

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

ANNEE : 2011

THESE N° : 81

**LEUCÉMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE DE L'ADULTE AVEC
ENVAHISSEMENT DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Khadija Kaid Salim

Epouse Faissal Ouslimane

Née le 19 Octobre 1986 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Leucémie aigue lymphoblastique- adulte- système nerveux central
liquide céphalorachidien-rechute neuroméningée

JURY

Mr. M. BENKIRANE

Professeur d'hématologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Mme. N. MESSOUDI

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mr. A. MASRAR

Professeur agrégé d'hématologie biologique

Mr. K. DOGHMI

Professeur agrégé d'hématologie clinique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines :
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération :
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie :
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENSALD Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrie |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 61. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|--|-------------------------------------|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |
| 71. Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 80. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 83. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie

126. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

- 127. Pr. ABBAR Mohamed*
- 128. Pr. ABDELHAK M'barek
- 129. Pr. BELAIDI Halima
- 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
- 131. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 134. Pr. CHAMI Ilham
- 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 136. Pr. EL ABBADI Najia
- 137. Pr. HANINE Ahmed*
- 138. Pr. JALIL Abdelouahed
- 139. Pr. LAKHDAR Amina
- 140. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

- 141. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 142. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 144. Pr. BARGACH Samir
- 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 147. Pr. CHAARI Jilali*
- 148. Pr. DIMOU M'barek*
- 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
- 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 152. Pr. FERHATI Driss
- 153. Pr. HASSOUNI Fadil

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Hygiène

- 154. Pr. HDA Abdelhamid*
- 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 157. Pr. MANSOURI Aziz
- 158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
- 159. Pr. RZIN Abdelkader*
- 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
- 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

- 162. Pr. AMIL Touriya*
- 163. Pr. BELKACEM Rachid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie

- | | |
|--|------------------------------------|
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophtalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*

206. Pr. KHATOURI ALI*

207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

213. Pr. CHAOUI Zineb

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

219. Pr. GHANNAM Rachid

220. Pr. HAMMANI Lahcen

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

222. Pr. ISMAILI Hassane*

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

225. Pr. TACHINANTE Rajae

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie

Pédiatrie

Ophtalmologie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Chirurgie Générale

Cardiologie

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

230. Pr. BENAMR Said

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

232. Pr. CHERTI Mohammed

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

234. Pr. EL HASSANI Amine

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

236. Pr. EL KHADER Khalid

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

239. Pr. HSSAIDA Rachid*

240. Pr. LACHKAR Azzouz

241. Pr. LAHLOU Abdou

242. Pr. MAFTAH Mohamed*

243. Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 294. Pr. AMEUR Ahmed *
 295. Pr. AMRI Rachida
 296. Pr. AOURARH Aziz*
 297. Pr. BAMOU Youssef *
 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 299. Pr. BENBOUAZZA Karima
 300. Pr. BENZEKRI Laila
 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 305. Pr. CHKIRATE Bouchra
 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 310. Pr. EL MANSARI Omar*
 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 313. Pr. HADDOUR Leila
 314. Pr. HAJJI Zakia
 315. Pr. IKEN Ali
 316. Pr. ISMAEL Farid
 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 318. Pr. KRIOULE Yamina
 319. Pr. LAGHMARI Mina
 320. Pr. MABROUK Hfid*
 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima

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

330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
 335. Pr. AMRANI Mariam
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik

Ophthalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophthalmologie
 Radiologie

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 368. Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 369. Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 370. Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 371. Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 372. Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |
| 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani | Ophtalmologie |
| 374. Pr. BOUKLATA Salwa | Radiologie |
| 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed | Ophtalmologie |
| 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim* | Biophysique |
| 377. Pr. EL HAMZA OUI Sakina | Microbiologie |
| 378. Pr. HAJJI Leila | Cardiologie |
| 379. Pr. HESSISSEN Leila | Pédiatrie |
| 380. Pr. JIDAL Mohamed* | Radiologie |
| 381. Pr. KARIM Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed* | Cardiologie |
| 383. Pr. LAAROOUSSI Mohamed | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed | Parasitologie |
| 385. Pr. NIAMANE Radouane* | Rhumatologie |
| 386. Pr. RAGALA Abdelhak | Gynécologie Obstétrique |
| 387. Pr. SBIHI Souad | Histo-Embryologie Cytogénétique |
| 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam | Ophtalmologie |
| 389. Pr. ZERAIDI Najia | Gynécologie Obstétrique |

Avril 2006

- | | |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen* | Rhumatologie |
| 424. Pr. AFIFI Yasser | Dermatologie |
| 425. Pr. AKJOUJ Said* | Radiologie |
| 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra | Dermatologie |
| 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader* | Hématologie |
| 428. Pr. BENCHEIKH Razika | O.R.L |
| 429. Pr. BIYI Abdelhamid* | Biophysique |
| 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine | Chirurgie - Pédiatrique |
| 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif* | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 432. Pr. CHEIKHA OUI Younes | Chirurgie Cardio – Vasculaire |
| 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas | Gynécologie Obstétrique |
| 434. Pr. DOGHMI Nawal | Cardiologie |
| 435. Pr. ESSAMRI Wafaa | Gastro-entérologie |
| 436. Pr. FELLAT Ibtissam | Cardiologie |
| 437. Pr. FAROUDY Mamoun | Anesthésie Réanimation |
| 438. Pr. GHADOUANE Mohammed* | Urologie |
| 439. Pr. HARMOUCHE Hicham | Médecine Interne |
| 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine | Microbiologie |
| 442. Pr. JROUNDI Laila | Radiologie |
| 443. Pr. KARMOUNI Tariq | Urologie |

444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie

486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophthalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS


1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * *Enseignants Militaires***



Dédicaces





*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer
la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance.*

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse à ... 

*A la mémoire de mon cher père
Mohamed Kaid Salim:*

*Dont la vie était l'exemple du courage, de
dévouement, d'honnêteté, de persévérance, de sacrifices et
de militance.*

*On a toujours senti que l'éducation et la protection
de tes enfants était le premier objectif de ta vie. Tu m'as
appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton
enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu
m'accomplir.*

*En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes rêves et
son plus grand chagrin est que tu ne sois pas à ses côtés
pour voir tes yeux larmoiements et sentir ta fierté.*

*Ton départ a laissé un grand vide dans notre vie et
beaucoup de peine mais ça ne m'empêchera jamais de
continuer le chemin que tu m'as tracé et réaliser tes rêves.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur et je ne
cesserai de prier Dieu pour que tu sois en paix,*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et
ma gratitude à ton égard.*

*Pour tous les encouragements et le réconfort qui
n'ont cessé de me servir de guide même en ton absence.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand
amour que je n'ai su exprimer avec les mots.*

Je t'aime papa

*A ma très chère mère
Rabia Bringo:*

*A celle qui m'a donné la vie, qui a su partager
chaque moment de mon existence avec son intarissable
tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec
amour, tendresse, dévouement et perfection.*

*Tes bras ont été mon refuge dans les moments les
plus difficiles de la vie car je sais que c'est là ou je
trouverai sérénité, soutien et conseil.*

*Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de
ce long parcours.*

*Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour
toi sont sans limites et que nos petites querelles sont juste
dûes au fait qu'on se ressemble tellement car tu es pour
moi le meilleur exemple à suivre.*

*J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à
travers moi pour sentir le fruit de tes sacrifices.*

*A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et
mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et
faire de moi une fille à hauteur de ton espérance.*

*Puisse dieu t'accorder longue vie, santé, bonheur
pour que notre vie soit illuminée pour toujours.*

Je t'aime maman

*A mon cher époux
Faissal Ouslimane*

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, et la lumière qui éclaire mon chemin.

Cher mari, ton encouragement et ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir ce travail.

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

Souviens- toi que je serai toujours à côté de toi, pour partager tes peines et célébrer tes succès.

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Je prie Dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et un prospère avenir et une vie couronnée de succès. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun.

*A mes très chers frères
Yassine et Achraf*

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous mes chers frères.

Vous êtes les frères idéals pour moi, qui m'ont accompagné dans chaque étape de ma vie. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

Merci pour tous, mes chers frères, merci pour votre soutien sans faille,

Veillez trouver dans ce modeste travail le témoignage de ma profonde reconnaissance pour tout ce que vous m'apportez et de tout mon amour.

Que Dieu vous accorde longue vie pleine de santé, de bonheur et de réussite dans votre vie privée et professionnelle.

*A ma grand-mère paternelle
Chaibia :*

*Pour ton amour, ta gentillesse, ta bonté, ta
générosité, veuillez trouvez dans ce modeste travail
l'expression de mon profond respect et de ma grande
affection. Puisse Dieu vous donner santé et longue vie*

*À mes grands parents maternelles :
Ahmed et Aicha*

*Que ce travail vous apporte l'estime et la
gratitude que je porte à votre égard, et soit la preuve du
désir que j'avais de vous honorer.*

*A tous les deux, je souhaite de toute mon âme
beaucoup d'années encore, pleines de santé, de bonheur
et de prospérité.*

*À la mémoire de mes grands parents paternels :
Ali et Halima*

*Vous me manquez plus que jamais aujourd'hui,
mais je sais que de là où vous êtes, vous me voyez, vous
m'entendez et que vous êtes fières de votre petite fille.*

De plus profond de mon cœur, je vous dédie cette thèse.

Que Dieu vous garde dans sa sainte miséricorde.



*À mon beau père Lahoucine Ouslimane,
et ma chère belle mère Habiba Ouslimane*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait
exprimer la profonde affection que je ne
cesserai de porter à vous.*

*Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts
parmi vous dans votre famille.*

*Chères beaux parents, vos prières, vos
encouragements et votre soutien m'ont
toujours été d'une grande aide.*

*Puisse Dieu, le tout puissant vous
préserver du mal, vous combler de santé, de
bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A ma tante paternelle Meriem, son mari
Abdelhak, sa fille Sophia et son époux
Yassine*

*A ma tante paternelle Safia, son mari
Kamal et leurs enfants Aya, Imane et
Moad*

*A mon oncle paternel Arbi, sa femme
Fedoua et leurs enfants Ahlam, ALI et
Adam*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour
vous, recevez ce travail en signe de ma vive
reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le tout puissant vous donner une
longue vie pleine de santé et bonheur.*

A mon oncle Maternel lhaj Mohamed, sa femme Hafida et mes cousins : Abderazak, zakaria, rachid sa femme Karima et leur petite fille hiba et à ma très chère cousine et sœur Zineb.

A mon oncle Maternel Mustapha, sa femme Fatima et leur fille Samira.

A mon oncle Maternel Said, sa femme Aziza et leurs fils Adil, Hicham, Fatimazahra et Safouane.

A mon oncle Maternel Abderahim, sa femme Hakima et leurs filles Ilham et Salma

A la mémoire de mon oncle maternel Abdellah, à sa femme Malika et leur fille Laila

Acceptez ce travail comme témoignage de mon amour familial plein de respect et d'admiration.

Que Dieu tout puissant vous accorde santé, bonheur et longue vie.

*A ma tante maternelle Bouchra, son mari
Saïd et leurs enfants Ayoub, Imane, Anouar,
Souhail.*

A mes tantes maternelles Amina et Khadija

A la mémoire de ma tante maternelle Zohra

A ma cousine Ibtissam Karam

*A tous les membres de ma famille maternelle
et paternelle*

*Acceptez ce travail comme témoignage de
mon amour familial plein de respect et
d'admiration.*

*Que Dieu tout puissant vous accorde
santé, bonheur et longue vie.*

A mon beau frère Abdeltif Ouslimane, son épouse Wafaa et leurs enfants camilia et aymane.

A mon beau frère Hicham Ouslimane, son épouse Georgia et leur futur bébé.

A mon beau frère Mohamed Ouslimane, son épouse Khadija et leur futur bébé.

A mon beau frère Noureddine Ouslimane

*Pour votre affection, soutien et gentillesse
Je vous dédie ce modeste travail en témoignage
de mes sentiments respectueux et de ma grande
considération.*

*Avec tous mes souhaits d'une vie pleine de
bonheur et d'amour.*

*Que Dieu vous procure santé, bonheur et
succès.*

*A ma belle sœur Samira Ouslimane, son mari
Abdellah et leurs enfants Yassine et Imane.*

*A ma belle sœur Meriem Ouslimane, son mari
Smail et leurs filles Aya, Jihane et Wiam.*

*A ma belle sœur Soad Ouslimane, son mari
Soufiane et leurs fils Mohamed Amine et Iliyas.*

*A mes belles sœurs Karima, Fatima et Hafida
Ouslimane*

*Pour la sympathie et l'affection que vous m'avez
toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Pour
m'avoir offert un deuxième foyer et refuge.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon
grand amour, mon grand respect et ma profonde
estime.*

*Votre présence dans ma vie est pour moi un
encouragement et un soutien.*

*Vous êtes plus tendres et plus affectueuses que
des vraies sœurs ; Puisse Dieu vous procurer bonheur,
santé et Réussite.*

A mes très chères amies,

*Zakia Laanaia, Samia Jawad, Sophia Lazreg,
Fatimazehra Jaafari, Soukaina*

*Sara Fejry, Loubna Benhafoun, Meriem Fanouni, Asmaa
Maziane, Loubna Maachi Idrissi, Hanaa et Fatimazehra
Khadach*

*Nadia Dakit, Fatimazehra Moussa, Safaa Boujouan,
Lamiaa Jadid*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et
des moments agréables que nous avons passé ensemble.*

*Veillez trouvez dans ce travail l'expression de
mon respect le plus profond et mon affection la plus
sincère.*

*A tous les membres de ma promotion, à toutes les
amies de la cité universitaire*

*A tous mes enseignants, depuis mes premières années
d'étude.*

*A toutes personnes qui me sont très chères et qui ont
fait ce que je suis et ce que j'espère devenir.*

Merci beaucoup.



Remerciements



*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR MAJID
BENKIRANE*

*Professeur d'Hématologie et Chef de service de Transfusion
Sanguine à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous ne savons comment exprimer notre gratitude
envers votre personne de bien vouloir accepter la
présidence de notre jury.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration
pour la gentillesse, la sympathie et la modestie
émanant de votre personne.*

*Veillez trouver cher maitre dans ce travail, le
témoignage de nos sentiments respectueux, de
notre estime et de notre profonde gratitude.*

*A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ABDELKADER
BELMEKKI.*

*Professeur d'hématologie et Chef de la Division Transfusion
Sanguine à l'Inspection du Service de Santé des Forces
Armées Royales.*

*Permettez-nous Monsieur le professeur d'exprimer nos
profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous
avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et
la confiance que vous nous avez fait pour nous proposer un
sujet d'une telle importance. Votre œil critique nous a été très
précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité
des différentes sections.*

*Nous sommes vraiment impressionnés par votre gentillesse,
hospitalité, bonne humeur, disponibilité et par un ensemble
de qualités dont l'espace ne nous suffirait pas pour les citer
toutes.*

*Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de
notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos
sincères remerciements.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MADAME LE PROFESSEUR NEZHA
MESSAOUDI.*

*Professeur agrégé d'hématologie biologique et médecin chef
du Service d'hématologie et d'immuno-hématologie à
l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans
notre jury de thèse.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration par vos
qualités humaines et professionnelles et nous vous
remercions de la solide formation en hématologie que
nous avons reçue grâce à vous de par votre
enthousiasme à transmettre votre savoir.*

*Veillez trouvez dans ce travail, l'expression de notre
sincère estime et notre profond respect.*

*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AZARAB
MASRAR,*

*Professeur d'hématologie biologique et Chef de service à
l'hôpital Ibn Sina Rabat.*

*Nous sommes très honorés et très touchés, que vous
ayez accepté de siéger parmi les membres du jury de
notre thèse.*

*Nous sommes reconnaissants de la qualité de
l'enseignement que vous nous avez apporté durant
nos études universitaires et nous avons été sensibles à
votre amabilité et bon cœur.*

*Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le
témoignage de notre vive reconnaissance, de notre
haute considération et nos sincères remerciements.*



*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR KAMAL DOGHMI*

*Professeur agrégé d'Hématologie clinique à l'Hôpital
Militaire d'Instruction Mohammed V*

*Nous sommes très honorés et très touchés, que
vous ayez accepté de siéger parmi les membres
du jury de notre thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde
admiration pour la gentillesse, la sympathie et
la modestie émanant de votre personne.*

*Veillez trouver cher maitre dans ce travail, le
témoignage de nos sentiments respectueux, de
notre estime et de notre profonde gratitude.*



*A MONSIEUR LE DOCTEUR ZOHOUN
ALBAN GILDAS*

Docteur en médecine, Résident en biologie médicale

*Je vous remercie de l'attention que vous
portez à cette thèse, d'avoir accepté sans me
connaître de m'aider à la correction de ce
travail et de m'accorder de votre temps.*

*Merci de m'avoir fait partager votre
expérience, je vous en suis très reconnaissante*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Première partie : leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte.....	3
1. GENERALIRES	4
1.1.Définition	4
1.2. Historique.....	4
2. EPIDEMIOLOGIE	5
3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	7
4. ETIOPATHOGENIE	8
4.1. Facteurs exogènes	8
4.2.Facteurs endogènes	9
5. CLASSIFICATION.....	10
5.1. Classification morphologique	10
5.2. Classification immunophénotypique	12
5.3. Classification cytogénique et anomalies chromosomiques	13
6. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE.....	15
6.1. Clinique.....	15
6.2.Paraclinique	19
6.2.1. Diagnostic positif	19
6.2.1.1.Hémogramme	20
6.2.1.2.Myélogramme	22
a. Etudes cytologiques des blastes.....	25
b. Etudes cytochimiques	27
c. Immunophénotypage	29
d. Etude cytogénique conventionnelle et moléculaire	32
6.2.1.3.Biopsie ostéo-médullaire.....	34

6.2.1.4. Autres examens biologiques	34
6.2.2. Diagnostic différentiel	36
7. FACTEURS PRONOSTIQUES	37
7.1. Facteurs pronostiques liés au malade.....	37
7.1.1. Âge.....	37
7.1.2. Sexe.....	37
7.2. Facteurs pronostiques liés à la maladie.....	38
7.2.1. Facteurs biologiques	38
7.2.2. Facteurs cliniques.....	38
7.2.3. Facteurs immunphénotypiques	38
7.2.4. Facteurs cytogénétiques	39
7.3. Facteurs pronostiques liés au traitement.....	39
8. TRAITEMENT	40
8.1. Traitement d'induction	40
8.2. Traitement de post-induction	41
8.2.1. Chimiothérapie de consolidation	41
8.2.2. Traitement d'entretien.....	41
8.2.3. Prophylaxie méningée.....	42
8.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques	42
8.4. Nouvelles stratégies thérapeutiques.....	43
8.5. Traitements adjuvants	44
9. SURVEILLANCE POST-TRAITEMENT	45
Deuxième partie : LAL de l'adulte avec envahissement du SNC	46
1. INTRODUCTION	47
2. RAPPEL SUR LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE	48
2.1. Organisation de la BHE	48
2.2. Physiologie de la BHE	51
3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENVAHISSEMENT MENINGEE PAR LES	
CELLULES LEUCEMIQUES.....	53

4. SIGNES CLINIQUES DE L'ENVAHISSEMENT LEUCEMIQUE DU SNC	54
5. LAL DE L'ADULTE AVEC ENVAHISSEMENT DU SNC AU DIAGNOSTIC ..	55
5.1. Incidence et facteurs pronostiques	55
5.2. Diagnostic de l'envahissement du SNC par les blastes	57
5.3. Prise en charge thérapeutique	65
5.3.1. Efficacité de la chimiothérapie au niveau du SNC.....	65
5.3.2. Traitement intrathécal	66
5.3.3. Traitement par voie orale.....	67
5.3.4. Traitement par voie intraveineuse	67
5.3.5. Traitement par radiothérapie.....	68
5.4. Résultats du traitement.....	68
6. LAL DE L'ADULTE AVEC ENVAHISSEMENT DU SNC EN PREMIER	
RECHUTE	70
6.1. Incidence et facteurs de risques	70
6.2. Traitement	71
6.3. Résultats du traitement.....	72
7. TOXICITE POTENTIELLE DES TRAITEMENT	73

Troisième partie : Cas particuliers de LAL présentant au diagnostic des blastes dans le LCR et pas dans le sang périphérique..... 74

1. INTRODUCTION.....	75
2. PRESENTATION ET DESCRIPTION DES CAS PARTICULIERS DE LAL PRESENTANT AU DUAGNOSTIC DES BLASTES DANS LE LCR ET PAS DANS LE SP	76
3. DISCUSSION	80
CONCLUSION.....	83
RESUME.....	84
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	87

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Variation annuelle moyenne de l'incidence de la LAL par sexe (Etats-Unis registre SEER, 1975-2000)	6
Figure 2 : Taux d'incidence spécifique de la LAL selon la période d'observation. SEER Cancer Statistics Review	6
Figure 3 : Fréquence estimée des génotypes spécifiques de la LAL chez les adultes.....	14
Figure 4 : Un jeune homme avec une masse médiastinale. Un CT scan axiale avec contraste intraveineux au niveau de la partie supérieure du thorax révèle une masse médiastinale antérieure des tissus mous	17
Figure 5 : La procédure essentielle de diagnostic de la LAL chez l'adulte	19
Figure 6 : Prélèvement veineux au pli du coude pour la réalisation d'hémogramme	21
Figure 7 : Etapes de réalisation d'un myélogramme	23
Figure 8 : Site de ponction iliaque.....	23
Figure 9 : Frottis médullaire	24
Figure 10 : Aspect des blastes type L1	26
Figure 11 : Aspect des blastes type L2.....	26
Figure 12 : Aspect des blastes type L3	26
Figure 13 : Absence d'activité myéloperoxydasique dans les blastes (LAL) alors qu'un précurseur granulocytaire résiduel apparaît nettement positif	28
Figure 14 : LAL: réaction cytochimique à l'acide périodique Schiff	28
Figure 15 : Principe de la cytométrie de flux	29
Figure 16 : Étapes de l'analyse en cytogénétique. KCl : chlorure de potassium	33
Figure 17 : La Barrière Hémato-encéphalique	49
Figure 18 : La barrière hémato-encéphalique. Dans le sens des aiguilles d'une montre, agrandissements successifs : cerveau, capillaire, barrière, endothélium.....	49
Figure 19 : Représentation schématique des différentes modes de passage possible pour un substrat endogène qui traverse la BHE	52

Figure 20 : les sites de ponction lombaire	58
Figure 21 : Les modes d'installation du patient pour la réalisation d'une PL.....	58
Figure 22 : Traitement du LCR sur cytocentriugeuse cytopspin.....	60
Figure 23 : LAL avec envahissement du LCR. Le fluide est hypercellulaire et contient de nombreux blastes leucémiques. Cet aspect indique l'état SNC3 (Wright-Giemsa; grossissement × 60, huile d'immersion)	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification FAB (French-American-British) des LAL	11
Tableau II: Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastiques.....	12
Tableau III: Classification immunophénotypique des LAL B selon le groupe EGIL.....	31
Tableau IV: Classification immunophénotypique des LAL T selon le groupe EGIL	31
Tableau V: Nouvelles thérapeutiques dans le traitement des LAL de l'adulte.....	43
Tableau VI: Toxicités neurologiques des traitements utilisés dans les atteintes du SNC	73
Tableau VII: Données démographiques et manifestations prédominantes des neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC.....	77
Tableau VIII: Résultats de l'analyse du LCR chez neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC	77
Tableau IX: Résultats cytologiques du LCR chez neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC	79
Tableau X: Résultats hématologiques chez neuf patients atteints de leucémie aiguë présentant des symptômes du système nerveux central	79

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ag	: Antigène
BHE	: Barrière hématoencéphalique
CEM-EBF	: Champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence
CIVD	: Coagulation intraveineuse disséminée
CSH	: Cellule souche hématopoïétique
CT	: Computed Tomography
EBV	: Epstein-Barr
FAB	: Franco-Americano- Britannique
FISH	: Hybridation in Situ en Fluorescence
GR	: Globules rouges
Hb	: Hemoglobine
HLA	: Human leukocyte antigen
Htc	: Hématocrite
HTLV-1	: Human T-lymphotropic virus
Ig	: Immunoglobuline
IT	: Intrathécale
IV	: Intraveineux
LA	: Leucémie aigue
LAL	: Leucémie aigue lymphoblastique
LAM	: leucémie aigue myéloblastique
LCR	: liquide céphalo-rachidien
LDH	: lactate déshydrogénase
LLC	: leucémie lymphoïde chronique
MGG	: May Grünwald Giemsa
MO	: Moelle osseuse
NGB	: Numération des Globules Blancs
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymerase Chain Reaction

PL	: Ponction lombaire
PLT	: Plaquette
PO	: Per os
RC	: Rémission complète
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SLT	: Syndrome de lyse tumorale
SNC	: Système nerveux central
SP	: Sang périphérique
SSE	: Statut socio-économique
VGM	: Volume globulaire moyen

INTRODUCTION

Les leucémies font partie des hémopathies malignes. Dans ces pathologies, un clone cellulaire anormal prolifère. Par son caractère d'anarchie, de non réponse aux régulateurs normaux de la prolifération cellulaire et son caractère envahissant, ce clone revêt tous les caractères de la malignité.

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections hématologiques avec des sous-groupes de pronostic différent, définis par leurs caractéristiques cliniques et biologiques.

Au début des années 1980, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte avaient un pronostic très défavorable avec des survies longues dans moins de 10% des cas. Les progrès récents faits dans le domaine biologique de la LAL ont conduit à une meilleure compréhension et à une nouvelle classification de la maladie.

Le diagnostic de LAL ne peut plus reposer aujourd'hui sur les seules caractéristiques morphologiques et cytochimiques, mais doit inclure les éléments du phénotype immunologique des cellules leucémiques. Actuellement, une classification, basée sur des données immunophénotypiques et cytogénétiques ainsi que sur des données de la biologie moléculaire, est nécessaire pour la détermination du traitement optimal.

Au cours des trente dernières années, les stratégies thérapeutiques utilisées chez l'adulte ont suivi l'évolution des traitements des LAL de l'enfant. Cependant, leurs résultats restent bien inférieurs à ceux observés chez l'enfant. Comme chez l'enfant, des stratégies thérapeutiques tenant compte de l'agressivité de la maladie sont maintenant appliquées aux LAL de l'adulte. Ces stratégies reposent sur l'identification des facteurs pronostiques dont l'atteinte du système nerveux central.

Les atteintes du système nerveux central (SNC) sont identifiées au diagnostic dans moins de 10 % des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et l'envahissement du SNC diagnostiqué lors de la première rechute ne s'observe plus que dans

1 à 15% des cas, dans ces deux cas l'envahissement neuroméningé est alors souvent associé à une infiltration blastique médullaire et sanguine.

Généralement, le diagnostic initial de la leucémie aiguë lymphoblastique est basé sur les conclusions des études cytomorphologiques du sang périphérique et la moelle osseuse. L'Organisation mondiale de la santé exige un pourcentage de blastes d'au moins 20% dans la moelle osseuse ou le frottis du sang périphérique pour le diagnostic de LAL, cependant une étude a montré des cas avec la présence inattendue de blastes dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), mais pas dans le sang périphérique. Ces cas illustrent que la participation méningée peut se produire comme un premier signe de la LAL et peut se développer même en absence d'une maladie systémique.

L'objectif de cette revue de littérature est de faire le point sur la leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte ; les leucémies aigües lymphoblastiques de l'adulte avec envahissement du système nerveux central et de décrire quelques cas de LAL de l'adulte avec atteinte "primaire" du SNC sans présence de blastes dans le sang périphérique.



PREMIERE PARTIE :
***LEUCEMIE AIGUE LYMPHOBLASTIQUE
DE L'ADULTE***

1. GENERALITES

1.1. Définition

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène d'affections hématologiques avec des sous-groupes de pronostic différent, définis par leurs caractéristiques cliniques et biologiques [1,2]. La LAL chez l'adulte est une tumeur relativement rare avec un taux de curabilité d'environ 30% à 5 ans [3].

1.2. Historique

Les premières descriptions de la "Leucémie" se produisirent simultanément mais indépendamment en France, en Allemagne et en Grande Bretagne vers 1850 par David Craigie et Alfred Donné [4].

Le syndrome associant maladie mortelle, hypertrophie d'organes (rate, foie, ganglions) et excès de globules blancs dans le sang fut présenté comme une maladie nouvelle indépendante de l'inflammation par Alfred Donné, John Bennett et Rudolph Virchow en 1844 et 1845 [5].

En 1850 : Ernst Neumann christian a constaté que la moelle osseuse d'un patient décédé atteint de leucémie était anormale [6].

En 1947 : Le pathologiste Sydney Farber a découvert que l'aminoptérine peut améliorer la leucémie chez les enfants [6].

En 1962 : Les chercheurs Emil J. Freireich, Jr et Emil Frei III ont traité les patients pour la première fois avec une combinaison de chimiothérapie [6].

En 1963 : Georges Mathé, qui le premier a réalisé la première greffe de moelle osseuse allogénique au monde chez un étudiant en médecine de 19 ans, en rechute d'une LAL, qui reçoit une irradiation corporelle totale puis la moelle compatible d'un de ses frères [6].

En 1970 : les chercheurs dirigée par l'immunologiste Leonard Herzenberg ont développé la cytométrie en flux permettant l'analyse et le tri unicellulaire.

En 1980 : Découverte des gènes de fusion BCR ABL [7].

En 1990 : l'oncologiste Brian Druker a découvert comment le gène BCR ABL déclenche la divisions des globules blancs [7].

2. EPIDEMIOLOGIE

La LAL a une incidence globale de 1 à 1,5 pour 100.000 personnes. Le pic d'incidence se situe entre 4 à 5 ans (4 à 5 cas pour 100.000 personnes), et un autre pic à l'âge de 50 ans (2 cas pour 100.000 personnes). La LAL est la leucémie infantile la plus fréquente, mais il ne représente que 20% des leucémies chez l'adulte [8]. La LAL est rare chez les adultes. Environ 10.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chez des adultes en Europe chaque année [3].

Le taux de survie à long terme chez les adultes atteints de LAL n'a pas sensiblement été amélioré au cours des deux dernières décennies. La survie à cinq ans n'est encore que de 30-40% pour les patients de 20 à 60 ans, de moins de 15% pour ceux âgés de 60 ans et moins de 5% pour ceux âgés de plus de 70 ans [9,10].

La LAL est légèrement fréquente chez les garçons que chez les filles (sex-ratio H/F : 1,3/1) (Figure 1). Cette prédominance est notée dans presque toutes les tranches d'âge [10].

Il y a un pic très net de l'incidence de LAL entre 2 et 4 ans suivi par une baisse pendant l'enfance et l'adolescence. Il ya un pic secondaire au-delà de 60 ans (Figure 2) [10].

La LAL est plus fréquente chez les patients d'origine européenne et plus rare chez ceux d'origine africaine. Chez les adultes aux Etats-Unis, l'incidence chez les Blancs est de 1,7 pour 100.000 par rapport à 0,9 pour 100.000 chez les Noirs [10].

La prédominance des LAL chez les populations blanches d'Europe a conduit à la suggestion que la LAL peut être associée au statut socioéconomique (SSE) supérieur. Greenberg et al ont examiné six études réalisées avant 1983, où cinq des six ont révélé une association positive entre le SSE et la LAL [10,12].

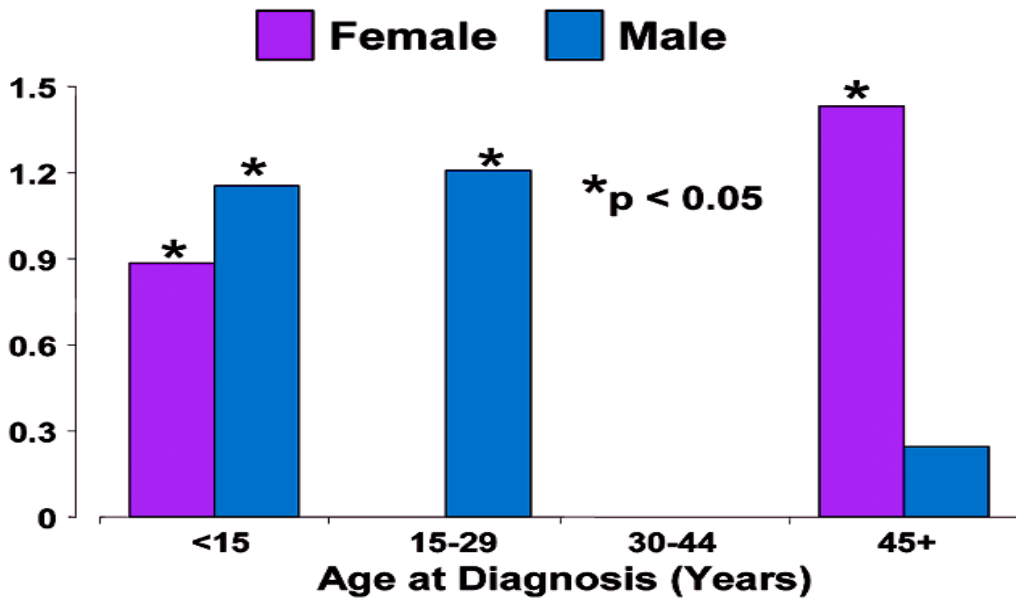


Figure 1 : Variation annuelle moyenne de l'incidence de la LAL par sexe. (Etats-Unis registre SEER, 1975-2000) [11].

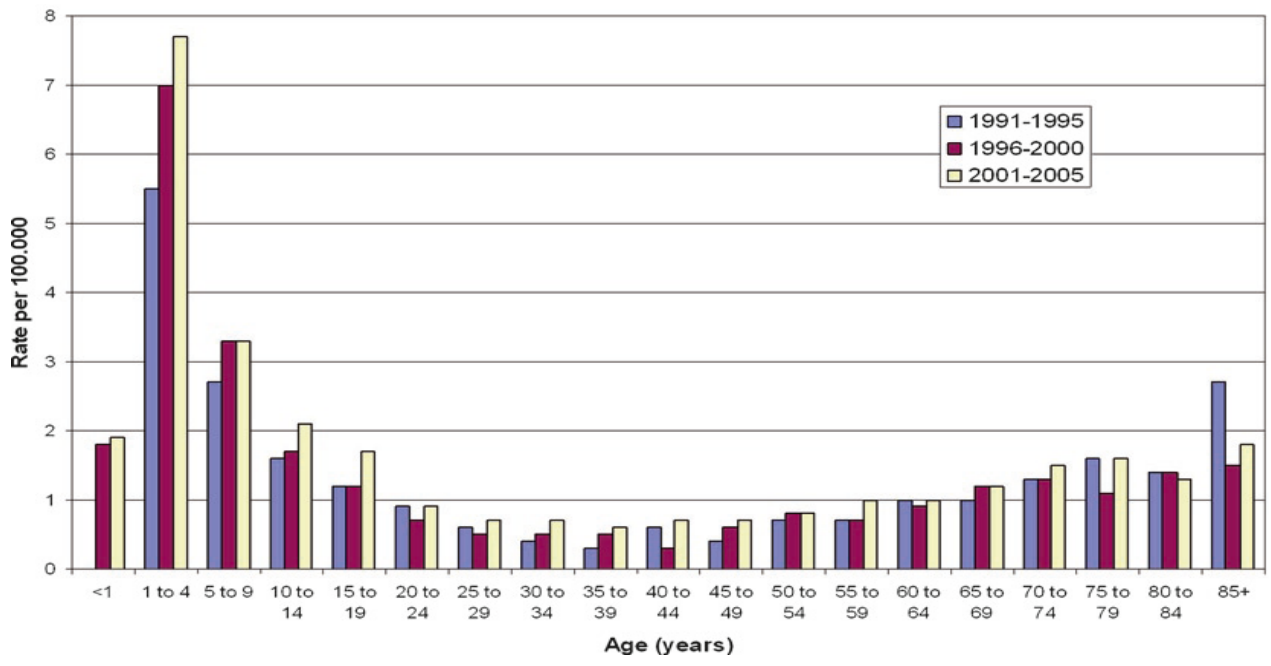


Figure 2 : Taux d'incidence spécifique de la LAL selon la période d'observation. (SEER Cancer Statistics Review)[10].

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les LAL sont dues à une prolifération clonale provenant d'une transformation néoplasique d'une cellule lymphoïde primitive.

La transformation maligne entraîne un trouble de l'acquisition des propriétés de différenciation normale de la cellule. Il y a une accumulation de cellules bloquées à un stade de maturation qui peut se situer au niveau d'un progéniteur très primitif commun aux lignées T et B, ce sont les LAL nulles, très rares, ou à un niveau plus avancé dans la différenciation lymphoïde T ou B. La monoclonalité est démontrée par la présence de marqueurs chromosomiques des lymphoblastes et par la mise en évidence du réarrangement des gènes codant pour les chaînes d'immunoglobulines (Ig) et des gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur pour l'antigène (Ag) des cellules T [13].

4. ETIOPATHOGENIE

Les facteurs étiologiques des LAL restent mal connus, mais d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux. Le rôle du virus d'Epstein-Barr (EBV) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été reconnu dans les LAL B matures [2].

4.1. Facteurs exogènes

* Facteurs physiques

L'importance des rayonnements ionisants en tant qu'agent étiologique de la leucémie et autres cancers lympho-hématopoïétiques est connue depuis le début des années 1900 [14]. Toutefois, la preuve la plus convaincante de cette association provient des études réalisées sur les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki [15]. Il ya également des preuves de risque de leucémie associées à l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants chez les personnes impliquées dans l'industrie nucléaire [16].

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) ont été classés comme possiblement cancérigènes, essentiellement sur la base des résultats obtenus chez les enfants. En revanche, chez les adultes, les éléments disponibles n'indiquent pas d'effets des CEM-EBF sur le risque de leucémie [17].

* Facteurs chimiques

La responsabilité du benzène dans les leucémies a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques [18]. Le rôle des solvants organiques autres que le benzène dans la LAL, comme le trichloréthylène, a été largement étudié [18].

Plusieurs études ont montré une faible corrélation entre les pesticides (y compris les insecticides, herbicides et fongicides) et LAL par rapport à d'autres tumeurs malignes hématopoïétiques. Cependant, certaines études récentes ont suggéré un lien plus fort entre l'exposition de la mère lors de son travail aux pesticides durant la grossesse et la leucémie chez l'enfant [19].

* Agents infectieux

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des hémopathies malignes d'origine lymphoïde. Les agents infectieux responsables sont très divers mais on peut les regrouper en deux catégories selon leur mécanisme d'action : ceux qui sont responsables d'une activation lymphocytaire par le biais du récepteur à l'antigène et ceux qui contournent ce récepteur pour activer des mécanismes intrinsèques au lymphocyte. Parmi les premiers, on retrouve des bactéries comme *Helicobacter pylori* ou des virus comme le virus de l'hépatite C. Dans la seconde catégorie, il s'agit exclusivement de virus comme le HTLV-1 et l'EBV qui s'intègrent dans la cellule et qui se répliquent avec elle [17].

4.2. Facteurs endogènes :

* Facteurs génétiques constitutionnels

Différentes observations suggèrent l'intervention de facteurs génétiques. Le risque de développer une LAL dans l'année est estimé à 20-25% pour le jumeau monozygote d'un patient atteint de LAL. Pour la fratrie dizygote, le risque est quatre fois supérieur à celui observé dans la population générale [20]. Les patients atteints de trisomie 21 (syndrome de Down) ont un risque 20 fois plus élevé de développer une LAL par rapport à la population générale [21]. Le syndrome de Klinefelter et les maladies héréditaires avec fragilité chromosomique telle que l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom ou l'ataxie-télangiectasie ont également été associés à la présence de LAL [22].

5. CLASSIFICATION

La classification des LAL intègre les données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes.

5.1. Classification morphologique

La classification morphologique du groupe FAB (French-American- British) distingue trois types de LAL (L1, L2 et L3) en fonction de la taille des cellules, du cytoplasme, des nucléoles, de la basophilie du cytoplasme et de la présence de vacuoles (Tableau I) [2].

La classification récente proposée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) fixe à 20% (au lieu de 30%) le seuil d'infiltration lymphoblastique médullaire nécessaire au diagnostic de LAL et abandonne la distinction morphologique en sous-types L1, L2 et L3; les sous-types L1 et L2 ne montrant pas de corrélation avec la clinique, l'immunologie et la génétique [16, 21,23].

Le sous-type L1 est observé plus fréquemment chez les enfants (76 à 89%) que chez les adultes (31 à 43%), tandis que le sous-type L2 est observé plus souvent chez les adultes (49 à 60%) par rapport aux enfants (14 à 22%). Le sous-type L3, qui est associé à LAL-B matures, est rarement vu, mais peut être observé chez les adultes un peu plus souvent que chez les enfants [24]. Le nouveau système de classification de l'OMS ne considère plus les subdivisions des groupes L1 et L2 mais plutôt une distinction entre les précurseurs B ou T de LAL [25,26].

Tableau I: Classification FAB (French-American-British) des LAL [2].

Type FAB	Caractéristiques
LAL 1 (30 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération cellulaire homogène - Blastes de 15 à 25 µm de diamètre - Rapport nucléocytoplasmique augmenté (> 80 %) - Noyau arrondi avec 1 ou 2 petites encoches - Chromatine fine - Petit nucléole - Cytoplasme basophile réduit à une fine couronne périnucléaire - Pas de corrélation entre morphologie et immunologie
LAL 2 (60 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération cellulaire hétérogène - Blastes de 20 à 30 µm de diamètre - Rapport nucléocytoplasmique variable (< 80 %) - Noyau à contour régulier - Chromatine fine parfois réticulée 1 à 2 nucléoles bien visibles - Cytoplasme basophile avec parfois de fines granulations peroxydase négative -Pas de corrélation entre morphologie et immunologie
LAL 3 (10 %)	<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération cellulaire hétérogène - Blastes de 20 à 30 µm de diamètre - Noyau arrondi - Chromatine fine parfois perlée 1 à 2 nucléoles bien visibles - Cytoplasme abondant très basophile souvent criblé de vacuoles - Marqueurs immunologiques des proliférations B

5.2. Classification immunophénotypique

Un phénotype immunologique des cellules leucémiques peut être déterminé dans plus de 98% des LAL. Les LAL peuvent être divisées en différents sous-types (Tableau II):

- Les *LAL de la lignée B*, qui inclut les :

- *LAL pré-pré-B (pro-B)* qui expriment CD19, CD79a ou CD22, mais pas les autres marqueurs de différenciation de la lignée B.
- *LAL communes* qui sont positives pour CD10
- *LAL pré-B* qui expriment des Igs cytoplasmiques.
- *LAL B matures* qui se distinguent par l'expression d'immunoglobulines de surface (habituellement des IgM) et par l'absence de marquage pour l'enzyme TdT (désoxynucléotidyl transférase terminale).

- Les *LAL de la lignée T* se distinguent en fonction de leur stade de développement. L'expression intracytoplasmique de CD3 est le marqueur le plus spécifique de la lignée T.

Environ 75% des cas de LAL de l'adulte sont de la lignée B (B-LAL) et 25% sont de la lignée T (T-LAL) [27]. Jusqu'à 50% des patients avec LAL-B ou T peuvent exprimer à la fois des marqueurs lymphoïdes et myéloïdes. Les marqueurs myéloïdes les plus souvent exprimés sont CD13 et CD33. Leur présence n'exclut pas la LAL [28].

Tableau II: Classification immunologique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) [2].

LAL de la lignée B	DR	CD19	CD24	CD10	CD20	CD21	CD22	CD23	cIg	sIg
Pré-pré-B	+	+	+	+	±	-	cyt	-	-	-
Pré-B	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Transitionnelle B	+	+	+	±	+	+	+	-	+	+
Mature B	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
LAL de la lignée T	CD7	CD2	CD5	CD1	CD4	CD8	cCD3	sCD3		
Précoce	+	+	+	-	-	-	+	-		
Intermédiaire	+	+	+	+	±	±	+	-		
Mature	+	+		-	+	+	+	+		

5.3. Classification cytogénétique et anomalies chromosomiques

Des anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes sont observées dans 60 à 70% des LAL de l'adulte [29,30].

- Anomalies de structure dans les LAL de phénotype B

✓ **Translocation (9;22) (q34;q11) ou chromosome Philadelphie**

La LAL à chromosome Philadelphie (Ph+) est l'anomalie chromosomique la plus fréquente chez l'adulte (20-30%) [31]. L'incidence augmente avec l'âge à plus de 50% chez les patients âgés de plus de 55 ans. En outre, t (9,22) est presque exclusivement dans les LAL de phénotype B (LAL communes et pré-B) [32].

✓ **Translocation (4;11) (q21;q23)**

La translocation (4;11) représente 3 à 8% des LAL de l'adulte [29]. Elle est associée à un phénotype pro-B (CD10 négatif) [33].

✓ **Translocation (1;19) (q23;p13)**

La translocation (1;19)(q23;p13) est retrouvée avec une fréquence quasi-identique (5%) dans les LAL de l'adulte et de l'enfant [34]. Elle est associée aux LAL pré-B [35].

✓ **Translocation (12;21) (p13;q22)**

La translocation (12;21) est rare chez l'adulte (1 à 3%) [2].

✓ **Translocation (8;14) (q24;q32)**

La translocation (8;14) (q24;q32) et ses variantes (8;22) (q24;q11) et (2;8) (p12;q24) sont caractéristiques des LAL type Burkitt qui sont des LAL B matures. Elle représente 5 % des LAL de l'adulte ou de l'enfant [29,34].

- Anomalies de structure dans les LAL de phénotype T

La majorité des anomalies chromosomiques décrites dans les LAL-T impliquent les gènes du récepteur T (TCR). Ces translocations sont retrouvées dans 30% des cas de LAL-T [34].

- Autres anomalies de structure

Il existe des anomalies de structure fréquentes qui ne sont pas spécifiques d'un phénotype B ou T. Il s'agit le plus souvent d'anomalies secondaires à type de délétions partielles 6q (6% chez l'adulte), 9p (15% chez l'adulte) ou 12p (4 à 5% chez l'adulte) ou plus rarement isochromosomes (iso9q, iso17q, iso21q) qui eux aussi entraînent une perte de matériel chromosomique mais aussi un gain [34].

- Anomalies de nombre et ploïdie

Des anomalies de nombre isolées ou associées à des anomalies de structure sont présentes dans environ 50% des LAL. Les premières classifications cytogénétiques, avaient déjà montré le rôle favorable des hyperdiploïdies > 50 chromosomes pour l'évolution de la maladie et celui défavorable des pseudodiploïdies (Figure 3) [35].

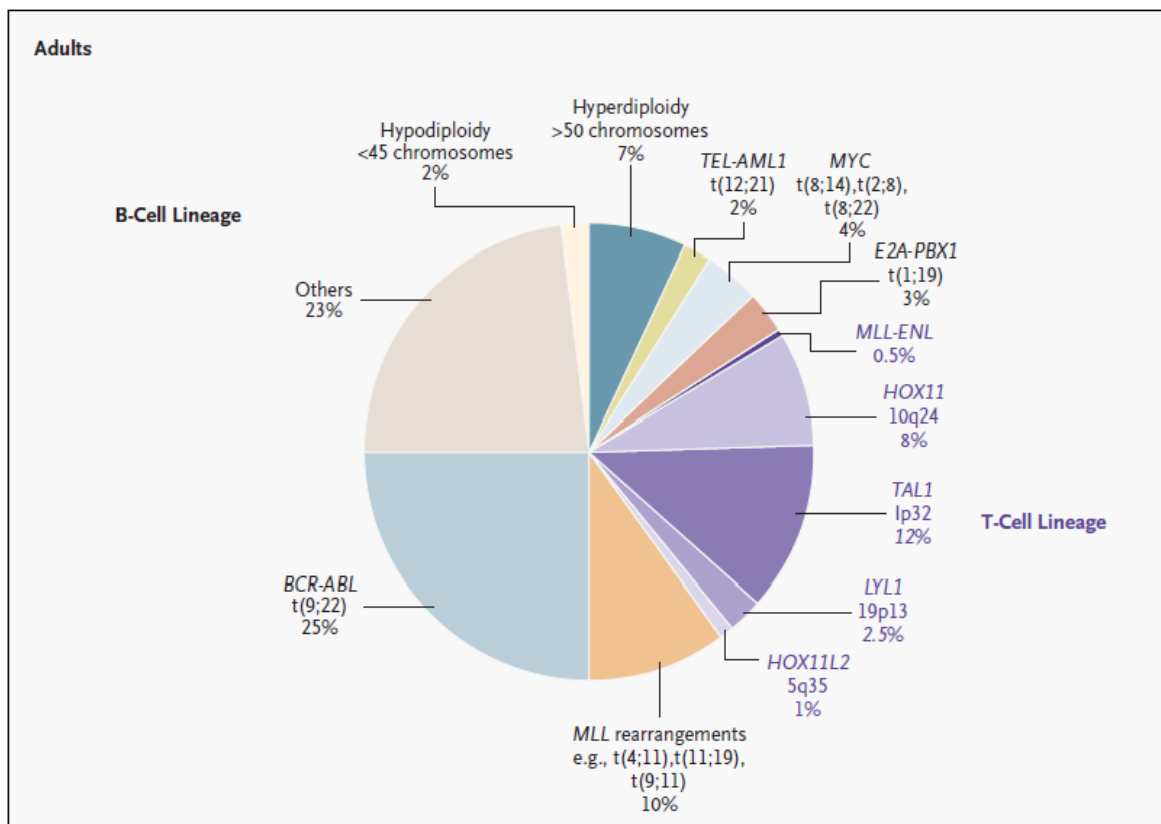


Figure 3 : Fréquence estimée des génotypes spécifiques de la LAL chez les adultes [36].

6. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

6.1. Clinique

A côté de l'altération de l'état général qui se voit fréquemment dans la LAL, avec une fièvre dans 25% des cas au diagnostic, l'expression clinique de la maladie se résume en deux types de signes : ceux qui sont liés à l'insuffisance médullaire et ceux qui sont liés à la prolifération tumorale.

6.1.1. *Syndrome d'insuffisance médullaire*

* **Syndrome anémique**

L'anémie peut s'exprimer par une pâleur, une asthénie, une dyspnée d'effort, voire de repos, des vertiges, des palpitations, des crises d'angor et par un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation. Elle est très fréquente et de profondeur variable [37].

* **Syndrome hémorragique**

La thrombopénie ($< 20 \times 10^9/L$ chez 25% des patients) peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies [38].

Un tableau hémorragique est présent chez environ 50% des patients porteurs d'une LAL. Il peut menacer la vie lorsqu'il concerne le tractus digestif, le poumon, l'appareil génito-urinaire ou le système nerveux central [37].

* **Syndrome infectieux**

La neutropénie explique la grande fréquence des infections, se traduisant souvent par une fièvre avec ou sans foyer cliniquement décelable [37]. Si la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, elle disparaît après engagement de la chimiothérapie [37]. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon. Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie [38, 39].

6.1.2. Syndrome tumoral

Après la moelle et le sang, tous les organes peuvent être envahis. L'implication des organes lymphoïdes, l'envahissement des testicules ou du système nerveux central évoquent le caractère lymphoblastique de la LA [39].

*** Atteintes tumorales lymphoïdes**

Les adénopathies superficielles sont d'avantage observées dans les LAL, particulièrement chez l'enfant (80% des cas). Les LAL3 s'accompagnent fréquemment d'une masse ganglionnaire abdominale de croissance rapide.

Les adénopathies médiastinales antérieures parfois compressives suggèrent une LAL de phénotype T [39]. La masse médiastinale peut se compliquer d'un syndrome de compression de la veine cave supérieure et/ou d'un épanchement péricardique (Figure 4) [2].

La splénomégalie est un élément commun au cours des LAL (75 % des cas) [37, 38]. La splénomégalie, l'hépatomégalie et la néphromégalie font également partie de l'atteinte tumorale lymphoïde. Elles sont plus fréquentes au cours de la LAL-B et affectent la moitié des adultes ayant la LAL [16].

*** Atteintes tumorales non lymphoïdes**

- Atteinte neuroméningée

L'envahissement du SNC est plus fréquent, mais rare au diagnostic, sauf pour les LAL B matures [2]. Les localisations méningées se rencontrent plus souvent en rechute qu'au diagnostic, surtout s'il n'y a pas eu de prophylaxie [37].

Parmi les atteintes extramédullaires des LAL, on trouve les infiltrations oculaires. L'atteinte oculaire au cours des LAL peut être localisée au niveau du nerf optique, la choroïde, la rétine, l'iris, le corps ciliaire et l'orbite [42].

- Atteinte testiculaire

Chez les adultes atteints de LAL, la participation des testicules est rare au moment du diagnostic initial (<1%). Toutefois, elle est fréquemment observée au moment des rechutes.

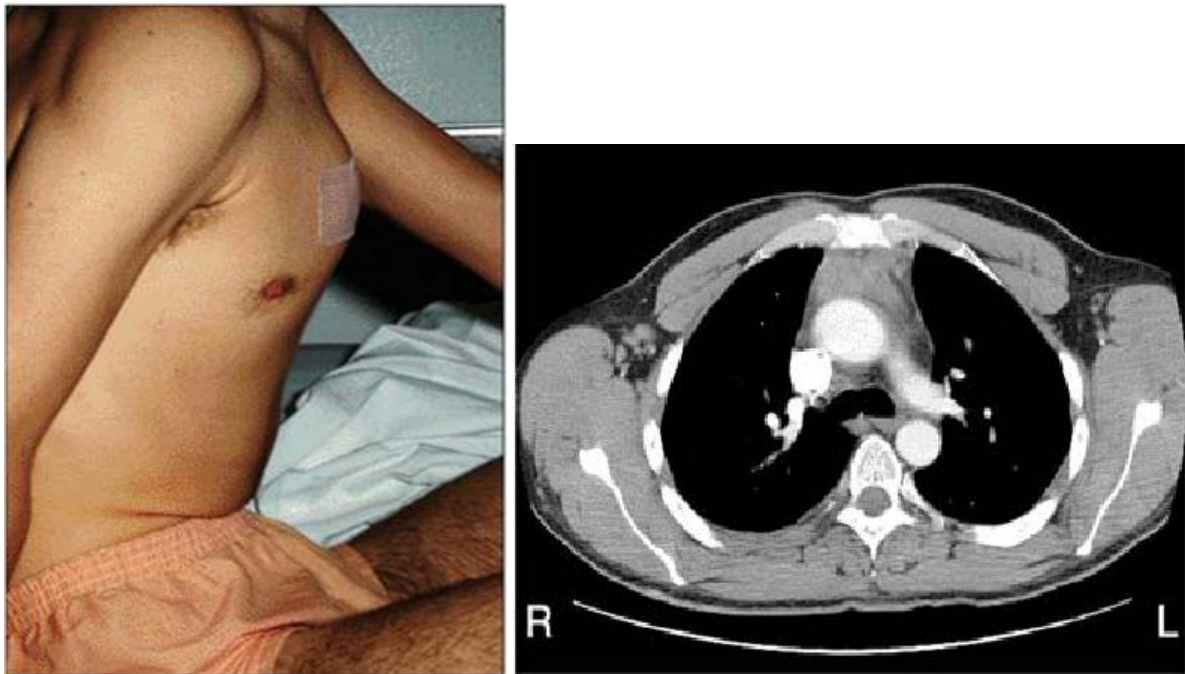


Figure 4 : Un jeune homme avec une masse médiastinale. Un CT scan axiale avec contraste intraveineux au niveau de la partie supérieure du thorax révèle une masse médiastinale antérieure des tissus mous [40].

6.1.3. Atteinte ostéo-articulaire

Les arthralgies et les douleurs osseuses, dues à l'expansion de la MO par les cellules leucémiques, et parfois une nécrose peuvent être observées, bien que moins fréquemment chez les adultes par rapport aux enfants [28]. Elles sont de type inflammatoire. Des douleurs musculaires ou une tuméfaction articulaire peuvent exister, entravant ainsi la marche et gênant le sommeil [43].

6.1.4. Syndrome de lyse tumorale

Les anomalies métaboliques graves peuvent accompagner le diagnostic initial de la LAL [28]. Les patients avec une charge leucémique élevée ont un risque de développer un syndrome de lyse tumorale, qui se manifeste par une hyperuricémie, une hyperkaliémie, une hyperphosphorémie et une hypocalcémie secondaire [44]. Le SLT résulte du relargage massif de produits de la dégradation cellulaire dans la circulation sanguine, dépassant les capacités d'épuration rénale [44,45]. Ces anomalies électrolytiques peuvent conduire au développement de l'insuffisance rénale, des arythmies cardiaques fatales et d'une tétanie hypocalcémique [28].

6.1.5. Syndrome d'hyperviscosité et de leucostase

Bien que l'hyperleucocytose est une caractéristique commune présente chez 10 à 30% des patients atteints de LAL, en particulier avec le phénotype T, la leucostase reste extrêmement rare [28]. La présence de blastes sanguins peut être massive dépassant > 100 Giga/l. Seules les formes très hyperleucocytaires de LAL (> 200 Giga/l) peuvent donner un syndrome de leucostase. La complication la plus redoutable de la leucostase cérébrale est l'hémorragie intracérébrale [46].

6.1.6. Coagulation intravasculaire disséminée

La CIVD est une complication connue de la LAL de l'adulte, elle a été signalée chez 10 à 16% des patients lors du premier diagnostic. L' hypofibrinogénémie (<100 mg/dl) a été détecté chez 41% des patients atteints de LAL au moment du diagnostic et après l'initiation du traitement. Les symptômes hémorragiques sont généralement bénins, mais, une hémorragie grave se produit chez 20% des patients présentant des signes de la CIVD [28].

6.2. Paraclinique

6.2.1. Diagnostic positif

Le diagnostic de LAL est généralement établi par un examen du sang et de moelle osseuse à partir de laquelle l'évaluation morphologique, immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire peut être obtenue. Le diagnostic des patients présentant des lymphoblastes circulants peut être établi par des analyses sur un échantillon de sang périphérique. Lorsque les patients se présentent avec plus de 20% de blastes dans le sang périphérique et la moelle osseuse, la maladie est classée comme une LAL [47]. La Figure 5 illustre la procédure de diagnostic de la LAL, y compris les marqueurs immunitaires les plus fréquents et les aberrations cytogénétiques et moléculaires [31].

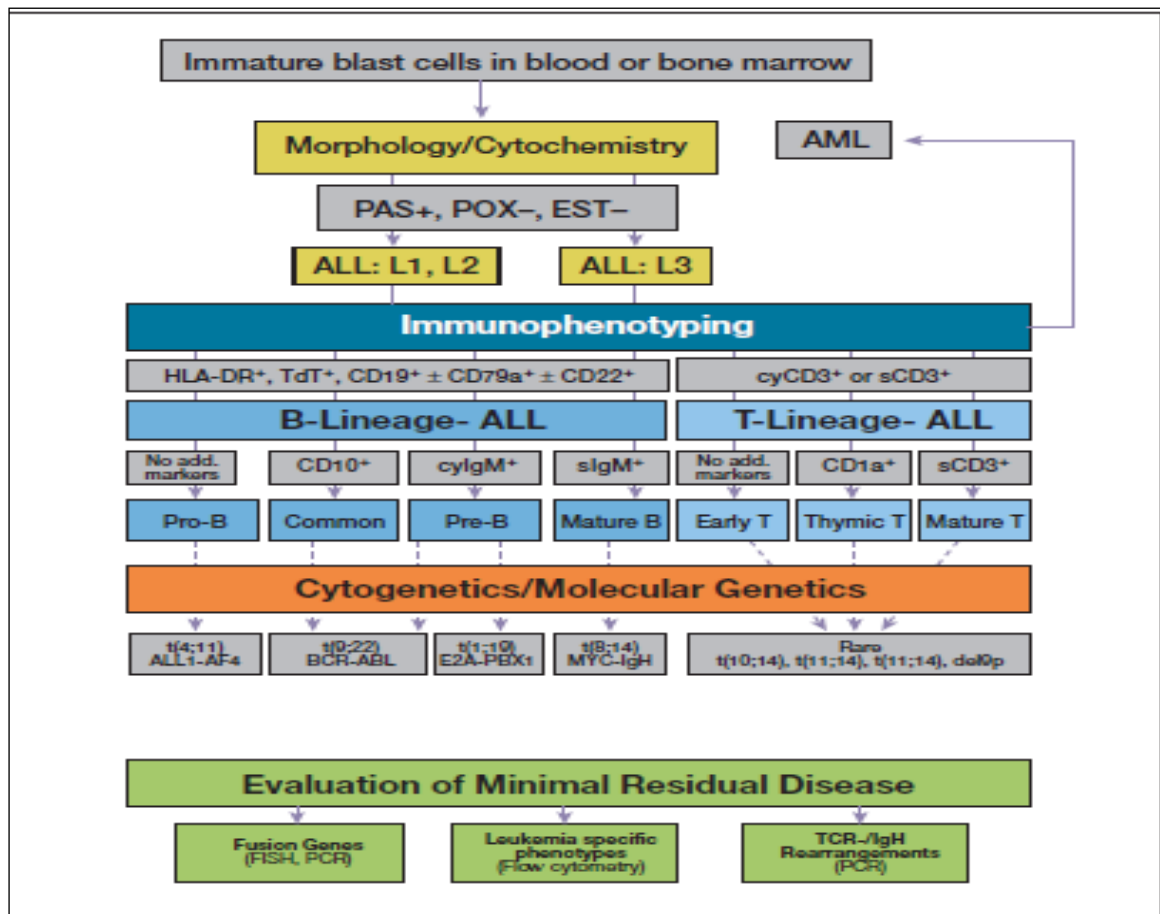


Figure 5 : La procédure essentielle de diagnostic de la LAL chez l'adulte [31].

6.2.1.1. *Hémogramme*

L'hémogramme, se définit comme l'analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang, est la première étape dans le diagnostic de LAL [3].

✓ Prélèvement :

La NFS exige une simple prise de sang. Le sang est prélevé de la veine située au pli du coude (Figure 6) ou de la veine dorsale de la main, et recueilli dans un tube EDTA. Il n'y a pas de préparation spéciale nécessaire pour ce test [48].

✓ Interprétation :

L'aspect de l'hémogramme est conditionné par l'insuffisance de l'hématopoïèse normale résiduelle et la présence éventuelle de cellules leucémiques circulantes [3].

L'anémie est constante, normocytaire, normochrome, arégénérative, d'intensité variable mais le plus souvent < 8 g d'Hb/dl. Dans quelques rares cas, l'anémie est absente, témoignant de la rapidité d'installation de la maladie [13]. Elle est présente chez 28% des cas [3]. La thrombopénie est aussi constante, inférieure à $50 \times 10^9/l$ dans la moitié des cas [13].

La leucocytose est variable, l'hyperleucocytose est fréquente (20 à $200 \times 10^9/l$), mais le chiffre des GB peut être normal ou plus rarement diminué [13].

La formule leucocytaire met en évidence :

- une neutropénie, constante et profonde quelle que soit la leucocytose
- des blastes circulants, rares ou absents en cas de leucocytose normale ou basse, mais habituellement nombreux, pouvant atteindre 100% en cas d'hyperleucocytose. La blastose circulante est d'autant plus élevée que la leucocytose est augmentée [13].

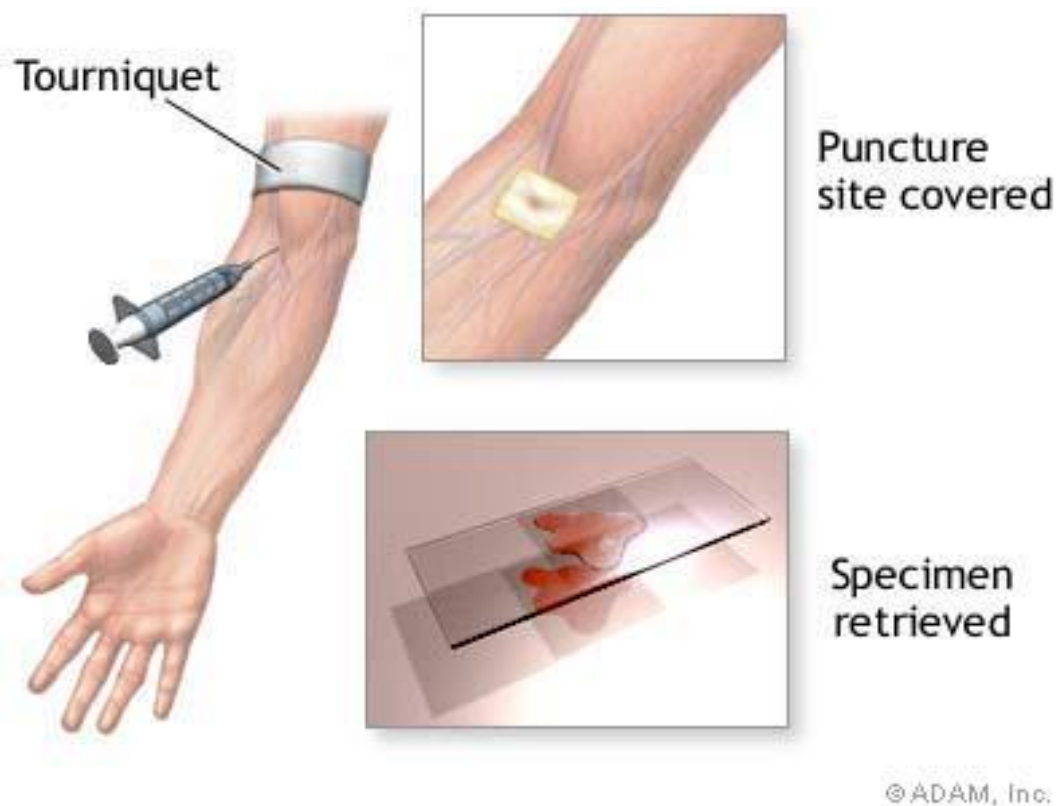


Figure 6 : Prélèvement veineux au pli du coude pour la réalisation d'hémogramme [48].

6.2.1.2. *Myélogramme*

La ponction médullaire permet l'étude morphologique des cellules médullaires sur étalements, après une coloration classique de type May-Grünwald-Giemsa ou Wright. Les étalements peuvent être réalisés selon deux techniques principales : le frottis ou l'écrasement d'un grain de moelle. La ponction médullaire permet également d'obtenir des échantillons de moelle en plus grande quantité afin d'effectuer d'autres types d'examen, comme un caryotype et un immunophénotype [49].

✓ Prélèvement

La ponction médullaire se pratique à l'aide d'un trocart de Mallarmé (Figure 7.A) soit par une:

Ponction sternale (PS): au niveau du manubrium sternal à côté de la ligne médiane au niveau du premier espace intercostal (Figure 7.B).

Ponction iliaque (PI) : au niveau de l'Épine iliaque postéro-supérieure ou au niveau de l'Épine iliaque antéro-supérieure (Figure 8) [49].

Chez l'adulte, l'application cutanée d'une crème anesthésiante une heure au moins avant l'examen, s'avère suffisante pour une PS. Pour une PI, il est préférable de pratiquer une anesthésie locale injectable du tissu sous-cutané et du périoste [49].

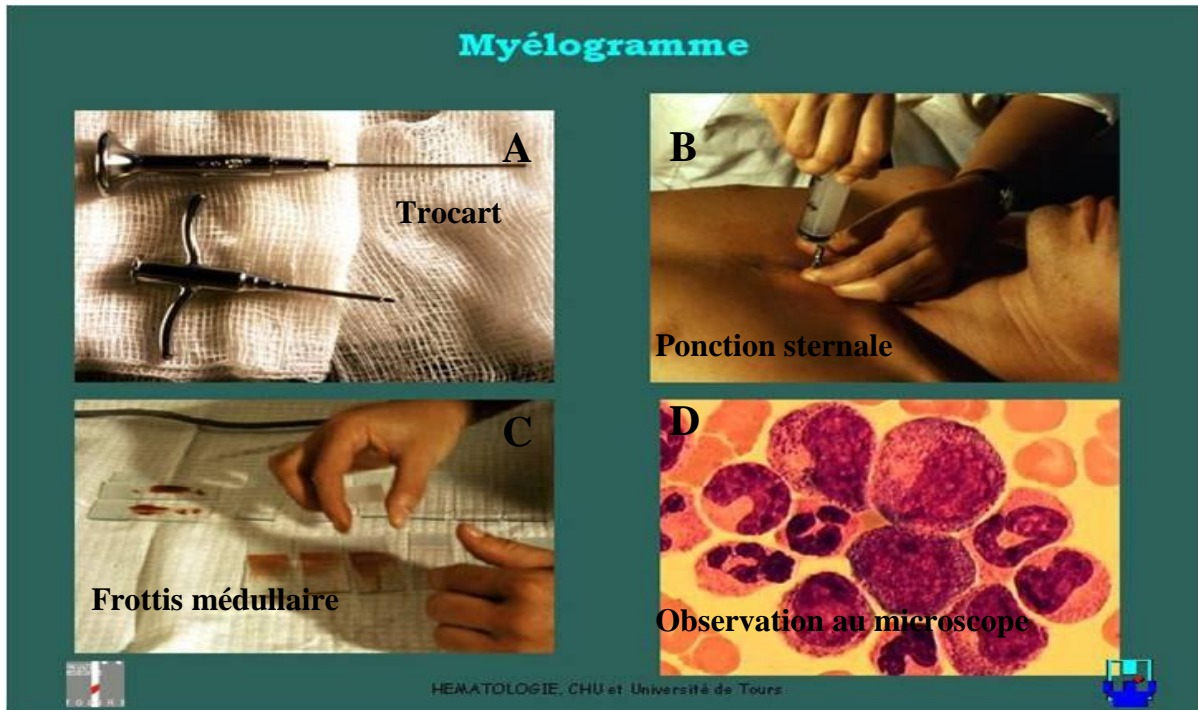


Figure 7: Etapes de réalisation d'un myélogramme [50].

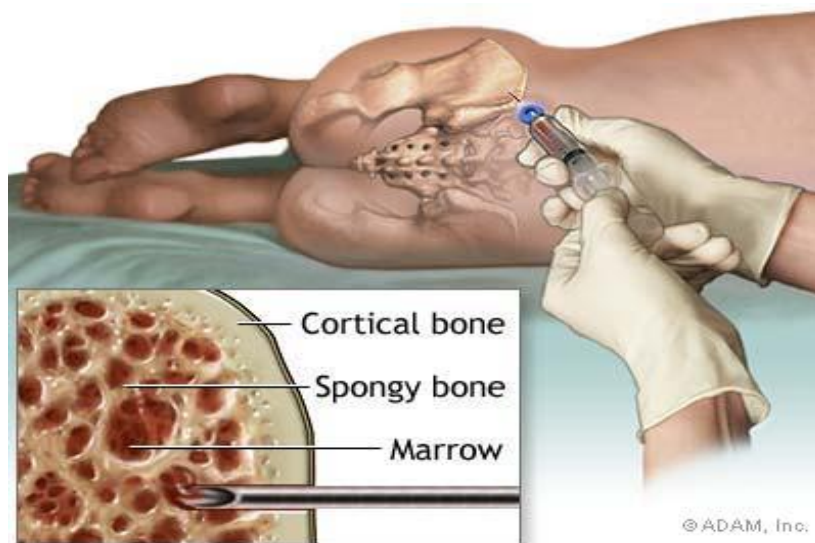


Figure 8 : Site de ponction iliaque [48].

✓ **Préparation :**

L'échantillon de la moelle est déposé et étalé sur 8 à 10 lames de verre selon différentes techniques dont les deux principales sont :

- Les frottis : la procédure des frottis médullaires (Figure 9) 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 [49].

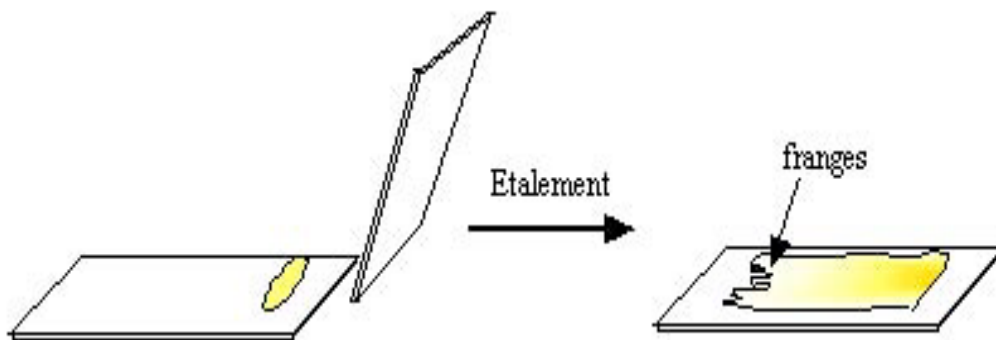


Figure 9 : Frottis médullaire [51].

– 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 tout en l'étalant [49].

✓ **Interprétation :**

La moelle est le plus souvent hypercellulaire. Parfois la richesse médullaire est moins importante du fait d'une fibrose qui gêne l'aspiration des cellules.

La composition cellulaire est toujours anormale :

-Infiltration blastique en général massive à 80-100%

-Diminution ou disparition des lignées normales granuleuse, érythroblastique et mégacaryocytaire [13].

a. Etude cytologique des blastes

La première étape pour le diagnostic des LAL est toujours cytomorphologique. Pour effectuer cette étude cytologique, il faut utiliser des frottis sanguin et médullaire préalablement séchés à l'air libre sans aucun fixateur et colorés au MGG [52].

La LAL a été traditionnellement classée en trois sous-groupes morphologiques. La classification FAB décrit 3 groupes L1, L2 et L3 qui se distinguent principalement par la taille relative des cellules et l'hétérogénéité et la quantité du cytoplasme (Tableau I) [53].

- *Le lymphoblaste de type L1* est homogène et de petite taille, avec un rapport nucléocytoplasmique élevé et un nucléole discret. La chromatine est généralement homogène et fine (Figure 10) [54].

- *Le lymphoblaste de type L2* est plus polymorphe, il est souvent de plus grande taille, avec un rapport nucléocytoplasmique inférieur à celui de L1, un cytoplasme abondant, et un nucléole plus visible (Figure 11) [54].

- *Le lymphoblaste de Type L3* ou leucémie de Burkitt est souvent morphologiquement distinct. Les cellules sont typiquement homogènes, de taille moyenne, avec une chromatine dispersée, des nucléoles multiples, et une quantité modérée de cytoplasme bleu foncé avec des vacuoles bien définies (Figure 12) [54].

La nouvelle classification proposée par l'OMS pour les LAL prévoit la suppression de la classification FAB des LAL. Dans cette nouvelle classification, les LAL sont classées en tant que néoplasies des précurseurs lymphoïdes B et T [54]. Il n'y a pas de corrélation entre la classification L1 ou L2 et le phénotype B ou T de la LAL en revanche, les LAL 3, exceptionnellement, constituent une entité cytologique à part [53].

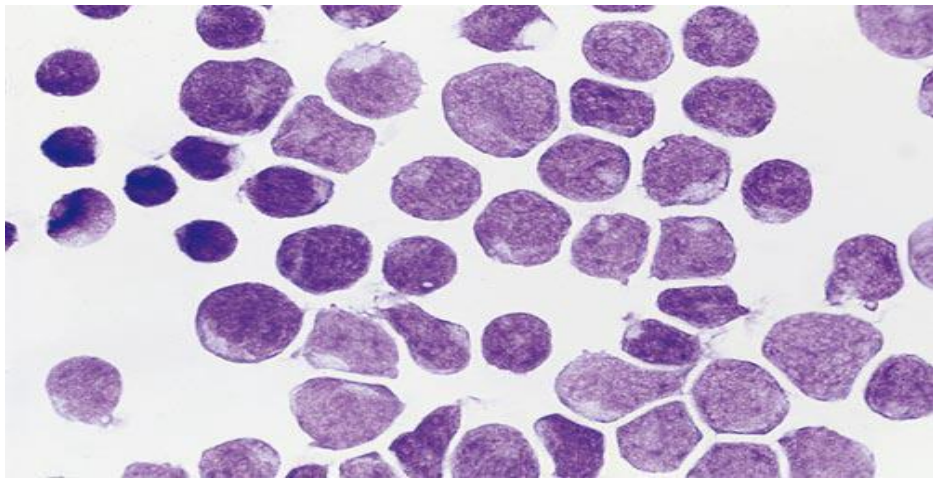


Figure 10 : Aspect des blastes type L1 [55].

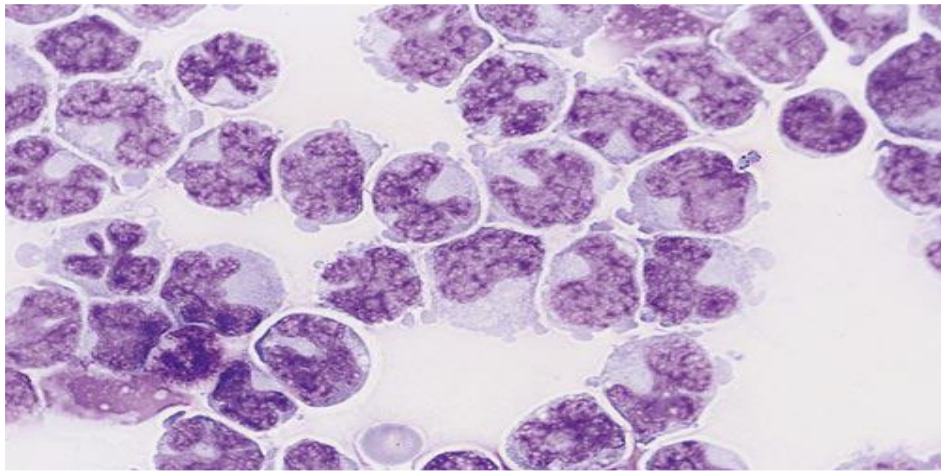


Figure 11 : Aspect des blastes type L2 [55].

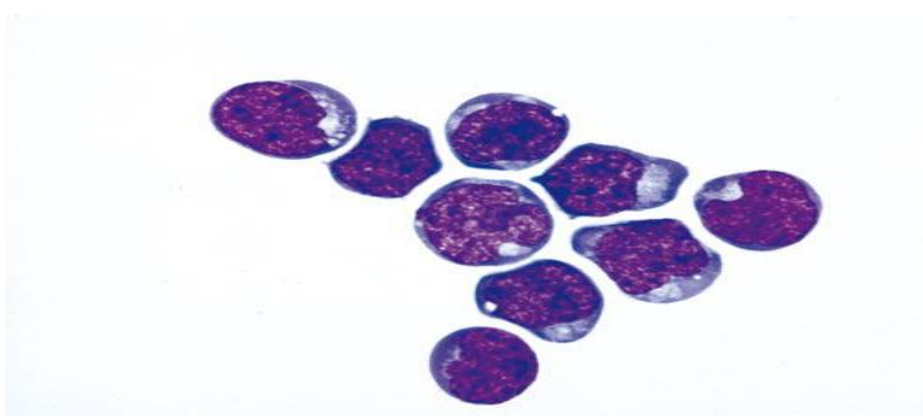


Figure 12 : Aspect des blastes type L3 [55].

b. Etude cytochimique

Les réactions cytochimiques sont extrêmement utiles dans le diagnostic LAL. Elles ont pour but de confirmer la lignée d'appartenance des blastes en montrant l'activité ou l'absence d'activité d'enzymes caractéristiques de la lignée lymphoïde [56]. L'étude cytochimique est généralement réalisée sur des frottis sanguin ou médullaire. Elles reposent sur la dégradation d'un substrat synthétique par l'enzyme étudiée en un produit insoluble et coloré observable en microscopie optique [56].

✓ Cytochimie de la Myéloperoxydase :

La myéloperoxydase caractérise les cellules myéloïdes granulocytaires et à un moindre degré les cellules monocytaires. Elle est absente dans les lymphocytes et les globules rouges (Figure 13). La présence d'une activité myéloperoxydasique dans les blastes est attestée par l'oxydation des substrats 3-amino-9-éthylcarbazole ou 4-chloro-1-naphtol par la myéloperoxydase dans les cellules pour former un précipité de couleur brune [56].

Dans la LAL, les cellules leucémiques sont négatives pour la réaction cytochimique des myéloperoxydases (la positivité de la réaction des myéloperoxydases ne peut excéder 3% des blastes) [56].

✓ Noir soudan B :

Plusieurs lipides intracellulaires, y compris les phospholipides sont colorés intensément par le noir 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 soudan B [56].

✓ PSA (Periodic Acid-Schiff) :

L'acide périodique Schiff (PAS) met en évidence le glycogène et les mucopolysaccharides neutres intracellulaires [56]. 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 (Figure 14) [57].

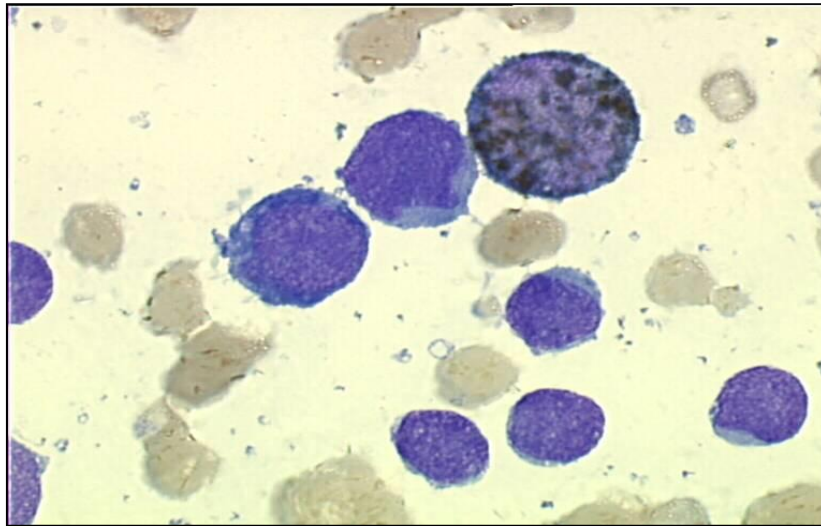


Figure 13: Absence d'activité myéloperoxydasique dans les blastes (LAL) alors qu'un précurseur granulocytaire résiduel apparaît nettement positif [58].

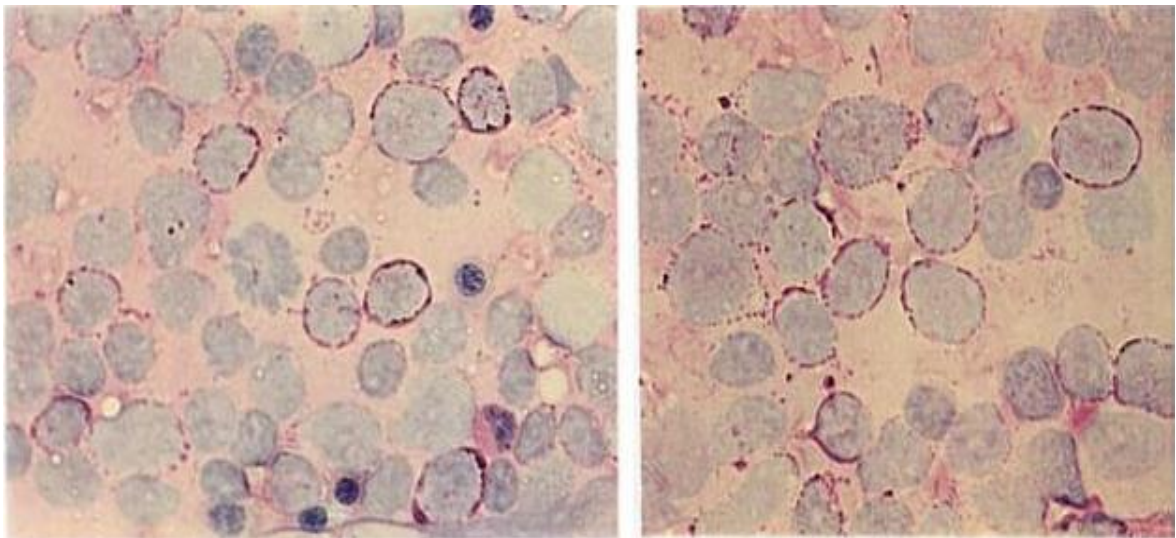


Figure 14 : LAL : réaction cytochimique à l'acide périodique Schiff [57].

c. Immunophénotypage

L'immunophénotypage des blastes est essentiel dans la classification de la LAL. Il confirme le diagnostic et différencie les LAL de la lignée B de celle de la lignée T [59].

L'immunophénotypage recherche par cytométrie de flux l'expression de divers antigènes de différenciation membranaires ou intra-cytoplasmiques pour établir le bon diagnostic et définir la lignée des cellules leucémiques [60].

Principes de la cytométrie en flux :

La cytométrie en flux (CMF) permet d'évaluer simultanément différentes caractéristiques d'une cellule. Les cellules sont préalablement marquées par des anticorps monoclonaux (Acm) couplés à des fluorochromes. Les mesures sont effectuées pendant que ces cellules défilent une à une, dans un flux liquidien, devant une ou plusieurs sources lumineuses d'excitation (laser) [61]. Les fluorochromes, fixés sur les anticorps monoclonaux, sont capables d'absorber l'énergie du laser puis de la libérer par émission de photons de longueur d'onde supérieure (fluorescence), ce qui permet de quantifier les antigènes à la surface ou dans le cytoplasme d'une cellule (Figure 15) [61].

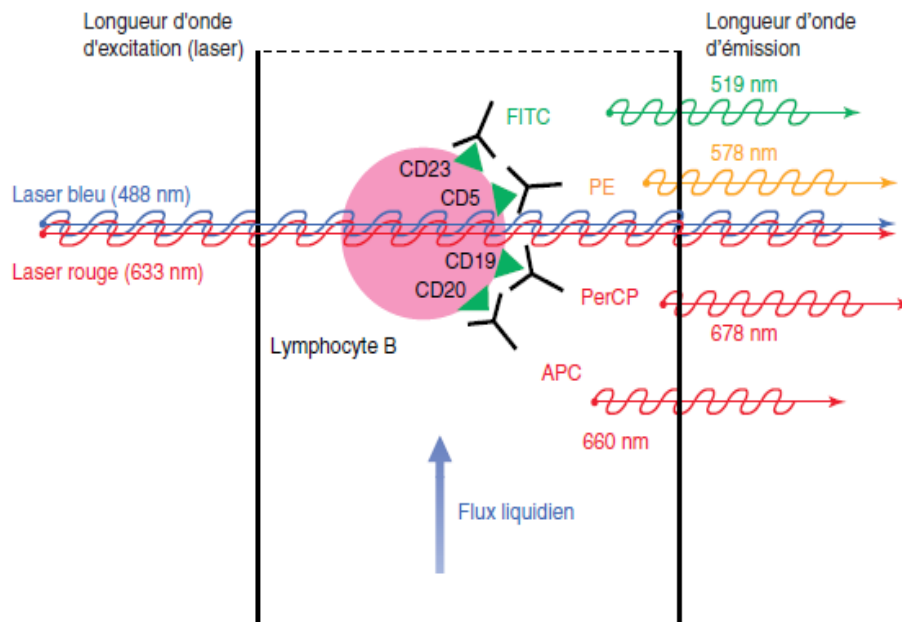


Figure 15 : Principe de la cytométrie en flux [61].

La cytométrie en flux peut offrir une aide considérable au biologiste pour définir l'appartenance des cellules blastiques à la lignée lymphoïde, pour déterminer la lignée (B ou T) dont sont issues les cellules leucémiques et pour mettre en évidence des marqueurs d'immaturité CD34 et Tdt [61]. Selon l'EGIL, la mise en évidence de certains marqueurs par les cellules leucémiques va permettre d'assigner la lignée dont sont issues les cellules leucémiques. La définition immunologique des LAL repose sur l'expression par les blastes d'au moins deux marqueurs lymphoïdes [62].

- **LAL de la lignée lymphoïde B**

La positivité d'au moins deux marqueurs B (CD19 / CD22 / cCD79) est nécessaire pour la classification en lignée B et au moins trois des marqueurs T (cCD3, CD2, CD5, CD7, CD8) sont négatifs et au moins trois des marqueurs myéloïdes (CD13, CD33, CD117, MPO) sont négatifs (Tableau III) [62].

- **LAL de la lignée lymphoïde T**

La positivité de cCD3 ou sCD3 suffit pour la classification en lignée T et au moins deux des marqueurs B (CD19 / CD22 / cCD79) sont négatifs et au moins trois des marqueurs myéloïdes (CD13, CD33, CD117, MPO) sont négatifs (Tableau IV) [62].

Tableau III : Classification immunophénotypique des LAL B selon le groupe EGIL [63].

BI	LAL Pro B	CD19 + CD79a +/- CD22+ (au moins 2 des 3) TdT + HLA DR+ CD10 –
BII	LAL commune	CD19 + CD79a +/- CD22+ (au moins 2 des 3) TdT + HLA DR+ CD10 +
BIII	LAL Pré-B	CD19 + CD79a +/- CD22+ (au moins 2 des 3) TdT +/- HLA DR+ CD10 + μ Cyto +
BIV	LAL B mature	CD19 + CD79a +/- CD22+ (au moins 2 des 3) TdT – HLA DR+ CD10 +/- μ Cyto + Igs +

Tableau IV : Classification immunophénotypique des LAL T selon le groupe EGIL [63].

TI	Pro T	CD3c + CD7 +
TII	pré T	CD3c + CD7 + CD2 + CD5 +/- CD8 +/-
TIII	T Cortical	CD3c + CD7 + CD2 + CD1a + CD4+ ou CD8 +
TIV	T Mature	CD3c + CD7 + CD2 + CD1a – TCR α/β ou γ/δ

d. Etude cytogénétique conventionnelle et moléculaire

L'analyse cytogénétique de la LAL chez chaque patient est devenue un élément essentiel du diagnostic avant l'instauration du traitement. Les anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées chez 70% des adultes atteints de LAL. Elles ont une valeur pronostique indépendante qui rend le caryotype indispensable avant la mise en route du traitement car il conditionne la thérapeutique [34].

Le caryotype révèle toutes les aberrations reconnaissables au microscope qui survienne simultanément dans les cellules leucémiques indépendamment du fait que ces aberrations sont numériques ou structurelles [64]. La figure 16 montre les étapes de réalisation d'une analyse cytogénétique.

Bien qu'il s'agisse d'un examen indispensable, le caryotype est parfois mis en défaut. Les techniques de FISH (hybridation in situ en fluorescence) sont alors très utiles pour compléter le caryotype conventionnel. Ces techniques se sont développées depuis des années grâce à la disponibilité de sondes moléculaires marquées ou révélées par un ou plusieurs fluorochromes qui s'hybrident sur les séquences homologues dans les chromosomes (FISH sur métaphase) et les noyaux (cytogénétique interphasique). La détection des signaux spécifiques se fait au microscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques de chacun des fluorochromes employés et le plus souvent couplé à une caméra CCD et un logiciel d'analyses d'images [65].

La PCR est un test enzymatique qui fournit une méthode plus sensible et rapide pour détecter les réarrangements géniques clonaux. La technique de PCR permet de détecter les transcrits de fusion au niveau moléculaire lorsqu'il existe une translocation récurrente et (ou) le réarrangement des gènes des Ig (LAL B) ou des gènes du récepteur T pour l'Ag (LAL T) spécifiques du clone malin. La technique de PCR quantitative permet de suivre l'évolution de la masse leucémique résiduelle sous traitement. C'est le suivi de la « maladie résiduelle » [66]. La persistance d'un réarrangement spécifique du clone malin détectable en fin de traitement, ou l'augmentation du signal en PCR quantitative sont des facteurs prédictifs de rechute [66].

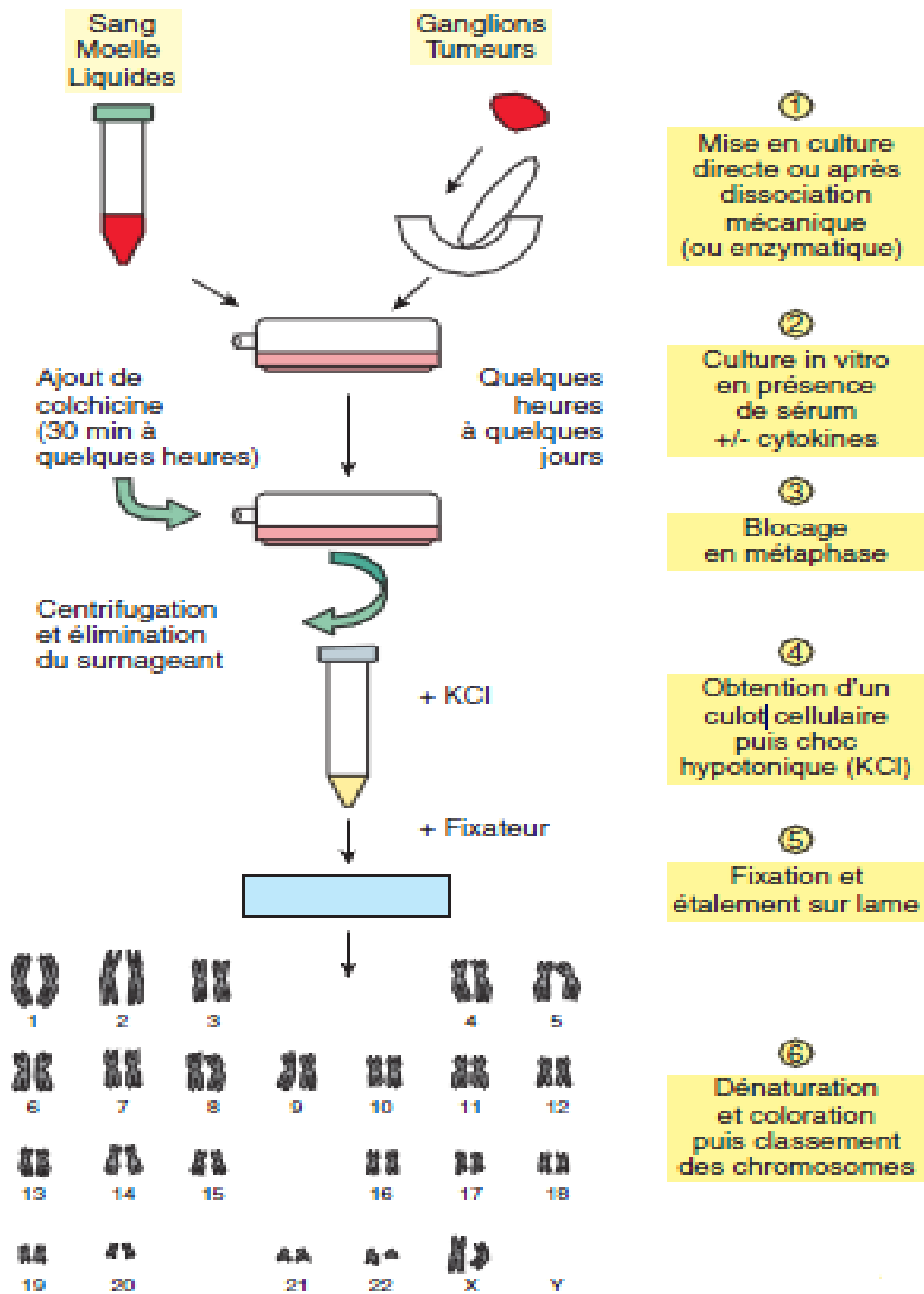


Figure 16: Étapes de l'analyse en cytogénétique. (KCl : chlorure de potassium) [67].

6.2.1.3. Biopsie ostéo-médullaire

Le diagnostic des LAL est généralement basé sur les études morphologiques et immunophénotypiques du sang périphérique et de la moelle osseuse. L'examen histologique à partir d'une biopsie ostéo-médullaire n'est généralement pratiqué que dans les formes associées à une fibrose médullaire ou en cas d'insuffisance du nombre de cellules sur le frottis médullaire ou en cas d'échec du prélèvement médullaire par aspiration du myélogramme [69].

6.2.1.4. Autres examens biologiques

*** Étude du liquide céphalorachidien**

La PL est impérative dans tous les cas de LAL, lorsqu'il existe des signes cliniques évocateurs. L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie et de la glycorachie. La cyto centrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR [37].

*** Bilan d'hémostase**

La CIVD est observée dans les LAL. Elle se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation et la présence de complexes solubles. Ce bilan est indispensable, particulièrement dans les LAL hyperleucocytaires [37, 39].

*** Dosages biochimiques**

Ils permettent de déceler des anomalies métaboliques [37,39]:

- Hyperuricémie : habituelle dans les formes hyperleucocytaires, elle est due au turn over cellulaire augmenté.
- Hypocalcémie : présente dans les formes hyperleucocytaires et toujours aggravée par le traitement, elle est liée à l'hyperphosphorémie consécutive à la lyse cellulaire.
- Hyperkaliémie : surtout dans les formes hyperleucocytaires, elle est due à l'augmentation de la lyse cellulaire et toujours aggravée par la thérapeutique.
- Elévation de la LDH : témoin du turn over cellulaire intense. Le taux de LDH constitue un élément pronostique dans les LAL.
- Fausse hypoglycémie: elle est due à la consommation in vitro du glucose par les blastes.

✱ *Radiographie pulmonaire*

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 d'infection [37, 38].

✱ *Bilan immunohématologique*

Un groupe sanguin complet en prévision des inévitables transfusions et un typage HLA dans l'optique d'une possible allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont indispensables [37].

✱ *Bilan microbiologique*

En cas de fièvre, le patient doit subir les prélèvements selon les données cliniques et, de façon systématique, une batterie d'hémocultures [37].

✱ *Bilan cardiaque*

L'électrocardiogramme et l'échocardiographie sont indispensables, surtout avant prescription d'anthracyclines [37].

6.2.2. Diagnostic différentiel

La présentation initiale de la LAL doit être distinguée d'une variété de troubles hématologiques malignes et bénignes, des infections et des maladies rhumatoïdes. Le diagnostic différentiel se pose devant le tableau clinique, sanguin et médullaire [13, 28].

Le tableau clinique est souvent évocateur : anémie, fièvre, polyadénopathies, splénomégalie. La mononucléose infectieuse peut donner un tableau clinique voisin mais sera éliminée par l'hémogramme.

Si l'hémogramme anormal conduit rapidement au myélogramme, certains diagnostics cytologiques sont éliminés sur l'aspect du sang [13, 28]:

- Un syndrome mononucléosique est reconnu par le polymorphisme cellulaire et la basophilie des cellules lymphoïdes.
- Un syndrome lymphoprolifératif type leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou leucémie prolymphocytaire (LPL) peut poser des problèmes de diagnostic différentiel avec certaines formes de LAL, dont l'aspect est parfois proche du lymphocyte mur. L'immaturation des cellules, souvent plus évidente dans la moelle, permet de rétablir le diagnostic.
- Une phase leucémique des lymphomes malins peut être difficile à différencier d'une LAL, mais le myélogramme et surtout les marqueurs immunologiques sont une aide au diagnostic.
- Les LAM de type M0 peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec les LAL. La myéloperoxydase et les marqueurs immunologiques myéloïdes prennent ici toute leur importance.
- L'apparition soudaine d'une ecchymose, des pétéchies et des saignements peut suggérer une Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) [13, 28].

7. FACTEURS PRONOSTIQUES

Un grand nombre de facteurs cliniques et biologiques sont reconnus pour leur valeur pronostique dans les LAL de l'adulte. Ces facteurs comprennent des caractéristiques cliniques et biologiques initiales de la maladie, ainsi que la réponse initiale au traitement. Au cours de ces dernières années, des modèles pronostiques ont été élaborés dans le but d'adapter la thérapeutique à l'agressivité de la maladie. Environ 25% des LAL sont classées en LAL de risque dit « standard » et 75% peuvent être considérées à « haut risque » [2,68].

7.1. Facteurs pronostiques liés au malade

7.1.1. Âge

L'âge est le facteur pronostique le plus important dans les LAL de l'adulte en termes d'obtention de RC. La durée de rémission, de même que la survie globale, diminue avec l'augmentation de l'âge des patients [68]. Chez l'adolescent, les taux de RC sont autour de 95% et les survies longues sans maladie de l'ordre de 65%. Des résultats identiques ont été retrouvés chez l'adulte de moins de 30 ans en absence d'autres facteurs de risque. La survie diminue progressivement avec l'âge pour atteindre des taux de survie de moins de 10 % chez les patients de plus de 60 ans [70].

7.1.2. Sexe

L'incidence de LAL est plus élevée chez les mâles que chez les femelles, quel que soit l'âge. Cependant, non seulement il ya une différence d'incidence entre les hommes et les femmes, mais le pronostic de la LAL peut aussi dépendre du sexe. La différence entre le sexe devient encore plus évidente après les deux premières années de traitement. En revanche, dans la plupart des études sur la LAL chez l'adulte, le sexe n'a pas d'influence sur les résultats cliniques. Une seule étude a signalé une augmentation des taux de survie chez les femmes par rapport aux hommes [24].

7.2. Facteurs pronostiques liés à la maladie

7.2.1. Facteurs biologiques

L'élévation du nombre des GB au moment du diagnostic ($> 30.000-50.000/\mu\text{L}$) représente un facteur de mauvais pronostic et, est associé à l'augmentation du risque de rechutes surtout au niveau du SNC [71,72]. La numération leucocytaire élevée était même considérée comme le facteur pronostique le plus délétère dans LAL-B, avec une survie globale de 19% à 29% [73-74]. Dans les LAL de la lignée T, la valeur pronostique des globules blancs a cependant été reconnue pour des valeurs très élevées de l'ordre de $100 \times 10^9/l$. Un pourcentage élevé de blastes circulants dans le sang confère également un mauvais pronostic [68].

7.2.2. Facteurs cliniques

L'envahissement d'organes extramédullaires s'accompagne d'une baisse des taux de rémission ainsi que d'une diminution de la durée de rémission [74]. La présence d'une organomégalie (hépatomégalie et/ou splénomégalie et/ou adénopathies) a parfois été décrite comme ayant une valeur pronostique péjorative pour l'obtention de la RC. [68]

7.2.3. Facteurs immunphénotypiques

Les LAL de la lignée T avaient un pronostic très péjoratif car elles sont souvent associées au sexe masculin, à une hyperleucocytose, à un envahissement du SNC et à la présence d'une masse médiastinale. Les résultats se sont récemment améliorés avec des taux de rémission supérieurs à 80% et des taux de survie à long terme de l'ordre de 46%, ce qui est lié aux modifications thérapeutiques au cours des dernières années [68-75].

Pour les LAL communes de la lignée B, les taux de rémission sont de plus de 80%, mais seulement un tiers des patients présente une survie longue. Cela peut en partie s'expliquer par le fait qu'environ 45% de ces LAL communes présentent un chromosome Philadelphie. Les résultats du sous-type LAL pré-B sont comparables à ceux des LAL communes [68,76]. Les LAL pro-B, comprenant les LAL avec $t(4;11)$, ont classiquement un mauvais pronostic

[68,75]. Les LAL exprimant des marqueurs myéloïdes CD13 et CD33, initialement considérées comme un sous-groupe de mauvais pronostic [68].

7.2.4. Facteurs cytogénétiques

Les LAL avec translocation t(9 ; 22), dite encore à chromosome Philadelphie (Ph+), ou avec transcrite BCR/ABL, sont les formes ayant le pronostic le plus péjoratif. Il s'agit généralement de LAL de la lignée B. Elles représentent 9 à 33% des LAL de l'adulte et leur incidence augmente avec l'âge [74-77,78]. L'association à une hyperdiploïdie supérieure à 50 chromosomes, de même que l'absence d'anomalies chromosomiques supplémentaires (monosomie 7, anomalies du bras court du chromosome 9) sont considérées comme de meilleur pronostic. La monosomie 7 et les anomalies du chromosome 9 confèrent généralement un plus mauvais pronostic. La LAL avec translocation t(4 ; 11)(q21;q23) et t(1;19), ont également un très mauvais pronostic [72,74].

7.3. Facteurs pronostiques liés au traitement

Toutes les études s'accordent pour donner une valeur pronostique particulière au temps nécessaire à l'obtention de la RC. Les patients obtenant une RC en 4 à 5 semaines, c'est-à-dire après une cure de chimiothérapie d'induction, ont une durée de survie sans maladie plus longue que ceux nécessitant deux cures d'induction pour obtenir la rémission. La rapidité de la disparition des cellules blastiques médullaires est également un élément pronostique favorable, qu'il s'agisse de la réponse à une pré-phase par corticoïdes ou de la disparition des cellules leucémiques médullaires après une ou deux semaines de traitement par des agents cytotoxiques [68]. De même, la persistance des cellules blastiques circulantes au-delà d'une semaine de chimiothérapie d'induction traduit généralement un pronostic défavorable [79-80].

8. TRAITEMENT

Au cours des trente dernières années, les stratégies thérapeutiques utilisées chez l'adulte ont suivi l'évolution des traitements des LAL de l'enfant. Cependant, leurs résultats restent bien inférieurs à ceux observés chez l'enfant. Les taux de rémission complète sont de l'ordre de 75 à 91 % mais les taux de survie à long terme restent médiocres allant de 36 à 49 %. Comme chez l'enfant, des stratégies thérapeutiques tenant compte de l'agressivité de la maladie sont maintenant appliquées aux LAL de l'adulte. Ces stratégies reposent sur l'identification de facteurs pronostiques [71, 81].

Le traitement standard de la LAL consiste en une chimiothérapie intensive en commençant par une induction suivie par des cycles de consolidation et un long traitement d'entretien jusqu'à une durée totale de deux ans et demie. La greffe de cellules souches fait partie du traitement de consolidation dans la plupart des essais. En outre la prophylaxie des récidives au niveau du SNC avec la thérapie intrathécale systémique, traitement à haute dose et une irradiation du SNC représente une étape importante dans le traitement des LAL [71, 81].

8.1. Traitement d'induction

Le traitement d'induction des LAL de l'adulte repose sur l'association de la vincristine et de la prednisone. D'autres agents cytotoxiques ont progressivement été ajoutés dans le but d'améliorer les taux de rémission. Ainsi, des schémas thérapeutiques comprenant 4 ou 5 agents cytotoxiques, administrés sur 4 à 5 semaines, ont été élaborés. Ces traitements d'induction dits «standard» associent généralement la vincristine, la prednisone qui a été remplacée par la dexaméthasone, une anthracycline (principalement la daunorubicine) ± l'asparaginase et/ou le cyclophosphamide. Ils permettent d'obtenir des rémissions complètes dans 75 à 90% des cas [68].

Plusieurs études ont testé l'utilisation d'un facteur de croissance hématopoïétique pendant le traitement d'induction des LAL de l'adulte. L'administration précoce du facteur de croissance hématopoïétique semble importante pour la diminution de la durée de la neutropénie. Une diminution de l'incidence des mucites et une augmentation du taux des RC ont été observées lors de l'association du GM-CSF à la chimiothérapie [68].

8.2. Traitement de post-induction

Après l'obtention d'une RC, un traitement de consolidation puis d'entretien est nécessaire pour parvenir à la guérison, permettant une diminution progressive de la maladie résiduelle. Il comporte une phase de consolidation associant différents médicaments à forte dose, une réinduction (ou intensification retardée) qui reprend les mêmes chimiothérapies que celles de l'induction, un traitement de maintenance (ou entretien) et une prévention des rechutes du SNC [66].

8.2.1. Chimiothérapie de consolidation

L'introduction de traitements de consolidation a permis d'améliorer les résultats des LAL de l'adulte. Cela a été démontré dans les années 1970 par les protocoles du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center permettant d'obtenir des taux de survie longue de l'ordre de 33% [68]. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie en consolidation a été utilisée dans le but de réduire les phénomènes de résistance aux agents cytotoxiques et d'obtenir des taux thérapeutiques plus élevés dans le LCR. Les consolidations, comprenant une intensification par des fortes doses de méthotrexate et/ou d'aracytine, permettent d'expliquer une amélioration des résultats dans certaines études. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie s'est révélée particulièrement intéressante dans le traitement des LAL à haut risque, comme les LAL à chromosome Philadelphie [68-82, 83].

8.2.2. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien standard comporte une association de méthotrexate et de 6-mercaptopurine à laquelle peuvent s'ajouter d'autres agents thérapeutiques tels que la vincristine et la prednisone, soit sous forme de cycles simples répétés, soit sous forme de différentes séquences également répétées [68,84]. Un traitement d'entretien semble surtout efficace pour les sous-types de leucémies présentant une faible prolifération des cellules blastiques. La durée du traitement d'entretien est classiquement de 2-3 ans [68,84,85].

8.2.3. Prophylaxie méningée

L'efficacité d'un traitement prophylactique de l'envahissement du SNC a été prouvée par une étude randomisée comparant une prophylaxie, associant une irradiation crânienne et des injections intrathécales de méthotrexate, et l'absence de traitement prophylactique [68].

Les protocoles, utilisant une prophylaxie neuro-méningée, ont associé de façon variée un traitement par une chimiothérapie intrathécale (méthotrexate, aracytine et/ou corticoïdes), des doses fortes de chimiothérapie systémique (aracytine, méthotrexate, L-asparaginase et/ou dexaméthasone) et une irradiation cérébrale. La période au cours de laquelle est réalisée cette prophylaxie varie suivant les études avec soit une prophylaxie lors de la période d'induction, soit une prophylaxie après l'obtention de la RC [68, 85,86].

8.3. Greffe de cellules souches hématopoïétiques

En raison de la fréquence élevée des rechutes chez les adultes atteints de LAL, la greffe des cellules souches hématopoïétiques a été proposée comme une stratégie visant à améliorer les résultats des traitements utilisés [84-87].

Malgré une amélioration des résultats de la chimiothérapie dans le traitement des LAL de l'adulte, le pronostic global de la maladie reste sévère. L'allogreffe de MO est systématiquement proposée pour toutes les LAL au delà de la première rémission, mais aussi en première ligne thérapeutique en présence de critères d'agressivité de la maladie [87,88]. Néanmoins plusieurs études ont montré un bénéfice à l'allogreffe pour les patients à haut risque [89].

L'autogreffe des CSH est un traitement utilisé chez les patients à haut risque, qui n'ont pas un donneur apparenté (frère ou sœur) ou ayant une contre indication pour l'allogreffe [31, 73]. Malgré des taux de survie à long terme entre 27 à 57%, la place de l'autogreffe en première RC reste très discutée. En revanche, le taux de rechute après une autogreffe reste de l'ordre de 50 % [68, 72-90].

8.4. Nouvelles stratégies thérapeutiques

Compte tenu du pronostic actuel des LAL de l'adulte, le développement de nouveaux agents et de nouvelles stratégies thérapeutiques paraît indispensable pour modifier l'évolution. Plusieurs nouveaux agents semblent intéressants pour leur activité dans les LAL. Des analogues nucléotidiques, une nouvelle formulation des agents chimiothérapeutiques existants, des anticorps monoclonaux dirigés contre les antigènes associés aux cellules leucémiques et des thérapies moléculaires ont été ajoutés à certains régimes de LAL (Tableau V) [2].

L'administration de composants chimiothérapeutiques sous forme liposomale modifie les propriétés pharmacologiques et la toxicité du produit généralement dans le sens d'une augmentation d'efficacité et d'une diminution de toxicité [68].

Tableau V : Nouvelles thérapeutiques dans le traitement des LAL de l'adulte [2].

Mécanismes d'action	Agents thérapeutiques
Nouveaux analogues des nucléosides	Nelarabine, fludarabine, decitabine, clofarabine
Formes pégylées	Asparaginase pégylée
Agents liposomaux	Anthracyclines liposomales Vincristine liposomale Cytarabine liposomale
Inhibiteurs des tyrosine kinase	Imatinib mesylate, BMS-354825, AMN-107 Inhibiteurs de la farnesyl transférase Inhibiteurs de FLT3
Inhibiteurs de NFκB	Triptolide
Inhibiteurs de γ-sécrétase	LY-450139
Inhibiteurs de mTOR	Rapamycine, CCI-779, RAD001, AP-23573
Inhibiteurs de purine nucléoside Phosphorylase	Forodesine hydrochloride (BCX-1777)
Anticorps monoclonaux	Anti-CD20 (rituximab) Anti-CD22 Anti-CD52 (alemtuzumab) Her-2/neu (trastuzumab) Anti-CD19 + ricine/génistéine

8.5. Traitements adjuvants

➤ Prévention et traitement des complications métaboliques

L'hyperuricémie et l'insuffisance rénale observée au moment du diagnostic chez les patients atteints de LAL peuvent encore s'aggraver au cours de la thérapie en raison de la destruction rapide des cellules. Une surveillance étroite et des mesures de soutien adéquats sont recommandés chez tous les patients dès le début de la chimiothérapie. L'administration parentérale de liquides suffisants pour garantir la production d'urine (au moins 100 ml/h) pendant tout le traitement d'induction doit être maintenue afin de réduire le risque de formation de l'acide urique. L'administration de l'allopurinol (100 mg/8h) est nécessaire pour éviter le risque de néphropathie uratique [3,91].

➤ Prévention anti-infectieuse

La prévention anti-infectieuse revêt une importance croissante dans les LAL de l'adulte. Les infections fongiques et bactériennes sont la principale cause de décès précoce (2 à 20% selon l'âge). L'utilisation prophylactique de l'antibiothérapie a réduit l'incidence des infections [3]. L'utilisation prophylactique des antifongiques azolés chez les patients avec LAL traités par chimiothérapie n'a pas été démontré clairement diminuer la morbidité globale. [3-92]

➤ Prévention thromboembolique et(ou) hémorragique

Le saignement thrombotique est géré par une transfusion régulière de plaquettes pour maintenir un nombre de plaquettes $> 10 \times 10^9/l$ [3,93]. La transfusion de plasma frais congelé est importante en cas de saignement majeur et de taux de fibrinogène très faible. L'administration d'héparine n'est pas recommandée chez les patients sévèrement thrombopéniques avec ou sans CIVD, mais elle peut être appropriée chez les patients avec une thrombose cérébrale et des plaquettes $> 50 \times 10^9/l$ [3].

9. SURVEILLANCE POST-TRAITEMENT

Elle a comme double but la détection des rechutes et la mise en évidence d'effets secondaires à long terme des thérapeutiques. Outre la possibilité, de loin la plus fréquente, de rechute médullaire, il convient de souligner au cours des LAL l'apparition possible de rechutes au sein de sites dits «sanctuaires» car situés à l'abri des traitements systémiques chimiothérapeutiques [37].

Les principales toxicités tardives des traitements antileucémiques peuvent toucher le cœur (arythmies et cardiomyopathies liées aux anthracyclines), le poumon (fibrose), le système endocrinien (retard de croissance, hypothyroïdie, insuffisance gonadique et infertilité), le rein (réduction du degré de filtration glomérulaire), l'œil (cataractes favorisées par l'irradiation corporelle totale lors des conditionnements de greffes). On se doit de souligner malheureusement la possibilité d'apparition de leucémies secondaires ou de tumeurs solides chez des patients considérés comme guéris. Les séquelles neuropsychologiques rencontrées chez les malades à distance de la longue et difficile période thérapeutique ne sont pas à mésestimer (troubles intellectuels, phénomènes anxiodépressifs reliés principalement à la crainte de la rechute). Ils sont une cause importante des difficultés d'insertion socioprofessionnelle rencontrées par certains enfants, adolescents ou adultes jeunes. L'ensemble de ces éléments plaide en faveur d'un suivi prolongé et régulier des patients traités pour LAL. [37]

DEUXIEME PARTIE :

*Leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte
avec envahissement du système nerveux
central*

1. INTRODUCTION

Une atteinte du système nerveux central est identifiée au diagnostic dans moins de 10% des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte. L'envahissement du SNC n'apparaît pas comme un facteur indépendant de mauvais pronostic. Des survies longues peuvent être observées [94].

L'envahissement du SNC diagnostiqué lors de la première rechute ne s'observe plus que dans 1 à 15% des cas. Les LAL en rechute gardent, cependant, un pronostic très péjoratif. L'envahissement neuroméningé est alors souvent associé à une infiltration blastique médullaire [95].

Les LAL avec envahissement du système nerveux central (SNC) sont classiquement considérées comme des leucémies ayant un mauvais pronostic. Dans la deuxième partie de cette revue de la littérature, nous faisons le point sur ce type de LAL chez l'adulte, en insistant sur le diagnostic, sur les principaux traitements utilisés dans cette pathologie et sur leurs toxicités potentielles et les limitations de leur utilisation [95].

2. RAPPEL SUR LA BARRIÈRE HEMATO-ENCEPHALIQUE

Le système nerveux central est un organe sensible et un système suffisamment complexe et important, pour que les cellules et neurones qu'il contient soient séparés du sang et du liquide céphalo-rachidien par des structures physico-chimiques qui maintiennent ainsi un environnement ionique stable indispensable à l'activité neuronale. Ces barrières permettent ainsi la régulation de l'équilibre ionique, facilitent le transport des nutriments, et limitent l'entrée de molécules potentiellement dangereuses. La barrière hémato-encéphalique (BHE) est une des principales barrières présentes au niveau du SNC [94].

La BHE est définie par l'ensemble des structures séparant le compartiment sanguin des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central (Figure 17): LCR et liquide extracellulaire du parenchyme cérébral. Elle est constituée par des cellules non fenêtrées unies par des jonctions serrées. Sur le plan biochimique, la barrière est formée essentiellement de phospholipides. Les substances hydrosolubles ne passent pas la BHE intacte ; les substances liposolubles la traversent. Les mouvements de l'eau dépendent des variations de l'osmolalité entre les différents compartiments [96].

Elle joue un rôle primordial dans l'isolation du parenchyme cérébral, ainsi que dans le contrôle de l'homéostasie tissulaire, grâce à une perméabilité sélective aux nutriments et aux autres molécules apportées par le flux sanguin [97].

2.1. Organisation de la barrière hématoencéphalique:

L'élément essentiel de la barrière hémato-encéphalique est constitué par les cellules endothéliales avec leurs jonctions serrées. Mais deux autres types de cellules sont également importants, tant du point de vue de la fonction que celui de la naissance et de la croissance de la barrière hémato-encéphalique : les péricytes et les astrocytes (Figure 18) [97].

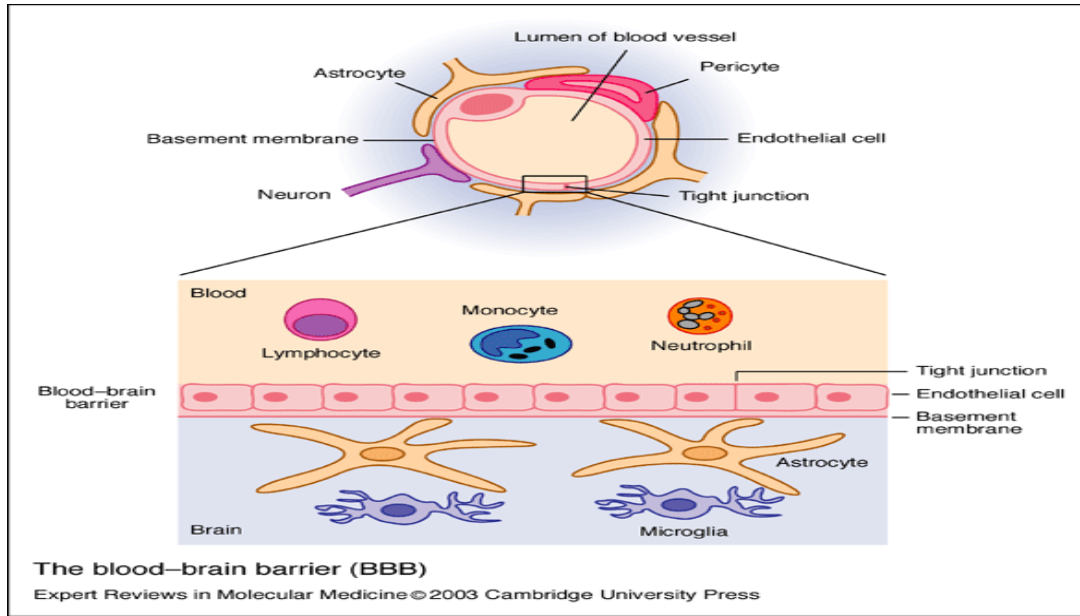


Figure 17 : La Barrière Hémato-encéphalique [98].

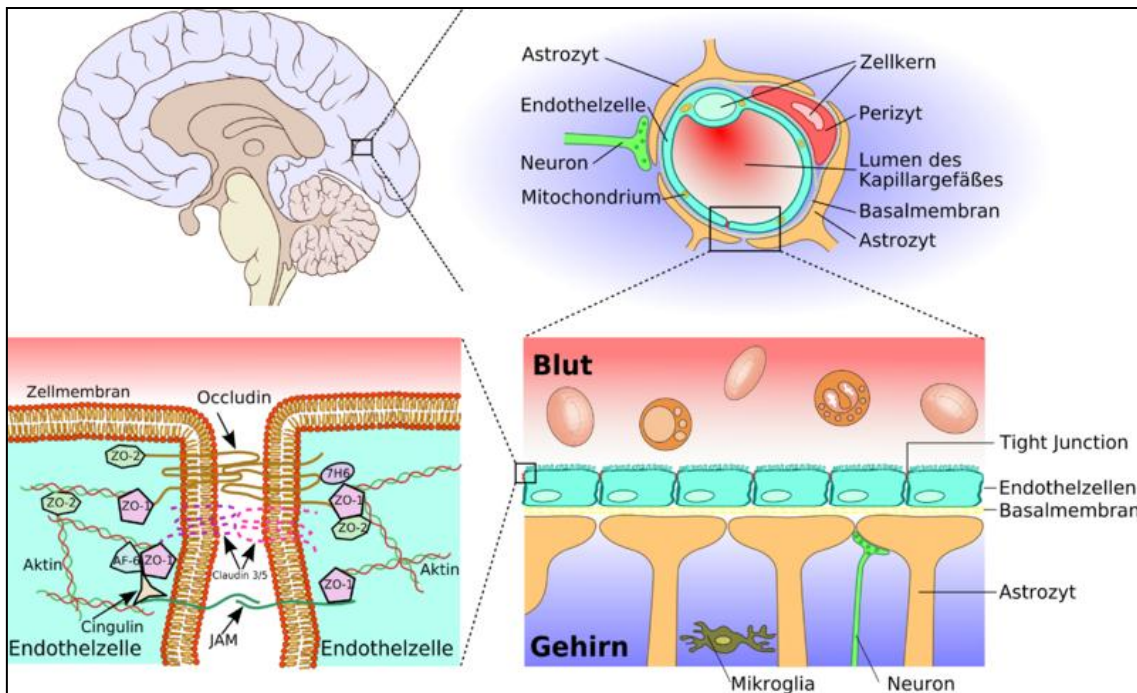


Figure 18 : La barrière hémato-encéphalique. Dans le sens des aiguilles d'une montre, agrandissements successifs : cerveau, capillaire, barrière, endothélium [97].

✓ Endothélium

Les capillaires sont tapissés, comme les vaisseaux périphériques, de cellules endothéliales. Dans le cerveau, celles-ci ont une structure particulièrement étanche. Le nombre des mitochondries est environ de 5 à 10 fois plus élevé que dans les capillaires périphériques, en raison de l'énergie nécessaire pour exercer un transport actif des nutriments nécessaires à travers les cellules [99]. Les cellules endothéliales sont liées ensemble par de solides liaisons, appelées jonctions serrées, qui rendent imperméable l'espace entre cellules. Plusieurs types de protéines membranaires les ceinturent afin d'assurer l'étanchéité [100].

✓ Membrane basale

La membrane basale est la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'endothélium cérébral. Elle a une structure trilamellaire épaisse de 40 à 50 nm, n'est visible qu'au microscope électronique. L'importance de la lame basale dans l'intégrité de la BHE a été longtemps sous-estimée alors qu'elle constitue une partie importante du complexe neurovasculaire [101].

✓ Les astrocytes

Les astrocytes seraient capables de réguler l'excitabilité neuronale [101], et seraient une source d'énergie pour le cerveau, via la dégradation du glycogène en lactate, lors d'un manque de glucose [102]. Ils interviendraient également dans la régulation du diamètre des vaisseaux cérébraux [103] et participeraient à la dégradation de la matrice via l'activation des MMP (matrix metalloprotéinases) [104]. De part leur forme et leur situation, étant à la fois proche des neurones et des cellules endothéliales, les astrocytes pourraient être un moyen de communication entre ces deux types cellulaires [105]. Ils joueraient également un rôle dans l'immunité et l'inflammation, puisqu'ils peuvent reconnaître le non-soi, promouvoir le recrutement leucocytaire, et réguler la neuro-inflammation [106]. Ils semblent en tout cas qu'ils permettent une régulation positive des propriétés de la BHE et notamment le renforcement des jonctions serrées [107].

✓ Les péricytes

On accorde aux péricytes un rôle proche des cellules astrocytaires. Ils apporteraient un soutien structurel aux cellules endothéliales cérébrales et pourraient réguler le flux sanguin des capillaires [102].

2.2. Physiologie de la barrière hémato-encéphalique

L'aire de la surface de la membrane endothéliale dirigée vers la lumière des microcapillaires cérébraux a été estimée à $100 \text{ cm}^2/\text{g}$ de tissu, alors que le volume occupé par les capillaires cérébraux est estimé à environ 1 % du volume tissulaire [97]. De ce fait, un cerveau humain, avec un poids moyen de 1200 g, se verrait doté d'une BHE de 12 m^2 occupant un volume de 1,2 ml. Cependant, en condition normale, la BHE assure au cerveau un environnement extracellulaire extrêmement contrôlé en limitant les mécanismes de transport des molécules au seul passage au travers de la membrane des cellules endothéliales. Le franchissement non contrôlé de la BHE par une molécule est dépendant de son coefficient de solubilité lipidique, de son poids moléculaire et de sa forme. Ainsi, les molécules lipophiles sont supposées diffuser librement [108]. Au contraire, les molécules de faible solubilité lipidique sont généralement exclues si elles excèdent un poids moléculaire de 5 kD. Enfin, les substances hydrophiles (ions, protéines, glucides) ne peuvent franchir la BHE par simple diffusion. Le cerveau a donc dû développer des systèmes de transport spécialisés pour assurer son approvisionnement en éléments nutritifs.

Le passage des molécules au travers de la BHE peut s'effectuer de 4 façons (Figure 19): par une diffusion passive ou facilitée, par un transport actif ou par endocytose. Bien que certains systèmes permettent le transport de molécules contre un gradient de concentration (Na^+/K^+ ATPase, transporteur des acides aminés de type A), ils sont préférentiellement situés sur la face abluminale des microcapillaires cérébraux [97]. Les systèmes de transport situés sur la face luminale semblent être la préférence des systèmes de transport facilité.

La BHE est imperméable à beaucoup de solutés, en particulier aux molécules polaires. Elle laisse au contraire diffuser rapidement l'eau. Les membranes cellulaires contiennent, outre leur couche bimoléculaire de phospholipides, des régions polaires (protéiques) au niveau desquelles les molécules d'eau peuvent passer plus facilement qu'au niveau de la phase lipidique membranaire [109].

D'énormes progrès ont été accomplis vers une compréhension globale de la morphologie et de la physiologie de la BHE sur le plan moléculaire. La BHE n'est plus considérée comme une entité rigide qui enferme le cerveau dans un environnement isolé. Elle est ouverte sur l'extérieure, mais cette ouverture est sélective [97].

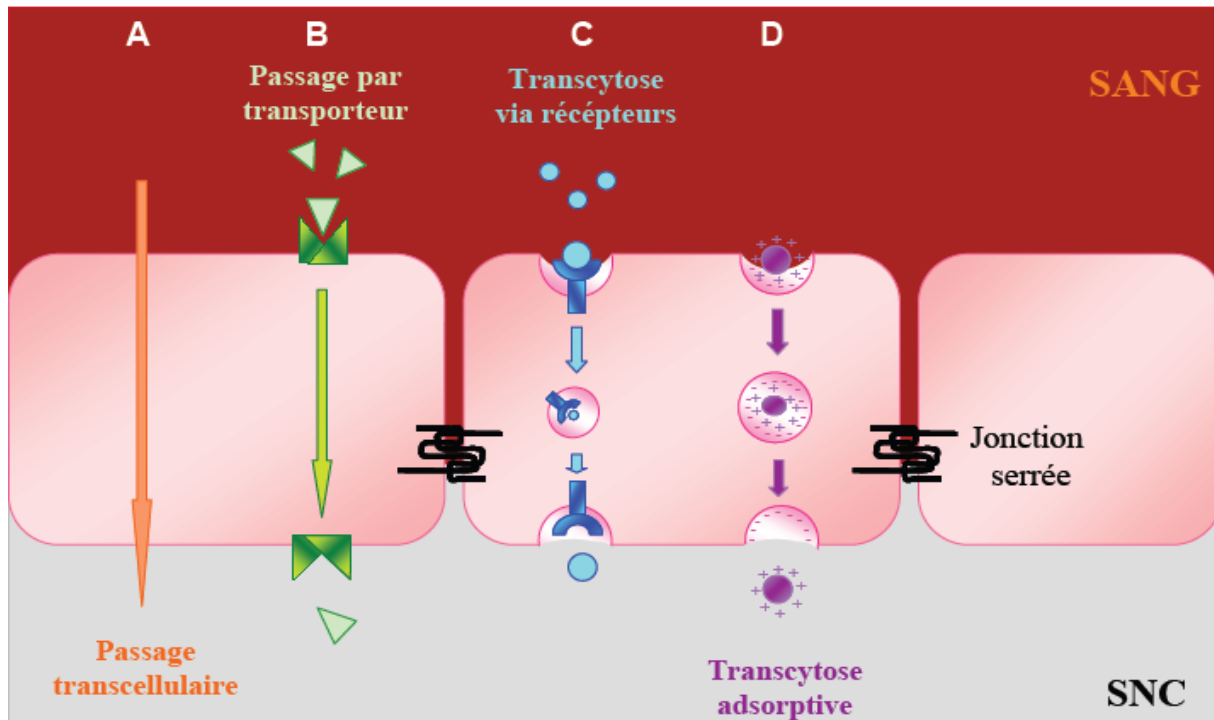


Figure 19 : Représentation schématique des différents modes de passage possible pour un substrat endogène qui traverse la BHE. **A**- les petits substrats liposolubles traversent par diffusion passive au travers la membrane; **B**- Les petites molécules endogènes comme les acides aminés, les nucléosides et le glucose, sont pris en charge par des protéines de transport pour traverser la BHE ; **C**- Des récepteurs lient des molécules endogènes plus larges, comme l'insuline et la transferrine, et leur font traverser la BHE par endocytose ; **D**- Les larges protéines plasmatiche endogènes comme l'albumine, traversent la BHE par endocytose adsorptive [109].

3. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ENVAHISSEMENT MENINGE PAR LES CELLULES LEUCEMIQUES

Le mécanisme par lequel certaines cellules leucémiques peuvent se localiser au niveau du SNC reste mal connu. Cependant, il pourrait être lié à la capacité de ces cellules à passer la barrière méningée et à leur résistance face aux mécanismes de défense de l'organisme [95].

La leucémie méningée survient en raison de la présence des cellules leucémiques dans le LCR provenant du tissu arachnoïdien [108,110-111]. Ces cellules proliférantes sont originaires de parois des veines superficielles et s'étendent à travers l'arachnoïde superficielle dans les vaisseaux sanguins entourant arachnoïde: artères, veines, artérioles et veinules entraînant une hypoperfusion cérébrale due au colmatage de ces vaisseaux par la masse leucémique [108,110,111-112]. Finalement, elles peuvent éclater les trabécules arachnoïdiennes et passer dans le LCR, ce qui entraîne une méningite leucémique. Avec une augmentation supplémentaire de la masse de cellules leucémiques, les cellules malignes sont capables de pénétrer dans le parenchyme cérébral conduisant à un dysfonctionnement cérébral supplémentaire. La vascularisation des nerfs crâniens peut être compressée et endommagée par l'infiltration leucémique de ces nerfs, entraînant une neuropathie clinique [108-113].

Les anomalies endocriniennes comme le syndrome de Cushing et le diabète insipide peuvent résulter de l'invasion maligne de la glande de l'hypothalamus et l'hypophyse. La leucémie méningée peut s'étendre aux racines nerveuses dorsales, produisant des symptômes tabétiques, ou à la queue de cheval, provoquant une paraparésie [108-112].

4. SIGNES CLINIQUES DE L'ENVAHISSEMENT LEUCEMIQUE DU SNC.

La plupart des atteintes initiales du SNC dans une LAL est cliniquement silencieuse. Si les signes et les symptômes apparaissent, ils sont souvent liés à la pression intracrânienne. Les symptômes les plus communs de la leucémie méningée sont des maux de tête, des nausées, des vomissements, parfois associée à une léthargie et une irritabilité, une somnolence, un coma, des convulsions, et une raideur de la nuque. L'infiltration méningée diffuse altère la circulation du LCR et peut entraîner une hydrocéphalie obstructive ou de communication. Les dépôts leucémiques peuvent compresser les nerfs crâniens ou les racines du nerf spinal. Les paralysies des deuxièmes, troisièmes, sixièmes, septièmes et huitièmes nerfs crâniens peuvent exister avec ou sans présence des blastes dans le LCR [114,115]. Une névralgie du trijumeau secondaire à une infiltration des nerfs crâniens peut s'observer [28-116].

La déficience visuelle est due à l'infiltration du nerf optique unilatérale ou bilatérale, ainsi que l'implication oculaire directe par infiltration de l'orbite, de la rétine, l'iris, la cornée, la conjonctive [28-116]. Les troubles visuels, la cécité, une myélopathie, et un syndrome hypothalamique peuvent aussi se produire. La douleur radiculaire peut être un symptôme gênant [115].

Les dépôts leucémiques peuvent toucher n'importe quelle partie du SNC. Les symptômes et les signes sont donc nombreux et variés, et ils dépendent de l'étendue de l'infiltration et de la zone de localisation. [114]

5. LAL DE L'ADULTE AVEC ENVAHISSEMENT DU SNC AU DIAGNOSTIC

L'envahissement du SNC se voit dans moins de 10 % des LAL de l'adulte nouvellement diagnostiquées [41-85-86-95]. Toutefois, sans prophylaxie du SNC, environ un tiers des patients ont un taux de survie sans maladie du SNC à 5 ans de 42% [108-117]. Des survies longues peuvent être observées, l'utilisation de traitements innovants et de techniques originales de délivrance de la chimiothérapie s'est révélée nécessaire [108].

5.1. Incidence et facteurs pronostiques

La fréquence de l'envahissement du SNC est, certainement sous-estimée. Un envahissement du SNC a été retrouvé à l'autopsie chez des patients présentant apparemment au diagnostic uniquement une localisation médullaire [95]. Plusieurs éléments ont été associés à l'envahissement du SNC. Parmi ceux-ci, l'âge est un facteur important avec une fréquence accrue chez les adultes les plus âgés [95]. Sur le plan immunologique, 12 à 42% des patients présentant une LAL B ont un risque élevé de localisations neurologiques. Dans ce sous-type, l'envahissement du SNC augmente aussi avec l'âge [108-118,119]. De même, les patients avec une LAL de la lignée T ont aussi un risque élevé d'envahissement du SNC [41, 95,120]. Bien que plus discutable, il a aussi été rapporté une augmentation d'incidence dans les leucémies à chromosome Philadelphie [95]. Sur le plan clinicobiologique, un taux élevé de lactico-déshydrogénase (LDH) (≥ 600 UI/l), une augmentation des globules blancs (≥ 50 G/l) et un index élevé de la prolifération leucémique ont été décrits comme des facteurs de risques pour l'envahissement du SNC [41, 95].

Les patients avec un envahissement du SNC présentent aussi plus fréquemment des adénopathies périphériques, une masse médiastinale [41,95,120] ou d'autres localisations extramédullaires [95-120]. Les taux sériques de b2-microglobuline ont aussi été associés à une augmentation du risque d'envahissement du SNC [95].

L'intégration de ces différentes variables dans une analyse statistique multivariée a permis au groupe de Houston (M.D. Anderson Cancer Center) de proposer un score concernant le risque de développement d'un envahissement du SNC chez l'adulte [121].

Un âge inférieur à 30 ans est un facteur favorable pour l'obtention d'une RC après une cure d'induction et/ou de rattrapage chez les patients avec un envahissement neuroméningé initial. Le sexe masculin apparaît également comme un facteur pronostique favorable en termes de RC dans les LAL de la lignée T [95-120]. Un âge inférieur à 30 ans, l'absence de chromosome Philadelphie, l'obtention d'une rémission après une seule cure de chimiothérapie d'induction et le recours à une greffe en traitement de consolidation sont aussi considérés comme des facteurs favorables pour la durée de survie sans maladie et la durée de survie globale dans cette population [95-120].

L'expression de CD56 et CD7 sur les cellules leucémiques a été suggéré afin d'avoir des implications pronostiques à l'égard du SNC. Une étude a montré que la présence de CD7+ et CD56+ au moment du diagnostic est associée à une diminution des chances de RC. Ravandi et al ont observé que l'expression de CD56, bien que rarement trouvé, a été associée à une incidence plus élevée de la maladie du SNC au moment du diagnostic chez les patients adultes atteints de LAL [108,122].

5.2. Diagnostic d'envahissement du SNC par les blastes

L'envahissement du SNC se définit par la présence de cellules leucémiques dans le liquide céphalorachidien et/ou la présence de cellules mononuclées supérieures ou égales à $5 \times 10^6/l$ associées à des cellules blastiques sur un échantillon de LCR centrifugé et marqué, ou par la présence de paralysies de nerfs crâniens ou d'une autre atteinte neurologique significative. L'atteinte d'un nerf crânien n'est pas forcément associée à la présence de cellules leucémiques dans le LCR [95].

Le diagnostic nécessite une ponction lombaire (PL). S'il ya une contre-indication absolue pour la PL, il est considéré comme suffisant de trouver des symptômes neurologiques graves accompagnant la LAL systémique. Un diagnostic précis de la leucémie du SNC est essentiel. Bien que plusieurs méthodes de détection soient disponibles, la méthode standard est l'examen cytologique des préparations de LCR par cytopspin [123-124].

✓ Ponction lombaire

La ponction lombaire (rachicentèse) est un examen médical consistant à recueillir le LCR, dans la cavité subarachnoïdienne sous anesthésie locale, au moyen d'une fine aiguille. C'est un examen d'un grand apport diagnostique, mais qui n'est pas sans effets secondaires ni complications potentielles, et dont l'indication doit toujours être soigneusement posée. Chez l'adulte, elle a généralement lieu entre la troisième et la quatrième ou entre la quatrième et la cinquième vertèbre lombaire (Figure 20) [125].

La ponction lombaire ne peut être réalisée que par un médecin et se fait dans des conditions d'asepsie strictes. Le patient sera, si possible, à jeun trois heures avant la ponction. De plus, une anesthésie locale peut être réalisée pour diminuer la douleur. Le patient est installé assis ou allongé sur le côté, le dos le plus rond possible afin de bien dégager le massif rachidien (Figure 21) [125].

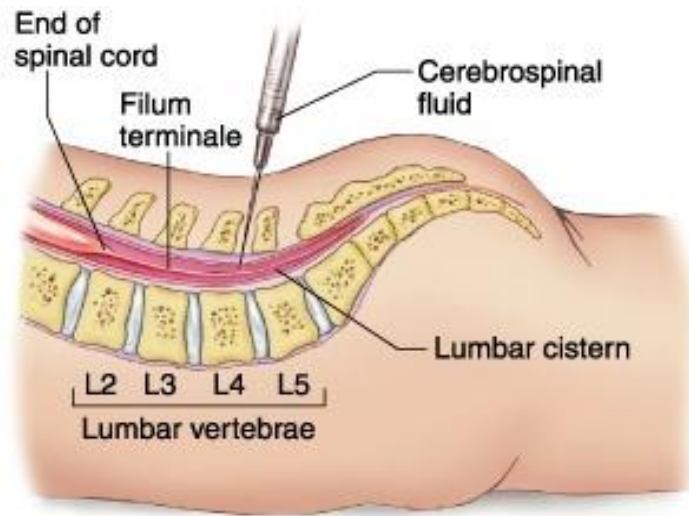


Figure 20 : les sites de ponction lombaire [126].

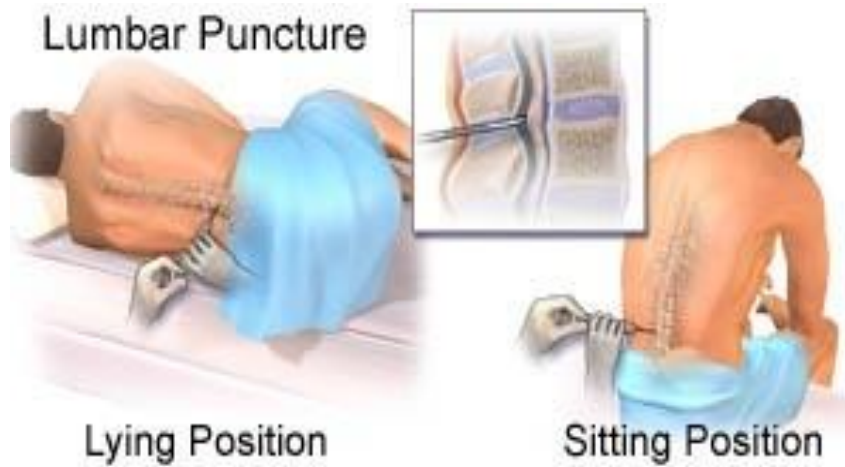


Figure 21 : Les modes d'installation du patient pour la réalisation d'une PL [127].

La PL est contre indiquée en cas de [128,129] :

- hypertension intra-crânienne qui pourra être dépistée par un examen du fond d'œil.
- Les infections cutanées au niveau de la région lombaire
- Troubles de la coagulation : thrombopénie.
- Déviations de la colonne vertébrale, rendant l'accès difficile.

✓ **Etude cytologique du LCR**

L'étude cytologique du LCR comporte [130] :

- Une numération cellulaire effectuée dans une cellule de Nageotte ou une cellule de malassez.
- Une formule leucocytaire établie sur frottis coloré au MGG après cyto centrifugation sur Cytospin.

Protocole de cyto centrifugation sur Cytospin :

La technique de cyto spin utilise une centrifugation à grande vitesse pour concentrer les cellules sur une lame sous forme d'une monocouche uniforme de 6 mm de diamètre afin de permettre leur analyse au microscope. La distribution en monocouche améliore l'aspect morphologique des cellules présentes dans le LCR [131].

Après obtention du LCR par PL, un échantillon de 10 ml est centrifugé à 2000 tr/min pendant 10 minutes dans une centrifugeuse classique, le surnageant est éliminé en laissant environ 0,5 ml de suspension cellulaire. On Mélange au vortex ou en agitant le tube le culot cellulaire et le liquide résiduel. On prélève le volume approprié de l'échantillon pour l'analyser sur une cyto centrifugeuse à cyto spin [132]. Les cellules à analyser sont déposées dans une chambre à échantillon (Figure 22). Au cours de la centrifugation, les cellules en suspension viennent se déposer sur une lame porte-objet et l'excès de fluide est absorbé par une carte filtre [133]. Enfin on récupère les lames pour les colorer au MGG et les observer au microscope.

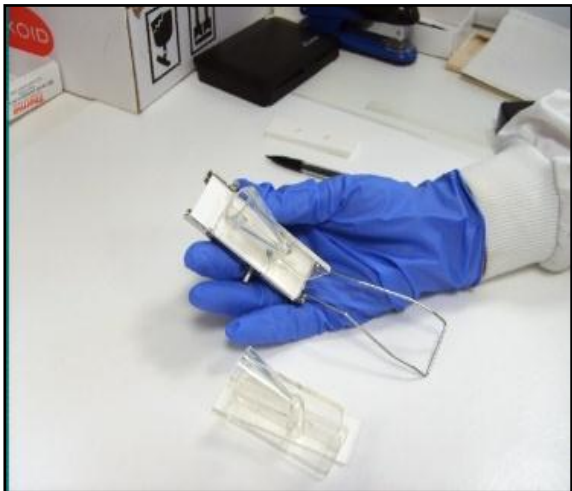
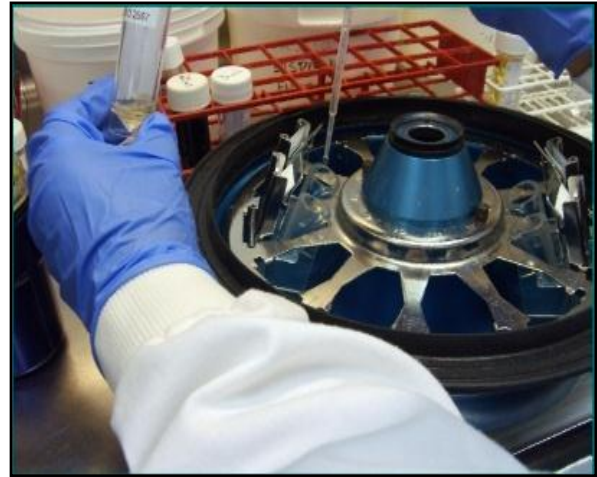


Figure 22: Traitement du LCR sur cytocentrifugeuse cytospin [134].

✓ Cytologie automatisée du LCR

L'étude cytologique du LCR a été traditionnellement réalisée par des méthodes manuelles utilisant des hématimètres. Ces dernières années les capacités de plusieurs automates d'hématologie ont été étendues afin d'inclure le comptage automatique des cellules du LCR [135]. Les cytométries en flux automatisées ont été entravées par le faible nombre de cellules du LCR, mais elles ont été adaptées et testées et elles sont considérées aujourd'hui comme analyseurs fiables, précis et adaptés à l'évaluation automatisée des cellules du LCR [136]. Ces automates permettent d'effectuer une numération des GR et des GB et de réaliser une formule leucocytaire comprenant la numération absolue et proportionnelle des neutrophiles, lymphocytes, monocytes et éosinophiles en particulier pour les LCR avec un nombre élevé de cellules [136,137].

L'inexactitude des méthodes automatisées pour la numération des cellules extrêmement faibles a été un obstacle à leur mise en œuvre généralisée pour tous les échantillons, en particulier les échantillons du LCR avec un nombre extrêmement faible de cellules souvent < 50 cellules/ μl . L'imprécision du nombre de cellules faibles et l'absence de détection des cellules pathologiques font encore de l'évaluation microscopique de chaque échantillon de LCR une méthode indispensable pour éviter les mauvais diagnostics [135,136].

✓ Résultats du diagnostic

L'état du SNC au moment du diagnostic a une valeur pronostique [138]. Les échantillons du LCR diagnostiqués après une PL non traumatique peuvent classer les patients en trois catégories selon leur statut du SNC [138,139]:

- **SNC 1:** a été définie par la présence de moins de 5 leucocytes / μl de LCR et l'absence de cