou anomalies génétiques liées à SMD ou dysplasie multi-lignée
- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure

- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

** Epidémiologie :*

24 à 35% des cas de LAM / personnes âgées +++

** Clinique :*

Pancytopénie sévère

** Morphologie : Signes évidents de dysplasie multi-lignée*

- Au moins 50% de cellules
- Au moins deux lignées concernées

** Immunophénotypage :*

- Expression des marqueurs hétérogènes
- Blastos souvent CD13+ et CD33+

** Génétique :*

- Caryotype complexe
- Anomalies déséquilibrées : del(7a) et del (5a)
- +8 et del (20q) fréquentes mais non suffisantes
- Mutations de NPM1 et/ou FLT3 possibles

**Pronostic-Facteurs pronostiques :*

- Mauvais pronostic
- Surveillance des cas avec blastose <20%

c- LAM thérapie-induites: ^[73] ^[74] ^[75]

Leucémie aiguë (LAM-t)

Syndrome myélodysplasique (SMD-t)

Syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif (SMD-t NPM1)

** Épidémiologie :*

- 10 à 20% des cas des LAM
- Incidence varie en fonction de pathologie et thérapeutique

** Étiologie :*

- Agent alkylant (Cisplatine)
- Radiations ionisantes
- Inhibiteurs topoisomérase II (Doxorubicine)

** Signes cliniques :*

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

** Morphologie :*

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

** Immunophénotypage :*

- Pas de marqueurs spécifiques
- Blastes en général CD34+ ; CD13+ ; CD33+

** Génétique :*

- Anomalies non équilibrées dans 70% des cas concernant chr5 et 7 +++
- Souvent corrélation avec période de latence et traitement antérieur

** Pronostic-Facteurs pronostiques :*

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

d- Autres LAM (LAM NOS)

d.1- LAM indifférenciées (=LAM0) : [73] [74] [75]

** Epidémiologie :*

<5% des cas de LAM

** Morphologie-Cytochimie :*

- Blastes indifférenciées
- MPO- ; Estérase

** Immunophénotypage :*

- CD34+ ; CD38+ ; HLA-DR+
- Pas de marqueurs de maturation

** Pronostic-Facteurs pronostiques :*

Mauvais

d.2- LAM sans maturation (=LAM1) :

** Epidémiologie :*

5 à 10% des cas de LAM

** Morphologie-Cytochimie :*

- Moelle en général très riche
- MPO+

** Immunophénotypage :*

- CD34+ ; HLA-DR+ ; dans 70% des cas
- CD13+ et/ou CD33+ et/ou CD117+

** Génétique :*

Pas d'anomalies caractéristiques

** Pronostic :*

Mauvais

d.3- LAM avec maturation (=LAM2) :

** Epidémiologie :*

10% des cas de LAM

** Morphologie-Cytochimie :*

- Blastes avec ou sans granulations, Corps d'Auer fréquents
- Promyélocytes, Myélocytes et Neutrophiles matures >10% et les Monocytes<20% des cellules de la moelle

- MPO+

* *Immunophénotypage* :

- CD13+ ; CD33+ ; CD65+ ; CD11b+ ; CD15+

- CD14-; CD64-

* *Génétique* :

Pas d'anomalie caractéristique

* *Pronostic* :

Mauvais

d.4- LAM myélomonocytaires (=LAM4) :

* *Epidémiologie* :

5 à 10% des cas de LAM

* *Signes cliniques* :

Hyperleucocytose avec blastes et promonocytes

* *Morphologie-Cytochimie* :

- Lignée granuleuse et monocyttaire >20%

- Monoblastes 1, Promonocytes 1 et Monocytes

- MPO+ ; Estérase normalement +

* *Immunophénotypage* :

- CD13 ; CD33 ; CD65 et CD15 variables

- CD14+ ; CD4+ ; CD11b+ ; CD64+ ; CD38+ et lysozyme + sur une population de blastes

** Génétique :*

Pas d'anomalie caractéristique

** Pronostic :*

Mauvais

d.5- LAM monoblastiques et monocytaires (=LAM5) :

** Epidémiologie :*

<5% des cas de LAM

** Signes cliniques :*

- CIVD
- Infiltration cutanée et gingivale, atteinte du SNC

** Morphologie-Cytochimie :*

- Monoblastes/Promonocytes/Monocytes > 80%
- Erythrophagocytose
- MPO+ ; Estérase +

** Immunophénotypage :*

- Au moins deux marqueurs monocytaires :
CD14/CD4/CD11b/CD64/CD38/Lysozyme
- Souvent CD68+ ; CD163+

** Génétique :*

Anomalies cytogénétiques

** Pronostic :*

Mauvais

d.6- LAM érythrocytaires (=LAM6) :

** Epidémiologie :*

<5% des cas de LAM

** Signes cliniques :*

Anémie profonde avec érythroblastes circulants

** Morphologie-Cytochimie :*

- Erythroleucémie (EL) : >50% de précurseurs érythroïdes (Hiatus de maturation) et >20% de myéloblastes
- Leucémie Erythroïde Pure (LEP) : >80% de cellules immatures exclusivement érythroïdes

** Immunophénotypage :*

- EL : Réaction avec Ac anti-Hb et anti-glycophorine A ; expression classique sur les blastes myéloïdes
- LEP : Réaction avec Ac anti-Hb et anti-glycophorine A ; anhydrase carbonique + ; CD36+

** Génétique :*

- Pas d'anomalie caractéristique
- Caryotypes complexes avec del(5q), del(7q) et +8

** Pronostic :*

- LE : Traitements agressifs, évolution vers phase plus myéloblastique
- LEP : Evolution rapide

d.7- LAM mégacaryoblastiques (=LAM7) :

** Epidémiologie :*

<5% des cas de LAM

** Signes cliniques :*

Thrombopénie, parfois thrombocytose

** Morphologie-Cytochimie :*

- Mégacaryoblastes, micro mégacaryocytes circulants, grandes plaquettes dysplasiques
- >50% blastes lignée mégacaryocytaire

** Immunophénotypage :*

- CD41+ ; CD61+ (Cytoplasme+++); CD42 parfois présent
- CD36+ : Caractéristique

** Génétique :*

- Pas d'anomalie caractéristique
- Souvent caryotype complexe

** Pronostic :*

Plus mauvais que les autres LAM

d.8- LAM basophiles :

** Epidémiologie :*

<1% des cas de LAM

** Morphologie-Cytochimie :*

- Blastes avec granules caractéristiques des basophiles, basophiles matures rares
- MPO- ; Estérase- ; Bleu de toluidine +

** Immunophénotypage :*

- CD13- ; CD33-
- CD123+ ; CD203c ; CD11b+
- HLA-DR+ ; CD34+ ; CD117- ; CD9+

** Génétique :*

Pas d'anomalie caractéristique

** Pronostic :*

Mauvais

d.9- Panmyélose avec myélofibrose :

** Epidémiologie*

Très rare

** Signes cliniques :*

Fièvre et douleurs osseuses, pancytopénie

** Morphologie-Cytochimie :*

- Moelle très riche, avec fibrose et prolifération des précurseurs de toutes les lignées

- MPO-

** Immunophénotypage :*

Hétérogénéité phénotypique

** Génétique :*

- Pas d'anomalie caractéristique

- Caryotype en général anormal (chr5 et 7)

** Pronostic :*

- Mauvaise réponse à la chimiothérapie

- Survie de quelques mois

e- Sarcome myéloïde : [73] [74] [75]

** Epidémiologie :*

Hommes âgés +++

** Sites de développement :*

- Peau, ganglions, tube digestif, os, tissus mous et testicules
- Sites anatomiques multiples dans 10% des cas

** Morphologie-Cytochimie :*

- Myéloblastes avec ou sans maturation qui modifient l'architecture du tissu
- MPO et estérase variables en fonction des lignées

** Immunophénotypage :*

- CD68+>CD117+>CD99+>CD34+
- Expression de marqueurs aberrants

** Génétique :*

- Anomalies dans 55% des cas : -7 ; +8 ; réarrangement MLL ; inv (16)
- Mutation de NPM1

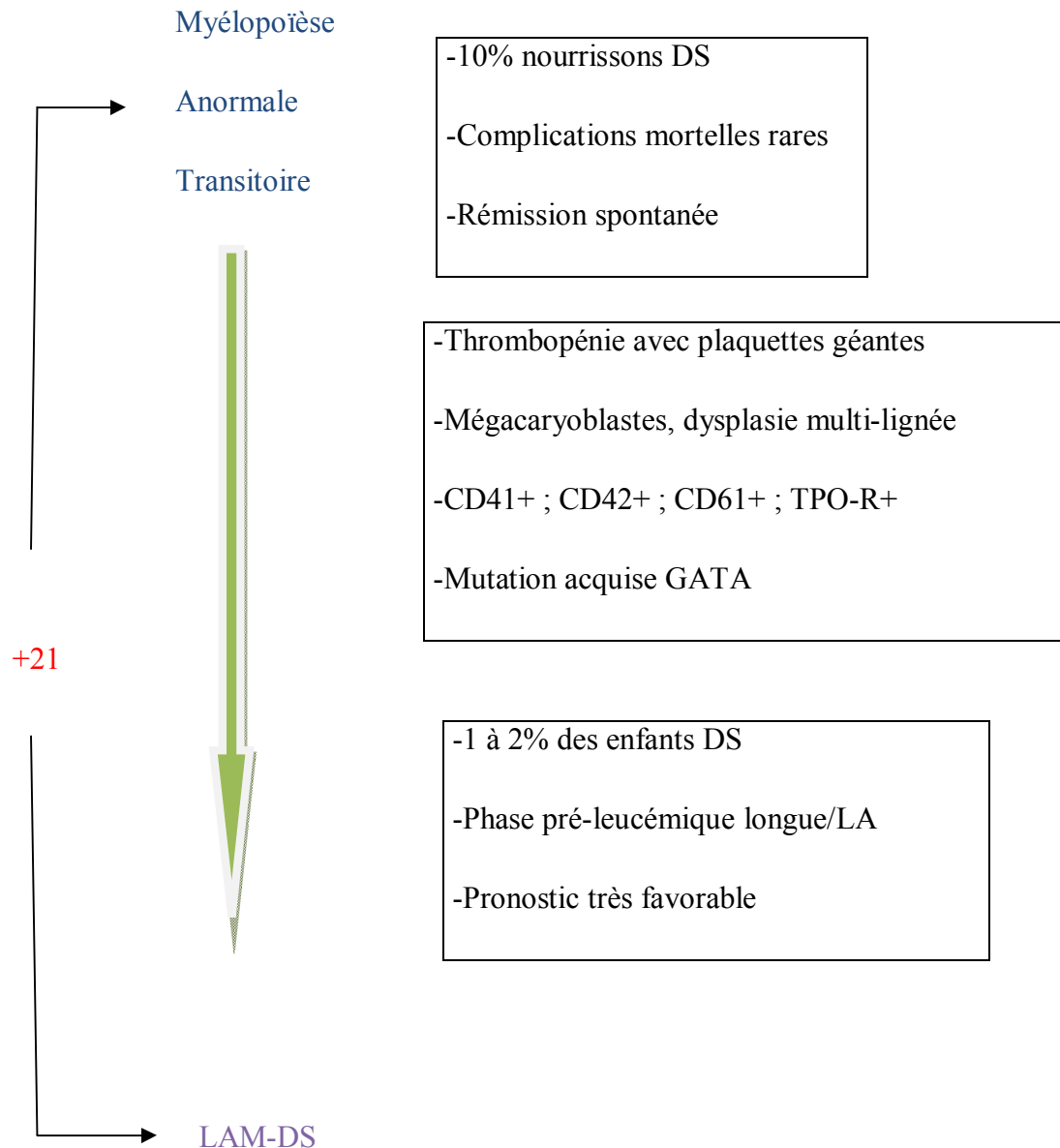
** Pronostic – Facteurs pronostiques :*

- Age, sexe, site touché et caractéristiques
- Greffe de moelle améliore la survie

f- Proliférations myéloïdes liées au syndrome de DOWN : ^[73] ^[74]

[75]

Syndrome de DOWN= Trisomie 21



g- Leucémies à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes :

[73][74][75]

** Épidémiologie :*

Forme rare, pouvant survenir à tout âge

** Sites de développement :*

- Peau (100%), Moelle et sang (60-90%), Ganglions lymphatiques (50%)

** Morphologie-Cytochimie :*

- Infiltration blastique diffuse et monomorphe

- Dysplasie du tissu hématopoïétique résiduel

- MPO - et estérase –

** Immunophénotypage :*

- CD4+ ; CD56+, Antigènes spécifiques des CDP (CD123, CD303, TCL-1, MxA)

- Diagnostic difficile

** Génétique :*

- 2/3 caryotype normal

- Anomalies chromosomiques récurrentes

** Pronostic :*

- Survie médiane 12 mois

- Réponse initiale correcte mais échappement et rechutes

3- Les particularités des changements de classification : ^[76]

3.1- Pour les leucémies aiguës myéloblastiques :

En 1976, une classification cytologique internationale des LA a été mise en place et sera nommée FAB (French-Américano-Britannique) (Bennet et al.,1976), elle repose sur l'analyse morphologique et biochimique des cellules, et concerne essentiellement les LAM classées de M0 à M7.

En 2001, l'OMS a revu cette classification (Vardiman et al.,2002), elle y a intégré des données cytogénétiques, de biologie moléculaire ainsi que le caractère primaire ou secondaire de la leucémie (succédant à un SMD ou à un traitement), la classification des LAM se divise ainsi en 4 groupes.

En 2008, l'OMS a de nouveau modifié la classification (Vardiman et al.,2009), l'objectif étant d'ajouter de nouvelles données apparues depuis 2001 et d'harmonier les critères définissant les pathologies myéloïdes et les LAM.

L'OMS précise que certaines entités nouvellement décrites sont encore à confirmer, cela laisse sous entendre une évolution possible de la classification actuellement disponible.

3.2- Classification des Syndromes myélodysplasique : ^[76]

La classification de référence des SMD est celle de l'OMS publiée en 2008, elle repose essentiellement sur la cytologie, la cytochimie et la cytogénétique.

Sur le plan historique, cette classification dérive directement de la classification FAB de 1982 et utilisée jusqu'en 2001 date de publication de la précédente classification OMS des hémopathies malignes.

Les changements majeurs entre les classification FAB et OMS 2001 sont la disparition de la catégorie AREB en transformation (AREB-t) avec l'abaissement du seuil de blastes à 20% pour le diagnostic de LAM, l'identification des AREB-1 et AREB-2, la prise en compte du nombre de lignées dysplasiques, l'apport de la cytogénétique avec l'identification d'une entité appelée «Syndrome 5q-» et la création d'une nouvelle catégorie dénommée «SMD/SMP dans laquelle est incluse la LMMC».

Comme dans la classification en 2001, la classification de 2008 «Met» à part les SMD/SMP au sein de laquelle sont classées provisoirement les ARS-T. Les principaux changements entre 2001 et 2008 sont l'identification d'une cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée pour chaque lignée myéloïde, la disparition de la catégorie CRDM-S (Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignées et sidéroblastes en couronne), la prise en compte des blastes circulants permettant d'identifier des AREB-1 ou des SMD inclassables, l'introduction de nouvelles anomalies cytogénétiques décisives pour le diagnostic, le regroupement des SMD secondaires, des LAM et des SMP secondaires aux chimiothérapie sous le terme «Hémopathies myéloïdes secondaires à un traitement» et la reconnaissance des SMD de l'enfant.

Comme en 2001, la classification OMS 2008, repose sur des critères cytologiques, sanguins et médullaires et sur les anomalies cytogénétiques, les critères cytologiques sont :

- * Le nombre de cytopénies sanguines
- * Le nombre de blastes circulants ou médullaires
- * Le nombre de lignées dysplasiques dans la moelle et leur nature

* La présence de plus de 15% de sidéroblastes en couronne

* La présence de corps d'Auer

B- Leucémies Aigues lymphoblastiques (LAL) :

1- Classification FAB : ^[6]

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

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

Tableau IV : Cytologie LAL, Classification FAB ^[6]

	LAL 1	LAL 2	LAL 3 (Burkitt)
La taille de la cellule	Petite, dispersée et fine	Grande, hétérogène	Grande, homogène
Chromatine	Homogène et fine	Variable, fine et parfois réticulée	Variable, fine et parfois perlée
Noyau	Régulier, normal	Irrégulier, encoché	Régulier, rond ou ovale
Nucléole	0 ou 1 Petit	1 ou plus, volumineux et bien visible	1 ou plus, volumineux et bien visible
Rapport N/C	Elevé (>80%)	Moins élevé (<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.

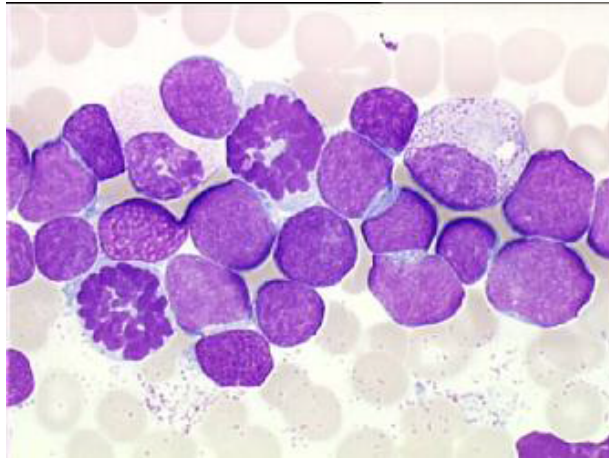


Figure 19: Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 1 (LAL 1) : La morphologie correspond ici à celle de petits lymphoblastes : Petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléoles visibles.

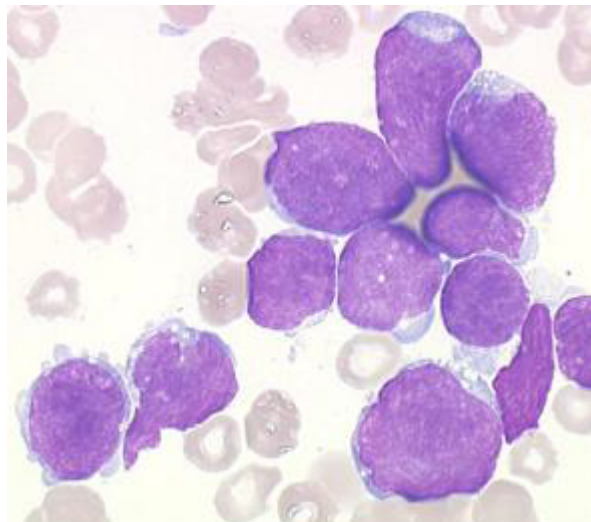


Figure 20 : Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 2 (LAL 2) : Chez une femme de 59ans, moelle envahit de blastes : Ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

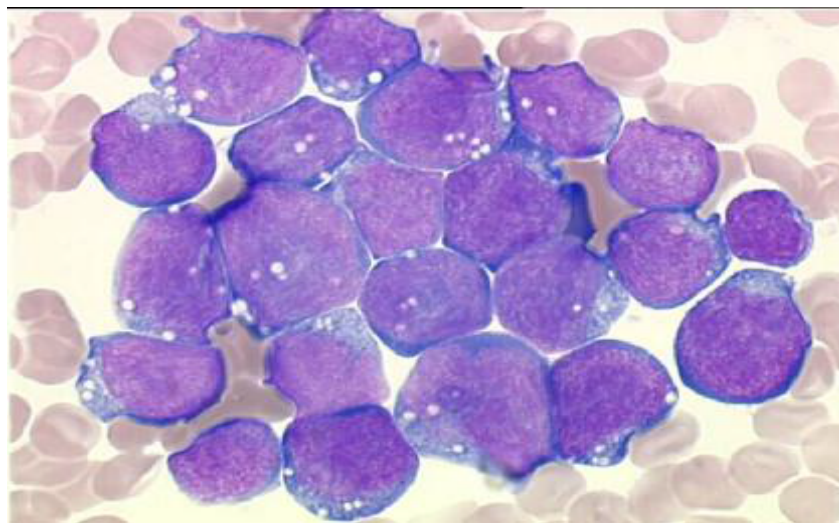


Figure 21 : Leucémie Aigue Lymphoblastique de type 3 (LAL 3, Burkitt) : Grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles.

2- Classification «EGIL» (European Groups for the Immunologiques Caractérisations of Leukemias) : ^[57]

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

Tableau V : Classification «EGIL» LAL-B ^[57]

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs	Marqueurs myéloïdes
B I	LAL proB	CD19+ ; CD79a +/- ; Cyt/m CD22 +/- (au moins deux des trois marqueurs) DR+	TdT+ ; CD10- ; CIgM- ; IgS-	CD15+/- ; CD65+/- ; BIMy+
B II	LAL-B commune		TdT+ ; CD10+ ; CIgM- ; IgS-	CD13 et/ou CD33 ; BIIMy+
B III	LAL pré-B		TdT+ ; CD10+ ; CIgM+ ; IgS-	CD13 et/ou CD33 ; BIIMy+
B IV	LAL B mûre		TdT- ; CD10+/- ; CIgM+ ; IgS+	CD13 et/ou CD33 ; BIVMy+

TdT : Terminal desoxyribonucleotidyl Transférase

CIgM : Immunoglobine M intracytoplasmique

IgS : Immunoglobine de Surface (Membranaire)

Cyt/m CD22: CD22 intracytoplasmique ou membranaire

Tableau VI : Classification «EGIL» LAL-T ^[57]

EGIL	Equivalent «Physiologique»	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T I	Pro T	cCD3+ ; CD7+	Aucun
T II	Pré T	TdT+ ; DR-	CD2+ ; CD5+/- ; CD3- ; CD1-
T III	T cortical		CD2+ ; CD5+ ; CD4+/- ; CD8+/- CD1+ ; CD3-
T IV	T mûre		-T IVa : CD2+ ; CD5+ ; CD3+ ; TCRa/b+ ; CD4+ ou CD8+ -T IVb : CD5+ ; CD3+ ; TCRc/d+ ; CD2- ; CD4- ; CD8-

3- Classification OMS :

La classification morphologique FAB est sans pertinence, on utilise une classification immunologique en LAL de type B (>85% des cas) ou T (10-15% des cas). En fonction de l'expression ou de l'absence de divers antigènes, il existe plusieurs stades B et plusieurs stades T, définis dans la classification de l'OMS.

3.1- Classification de l'OMS 2001 : ^[73]

3.1.1- Classification de leucémies aiguës lymphoïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes :

* Leucémies aiguës lymphoïdes hyperploïdes à plus de 50 chromosomes (entre 51 et 64) :

- Leur fréquence est estimée à 20-25% des LAL chez l'enfant (surtout entre 2 et 10ans)
- Il s'agit le plus souvent des LAL communes (B II) non hyperleucocytaires
- Bon pronostic

* Leucémies aiguës lymphoïdes hypoploïdes à moins de 45 chromosomes :

- Leur fréquence est estimée à 5% environ
- Il s'agit habituellement des LAL-B communes mais parfois des LAL T dans 20% des cas
- Mauvais pronostic

* Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(12;21) (p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) :

- Fréquentes dans 25% des cas de LAL-B de l'enfant
- Pronostic favorable

* Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(1;19) (q23;p13.3) ; TCF3-PBX1 :

- Représente 6% des cas de LAL-B chez l'enfant

- Pronostic péjoratif

- * Leucémies aiguës lymphoïdes B avec t(9;22) (q34;q11.2) ; BCR-ABL1 :

- Rares chez l'enfant (3 à 4%)

- * Leucémies aiguës lymphoïdes B avec anomalies du gène MLL(11q23) ; MLL réarrangé :

- Leur fréquence chez l'enfant est estimée à 2-3%

- Mais elles constituent 60% environ des LAL B chez l'enfant moins de 1an

- * Leucémies aiguës lymphoïdes à cellules de Burkitt :

Les formes leucémiques pures sont rares et ont été jusqu'à présent analysées avec les formes à forte masse tumorale, que l'OMS individualise comme phases leucémiques de lymphome de Burkitt

- * Leucémies aiguës lymphoïdes T avec t(5;14) (q35;q32) ; IL3-IGH :

- Présentes dans 25% des LAL-T de l'enfant

- Sont de mauvais pronostic

3.1.2- Leucémies aiguës lymphoïdes sans anomalies génétiques significatives :

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

3.2- Classification OMS 2008 : [73] [74] [75]

- Leucémie aigue lymphoblastique à précurseurs B/ lymphome lymphoblastique B
- Leucémie aigue lymphoblastique à précurseurs B/ lymphome lymphoblastique B avec anomalies génétiques récurrentes : Comprend t(9;22), t(v;11q23) avec MLL réarrangé, t(12;21) pour TEL-AML1, hypoploïdie, t(5;14) pour IL3-IgH et t(1;19) pour E2A-PBX1.
- Leucémie aigue lymphoblastique à précurseurs T/ lymphome lymphoblastique T.

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

4- Particularités des changements de classification:

En ce qui concerne les LAL, la cytologie ne permet pas une bonne distinction entre les différentes formes observées.

La classification FAB décrit 3 types de LAL (LAL 1, LAL 2 et LAL 3). En 1995, l'EGIL (Vardiman et al. , 2009), met en place un système de classification des LAL selon leurs marqueurs de surface, cela permet à la fois de distinguer le caractère B ou T de LAL et de définir un stade de maturation de I à IV.

C- Les leucémies aigues biphénotypiques :

1- Définition : ^[57] [77]

Les leucémies Aigues biphénotypiques (BAL) sont identifiées par la présence sur les mêmes blastes de molécules membranaires ou cytoplasmiques appartenant à aux moins deux lignées (lymphoïdes B, lymphoïdes T ou myéloïdes).(31)(36)

La terminologie de la littérature concernant les BAL est néanmoins très confuse, car ces leucémies sont aussi parfois appelées leucémies «Mixtes», «Hybrides», leucémies «My+LAL» ou encore, «Ly+LAL».

2- Classification EGIL : ^[57]

En 1995, l'EGIL présentait les critères de classification de marqueurs biphénotypiques.

La difficulté du diagnostic entre BAL et LAM/LAL avec expression aberrante de marqueur(s) d'une autre lignée, l'EGIL a établi un système de score fondé sur la présence d'un certain nombre d'antigènes ayant un certain niveau de pondération.

L'assignation a une lignée nécessite un score strictement supérieur à 2.

Tableau VII :Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës biphénotypiques^[57]

Score	Marqueurs B	Marqueurs T	Marqueurs myéloïdes
2	CD79a CIgM cCD22	CD3 TCR	Anti-MPO (Lysozyme)
1	CD1a CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD1a CD7	CD14 CD15 CD64

3-Classification OMS :

Contrairement à l'EGIL, l'OMS 2008 ne distingue pas les LA biphénotypiques des LA biclonales. La LA biclonale est définie par la coexistence de deux populations exprimant chacune les marqueurs d'une lignée.^[78]

En 2008, l'OMS propose de nouveaux critères dans la classification des LA de la lignée ambiguë, plus particulièrement dans le groupe des LA de phénotypes mixtes (MPAL)^[79].

De plus, l'OMS 2008 exclut des MPAL les LA avec anomalies cytogénétiques récurrentes : les LA avec t(8;21), t(15;17) ou inv(16) sont classées dans les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes malgré l'expression de marqueurs de lignées non myéloïdes^{[80][81]}

La classification OMS 2008 a créé des catégories distinctes pour deux anomalies cytogénétiques les plus communes décrites dans les MPAL : la t(9;22) et la translocation remaniée 11q23 :

-Leucémie aigue de phénotype mixte avec t(9;22) (q34;q11.2) ; BCR-ABL

-Leucémie aigue de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé

Ces entités sont corrélées à un mauvais pronostic. L'OMS 2008 classe les MPAL sans anomalie spécifique cytogénétique en :

-Leucémie aigue de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification.

-Leucémie aigue de phénotype mixte T et myéloïde, sans autre spécification.

Tableau VIII : Classification OMS 2008 : Leucémie aigue biphénotypique ^[79]

Lignées	Marqueurs
Myéloïde	MPO avec différenciation monocyttaire (au moins deux des suivants) : NSE, CD11c, CD14, CD64, Lysozyme
Lignées T	cCd3, ou Scd3
Lignées B	-CD19 fort et au moins un des suivants avec expression forte : CD79a, cCD22 ou CD10 -CD19 faible et au moins deux des suivants avec expression forte: CD79a, cCD22 ou CD10

D- Les limites des classifications des Leucémies aiguës :

[82] [83] [84]

L'intérêt de classer en groupes et en sous groupes est à la fois scientifiques et cliniques : Mieux comprendre les mécanismes de ces pathologies permet une meilleure prise en charge des patients.^[82]

Toutefois, les progrès technologiques et scientifiques ont montré des limites à ces classifications :

- Loin de pouvoir être figées, elles sont constamment revues et améliorées.
- Malgré ces révisions, certaines leucémies sont «Inclassables», car elles présentent des marqueurs à la fois lymphoïdes et myéloïdes. Il peut s'agir d'une seule leucémie dite biphénotypique (BAL) ou de deux pathologies concomitantes.^[83]

Ces cas, certes très rares, ont obligé la communauté scientifique et médicale à reconsidérer les classifications jusqu'à présent divisées selon la dichotomie myéloïde/lymphoïde.

L'EGIL a proposé un système de score permettant de déterminer le caractère biphénotypique des LA, lors de l'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF), des marqueurs de surface sont mises en évidence, une équivalence en points est attribuée aux marqueurs les plus spécifiques des lignées.

Le score de l'ECIL correspond au total des points, à partir du moment où ce score est supérieur à 2 pour deux lignées, la leucémie est biphénotypique et déclarée LAL My+ (T/My ou B/My) ou LAM Ly+ selon les lignées engagées.

En revanche, une LA avec un score supérieur à 2 dans une lignée et un score plus faible dans un autre ne peut être considéré comme une BAL, elle sera dite LAL-B, LAL-T ou LAM avec présence de marqueur(s) aberrant(s) n'appartenant pas à sa lignée.

En 2008, l'OMS a décidé de regrouper les BAL et les LA avec présence de marqueurs aberrants sous le terme de Leucémie Aigue Phénotypiquement Mixtes ou MPAL (Mixed phenotype Acute Leukemia) (Swerdlow et al.,2008), (Vardiman et al.,2009). Pour les LA dans ce groupe de MPAL, le score de l'EGIL n'était plus approprié et a été remplacé par un groupe de critères immunologiques ou biochimiques. L'objectif était de conserver uniquement les marqueurs de lignées les plus importantes comme le CD3 cytoplasmique pour la lignée T. En associant les données génétiques telles que les translocations chromosomiques et cliniques comme les antécédents de syndrome myélodysplasique, ces nouveaux critères doivent permettre une meilleure classification des MPAL.

A terme, il est souhaitable que les classifications des LA comme de l'ensemble des hémopathies s'inspirent et évoluent conjointement aux modifications de la compréhension de l'hématopoïèse et la reconsidération de son schéma classique.^[84]

E-Approche algorithmique de la classification des leucémies aigues :

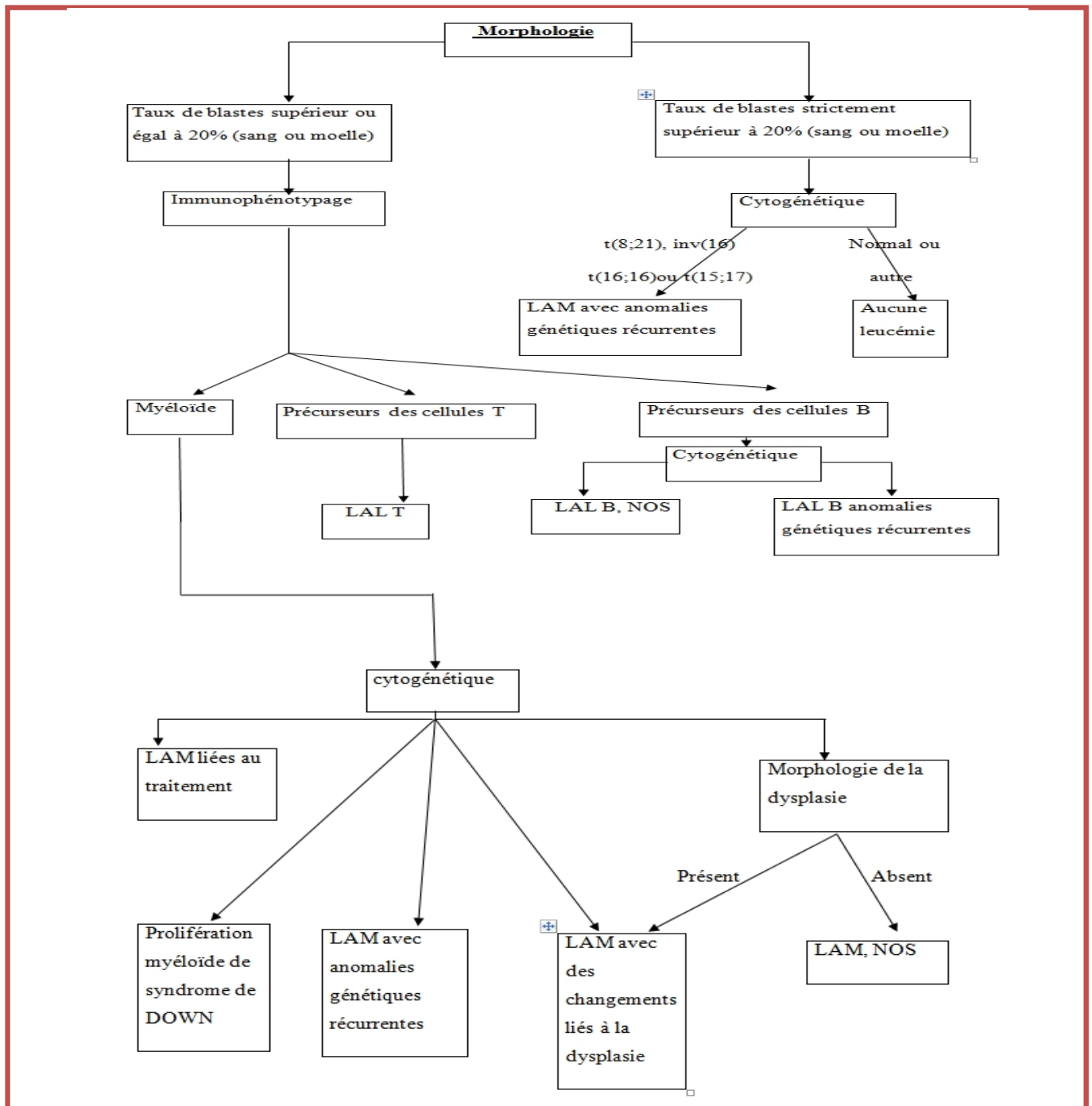


Schéma 1 : Approche algorithmique sur la classification des leucémies aigues ^{[85][86]}



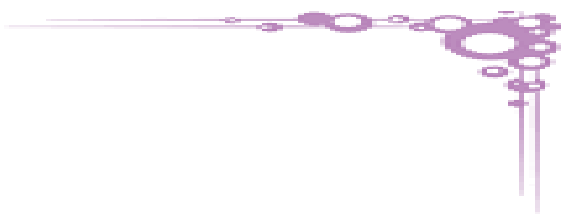
Conclusion

Aujourd'hui, on ne considère plus les leucémies comme des maladies uniques mais comme des entités regroupant des formes cliniques de pronostic très variants.

Entre 2006 et 2010, 411 projets en lien avec les leucémies ont été soutenus par la fondation ARC pour la recherche sur le cancer. Ces projets sont destinés à étudier les altérations biologiques ou génétiques à l'origine de différents types de leucémies. Un des aspects analysé est le blocage de la différenciation des globules blancs à partir des cellules souches hématopoïétiques qui est la cause majeure de l'apparition des leucémies.

L'identification des protéines défaillantes qui sont impliquées dans le développement des leucémies laisse envisager la mise au point des médicaments qui les cibleraient et restaureraient leur fonction normale. De plus, en décryptant les mécanismes fondamentaux de la cancérisation, les chercheurs peuvent découvrir des «signatures moléculaires» qui constituent non seulement des cibles thérapeutiques potentielles, mais aussi des biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi de l'évolution de la maladie.

Des travaux visent à augmenter l'efficacité des chimiothérapies et diminuer leurs effets secondaires. D'autres ont pour objectif de comprendre pourquoi certaines cellules cancéreuses résistent à des thérapies pourtant efficaces sur la majorité des cellules leucémiques, ou encore de perfectionner le procédé de l'allogreffe. Ces recherches sont destinées à améliorer la prise en charge des patients ainsi, les taux de guérison.



Résumé

RESUME

Titre : Diagnostic biologique des leucémies aigues

Auteur : EL JOUAIDI SOUKAINA

Mots clés : Diagnostic-leucémies aigues-frottis sanguin-biologie moléculaire

La leucémie aigue est un ensemble de maladies dont les caractéristiques initiales et l'évolution sont très différents d'un groupe à l'autre, c'est une maladie grave est difficile du point de vue diagnostic et traitement.

Le diagnostic d'une leucémie aigue peut parfois être suspecté par le médecin praticien, mais les signes d'appel classiques témoignant d'une insuffisance médullaire, d'un syndrome tumoral, ou d'un syndrome infiltratif ne sont pas toujours présents ni signalés au biologiste. Ce sont donc les examens biologiques qui vont attirer son attention, et donc son rôle est capital pour la détection et le suivi des leucémies aigues.

Nous avons recouru à maintes ressources nationales et internationales, et ce pour mieux cerner les différents examens du diagnostic des leucémies aigues, et nous sommes parvenus à ce qui suit :

En premier lieu, l'hémogramme reste l'analyse primordiale dans cette pathologie et permet l'analyse des anomalies quantitatives et/ou des anomalies qualitatives.

L'absence d'une blastose est possible et n'exclut pas ce diagnostic, elle peut aussi être méconnue lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques, d'où l'intérêt du frottis sanguin.

Si le biologiste dispose de l'équipement nécessaire, notamment dans un contexte hospitalier, des investigations complémentaires peuvent être envisagées :

- * Le myélogramme
- * Des examens cytochimiques
- * L'immunophénotypage
- * L'étude cytogénétique
- * L'analyse moléculaire

SUMMARY

Title : Biological diagnosis of acute leukemia

Author : EL JOUAI DI SOUKAINA

Keywords : Diagnosis-acute leukemia-blood smear-molecular biology

Acute leukemia is a set of diseases whose initial characteristics and evolution are very different from one group to another, it is a serious and difficult illness in terms of diagnosis and treatment.

The diagnosis of acute leukemia can sometimes be suspected by the medical practitioner, but classic claim of sings indicating a spinal cord impairment, tumor syndrome or infiltrative syndrome are not always present or reported to biologist. It is therefore the laboratory tests that will attract his attention, and therefore its role is essential for the detection and monitoring of acute leukemia.

We have resorted to many national and international resources, so as to better understand and identify the different examinations of the diagnosis of acute leukemias, and we reached what following :

In the first place, the haemogram remains the primary analysis in this pathology and allows the analysis of the quantitative anomalies and/or qualitative anomalies.

The absence of a blastose is possible and does not preclude this diagnosis, it can also be ignored when the leukemic blasts rap out to automatic counters, where the interest of the blood smear.

If the biologist has the necessary equipment, especially in a hospital setting, additional investigations may be considered:

- * The myelogram
- * Cytochemical examinations
- * The immunophenotyping
- * Cytogenetic study
- * The molecular analysis

ملخص

العنوان : التشخيص البيولوجي لسرطان الدم الحاد

من طرف: الجعيدي سكيينة

الكلمات الأساسية : تشخيص - سرطان الدم الحاد - لطخة الدم - البيولوجية الجزيئية

سرطان الدم الحاد هو مجموعة من الأمراض التي لها خصائص أولية و تطورات جد مختلفة من مجموعة إلى أخرى، فهو مرض خطير و صعب من وجهة نظر التشخيص و العلاج.

تشخيص سرطان الدم الحاد يمكن في بعض الأحيان أن يشتبه به من قبل الطبيب، لكن العلاجات التي تشهد على فشل النخاع العظمي، أعراض ورمية لا تكون حاضرة على الدوام أو غير مبلغة للدكتور البيولوجي و بالتالي فإن الفحوصات البيولوجية هي التي تجذب انتباهه، إذن فإن دوره رئيسي في كشف و تتبع هذه الأمراض.

و قد لجأنا إلى العديد من الموارد الوطنية و الدولية، وذلك من أجل حصر مختلف مراحل التشخيص، و لقد توصلنا إلى ما يلي:

عد الدم، يبقى هو التحليل الأساسي لهذا المرض، و يسمح في كشف الأمراض الكمية و/أو كشف الأمراض النوعية.

إذا كان للدكتور البيولوجي المعدات اللازمة متواجدة رهن إشارته، يمكن الإجراء المزيد من التحاليل :

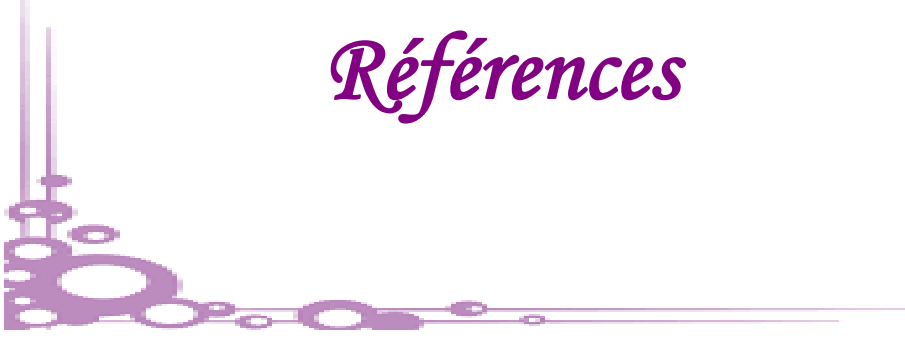
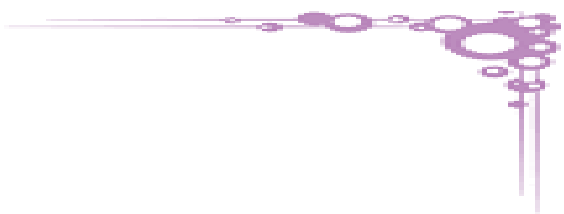
- تصوير النخاع

- الكيمياء الخلوية

- تحليل المناعة

- الوراثة الخلوية

- البيولوجية الجزيئية



Références

- [1] **Valensi, F.**
Classification des leucémies aigues .
Apport des propositions de l'organisation mondiale de la santé
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-05

- [2] **C. Debru, P. Triadou.**
Histoire de la médecine et des Sciences
Les leucémies aigues : Vue historique des classifications
Médecine /Sciences 1996 ; 12 :491-5

- [3] **Ching-Hon Pui**
Childhood Leukemia
Cambridge University Press 1999

- [4] **Naegeli O.**
Über rothes knochenmark und myeloblasten
Deutsche medicinische wochenschrift 1900;26:289-90

- [5] **Di Guglielmo G.**
La leucemia acuta Napoli, N. Jovene, 1996

- [6] **Gorden J. Piller, A, Great W.**
Historical Review LEUKAEMIA +/- A BRIEF HISTORICAL
REVIEW FROM ANCIENT TIMES TO 1950
British journal of haematology, 2001, 112, 282-292

- [7] **French-American-British (FAB) cooperative group.**
Proposals for the classification of acute leukaemias.
Brit J Haematol 1976; 33: 451-458

- [8] **Airlie house, virginia.**
World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting.
November 1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835-3849

- [9] **Keibrari P, Anastasi J, Larson RA,**
Acute lymphoblastic leukemia, Diagnosis and classification. Breast Pract Res Clin Hematol.
2002; 15:597-621

- [10] **Lewis B. Silverman MD**
Acute lymphoblastic Leukemia in infancy Pediatr Blood Cancer 2007;
49:1070-1073

- [11] **Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M and Biondi A**
Acute lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia Creation date:
December 2004

- [12] **M Fourmier, A Lambilliotte .**
Rôle du biologiste dans le diagnostic et le suivi des LAL de l'enfant
Ann. Biol. 1998 56 :343-7

- [13] **Christian B** Leucémies aiguës lymphoblastiques, Publié le : 20 décembre 2004
- [14] **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
- [15] **Perrilat F,**
Cancer causes control 2001 ; 12 :935-41
- [16] **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 Vauhalla (Essonne)
Rapport d'investigation – Mai 2003 – Résumé du rapport.
- [17] **International agency for research on cancer**
PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr>
- [18] **Richard L.G, Forester J, Lukens J, Paraskevov F, Greer JP, Rodgers G**
Vintrobe's Clinical Hematology, Vol.2, 10th ED, 1998
- [19] **Institut de veille Sanitaire**
Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon, rapport d'étude, Avril 2001

- [20] **André Baruchel**
BIOLOGIE ET LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE
L'ENFANT
Supplément No 349. Revue Française des laboratoires, Janvier 2003
- [21] **C bennet**
Cours d'hématologie
Faculté de médecine -Tours- 2003
- [22] **Zandecki**
Hématologie Biologique
Faculté de médecine -CHU 4900 Angers France
- [23] **Larsen C.**
Physiopathologie des leucémies aiguës : Des avancées significatives.
Bull cancer vol. 94, n° 10, octobre 2007
- [24] **Gueyffier F.**
Modèle physiopathologique de la leucémie aigue lymphoblastique.
UMR 5558 : Evaluation et Modélisation des effets thérapeutiques.
Université Claude Bernard –lyon 1-
- [25] **Masterpod.univ-rennes**
La leucémogénèse IMMUNO-HEMATO FONDAMENTALE ET
PATHOLOGIQUE

- [26] **Marina Casselyn.**
Un grand pas vers la compréhension des leucémies aiguës myéloïdes.
BIOFUTUR. Février 2006.
- [27] **Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.**
Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia.
Nature 2007, 446: 758-64
- [28] **Meydoun H, Alcade H, Berthier C et al.**
Targeting calcineurin activations as a therapeutic strategy for T-cell acute lymphoblastic leukemia.
Nature Med 2007, 13: 736-41.
- [29] **D, BORIES**
Mécanismes de la leucémogénèse univ Paris IV 2007.
- [30] **Mulligan SE, Zhang S, Konopleva M, et al.**
Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and Nr4a1 leads to development of acute myeloid leukemia.
Nature Med 2007, 13: 735
- [31] **Campus national d'hématologie TICEM-UMVF**
Leucémie aiguë
Société française d'hématologie MAJ:22/03/2006

- [32] **Liesner RJ, Goldstone AH.**
ABC of clinical haematology : The acute leukaemias
Br Med J 2001; 314: 733-743
- [33] **Poplack DG. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shot Shaattil 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
- [34] **F.bauduer**
Aspects cliniques des leucémies aiguës
Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10
- [3] **Pierre FENAUX**
Service d'hématologie clinique, Hôpital Avicenne Université Paris 13
«Les leucémies aiguës»
- [36] **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

- [37] **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
- [38] **S.Mansouri, S.Aractingi**
Manifestations cutanées des leucémies EMC-Dermatologie-Cosmétologie,
Volume 1, Issue 2, May 2004, Pages 87-96
- [39] **J.-H.dalle a, L.Mortier.**
Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique
Archives de Pédiatrie 9 (2002)1046-1049
- [40] **W.Chebbi, F.Bouattour**
Erythème noueux révélant une leucémie aigue myéloblastique, la revue de médecine interne
- [41] **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
- [42] **H Tenenbaum**
Pathologie générale et parodontologie EMC Odontologie
29S (2008) S337-S4 11
23-447-A-2010

- [43] **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
- [44] **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
- [45] **Baudard M., Parie JP., Vigué F., Zittoun R.**
Acute Myelogenous leukemia in the elderly : Retrospective study of
235 consecutive patients. Br hoematol 1994; 86-28-91
- [46] **Witlock JA., Gaynon PS**
Acute lymphocytic leukemia. IN: Witrobe's clinical hematology.
Batimore: Williams and Wilkins 1999: 224&-2271
- [47] **Baer MR.**
Management of unusual presentations of acute leukemia
Hoematol oncol clin north Am 1993; 7: 275-292
- [48] **Delmar A., Marie JP., Thevenin D., Cadiou M., Vigui F., Zittoun R.**
Multivariate analysis of prognosis factors in acute myeloid leukemia :
Value of clonogeneic leukemia cell pro-perties. J clin oncol 1989;7:
738-746

- [49] **Michele Imbert a**
PLACE DU BIOLOGISTE DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVIE
DES LEUCEMIES AIGUES
Revue française des laboratoires, juin 2002, N°344, 67-70
- [50] **Letestu R, Valensi F.**
La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique.
Annales de biologie clinique 2003; 61(6): 655-665
- [51] **Bennet C, Blanchecotte F, Brémond JL, Colombat PH, Petit A**
Les anémies
- [52] hémogramme et myélogramme (en ligne)
[http://facmed.univrennes1.fr/resped//S/semio/semiomyelo/semiohemo.
myelo.html](http://facmed.univrennes1.fr/resped//S/semio/semiomyelo/semiohemo.myelo.html)
- [53] **A.Baruchel**
Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le
traitement des leucémies
Aigues lymphoblastiques de l'enfant
Archives de pédiatrie 10 suppl.1(2003)102-113S
- [54] **AUORE TOUZART**
«Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës
myéloïdes (LAM) de l'adulte»
Communication de D.Sainty, sessions SFBC d'onco-hématologie, lors
des journées internationales de biologie, Paris Novembre 2009

- [55] **Michele Imbed, helene Jouault**
LEUCEMIES AIGUES BICLONALES
Revue française des laboratoires, juin 2002, N°344
- [56] **Itakura H, Coutre SE**
Acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al.
12ème éd. Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins; 2009.P:1821-1842
- [57] **Bene M, Castoldi G, Knapp W, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A**
Proposals for the immunological classification of acute leukemias.
Leukemia 1995; 9(10): 1783-6
- [58] Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers
Morphologie générale des blastes au cours des LAM et des LAL, et principales réactions
Cytochimiques utiles au diagnostic
- [59] **Larizza P, Martelli MF, Grignani F**
Leucémies: Leucémies aiguës Lymphoblastiques. In: Larizza P, Martelli MF, Grignani F.
Diagnostic des maladies du sang : Italie : PICCIN, 1990.p : 258-284
- [60] **Fatma-zahra El Hantatia, Christina Lobaguia, Claude Lamberta**
Cytométrie et ses applications en immunologie clinique
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES- MARS 2009
N°410

- [61] **Laurance Baranger, Carol Barin, Christiane Charrin**
Recommandations pour la prise en charge cytogénétiques des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et de l'enfant établies par le groupe français de cytogénétique hématologique (GFCH) GFCH/Pathologie biologie 52(2004)251-253
- [62] **H.Merle-Berol, M.Le garff-Traverni**
Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux EMC/13-000-L-10
- [63] **Wartenberg D, Groves F, Adelman A**
Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and etiology.
Hematologic Malignancies: Acute leukemias (New York: Springer) 2008.P:77-93
- [64] **La fage-Pochitaloff M, Charrin C**
Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques.
Pathologie Biologie 2003;51:329-336
- [65- **Mro'zek K, Harper DP, Aplan PD**
Cytogenetics and molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia : Hematology/Oncology
Clinics of North America 2009;23:991-1010

- [66] **Lodel, Avet-Loiseau H**
Anomalies chromosomiques et génétiques dans les hémopathies malignes
Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Paris), hématologie
2007;13-000-K-10;13p
- [67] **Lafage-Pochitaloff M**
Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire:
Applications au diagnostic des hémopathies malignes
Pathologie Biologie 2003;51:307.311
- [68] **Claude P**
Biologie moléculaire et leucémies aiguës,
Revue française des laboratoires, juin 2002, N°344
- [69] **Sandrine Kaggias Girarel, Yves Bertrand, Marie-Pierre Pagés, Anne-Marie Manel**
Leucémies aigue lymphoblastique et translocation t(12;21) (p13;q22)
Revue française des laboratoires, volume 2002, Issue 344, June 2002,
pages 79-81
- [70] **Preudhomme C**
Biologie moléculaire et leucémie aigue
Revue française des laboratoires. Juin 2002, N°344

- [71] **Thomas X., Le Q-H**
Traitement des leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte en rechute
Bulletin du cancer, Synthèse
Septembre 2002 ; Volume 89, Numéro 9, 795-807
- [72] **Wiernik PH PH. De Vita VT, Hellmans S, Rosenberg SA eds**
Cancer principales and practice of oncology Philadelphia:JB Lippincott
2000:1809-1835
- [73] **Françoise Valensia,** CLASSIFICATION DES LEUCEMIES
AIGUESNOUVELLES PROPOSITIONS DE L'OMS
(ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE).
Revue française des laboratoires, juin 2002, N° 344
- [74] **P.COPPO, F.ISNARD, NC GORIN,** CANCER EST LEUCEMIE
AIGUES DE L'ADULTE
Le référentiel d'hématologie 2008.
- [75] Société française d'hématologie référentiel 2009.
- [76] **Mc Carthy CJ, Sheldon S, Ross CW, Mc Cune WJ.**
Cytogenetic abnormalities and theapy-related myelodisplasic
syndromes in rheumatic disease.
Arthritis Rheum 1998; 41(8): 1493-6

- [77] **MATUTES E, MORILLA R, FARAHAT N, CARBONELL F, SWASBURRY J, DYER M, CATOVSKY D.**
Definition of acute biphenotypic leukemia. *Haematologica*, 1997, 82(1), 64-66.
- [78] **Jouault H.** Place de la cytométrie en flux pour le diagnostic et le suivi des leucémies aigues .
Revue française des laboratoires, 2002.344: 25-30.
- [79] **Borowitz M.J., Béné M.C., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., editors.**
WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth Ed. Lyon, France: IARC Press, 2008.
- [80] **Van den Ancker W., Terwijn M., Westers T.M., Merle P.A, Van Beckhoven E., Drager A.M, et al.**
Acute leukemias of ambiguous lineage: diagnostic consequences of the WHO 2008 classification.
Leukemia, 2010.24(7): 1392-6.
- [81] **Weinberg O.K., Arber D.A.** Phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition.
Leukemia, 2010.24(11): 1844-51.

- [82] **Vardiman J, Thiele J, Arber D, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Herris NL, Le beau M, Hellstrom-Lindberg E, Tefferi A.**
The 2008 revision of the World Health Organisation (WHO)
Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: Rationale
and important changes.
Blood 2009; 114, 937-951.
- [83] **Pui CH, Robison LL, Look AT.**
Acute lymphoblastic leukemia: Lancet 2008; 371: 1030-1043.
- [84] **Hoelzer D, Gokbuget N.**
Acute lymphocytic leukemia in adults.
In: Principles and practice 4th ed. Philadelphia, (Elsevier) 2005: 1175-
1194.
- [85] **James W.Vardiman, Juergen Thiele, Daniel A. Arber, Richard D. Brunning, Michael J. Borowitz, Anna Porwit, Nancy Lee Harris, Michelle.**
- [86] **Satake N, Yoon JM,**
Acute lymphoblastic leukemia. E medicine pediatric 2009; 12: 1-26.

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 humain.*
- *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
الحمد لله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأداب 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"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 55

سنة : 2016

التشخيص البيولوجي لسرطان الدم الحاد

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سكيمة الجعيدي

المزودة في 30 يوليوز 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: تشخيص – سرطان الدم الحاد – لطخة الدم – البيولوجية الجزيئية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: مونة نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي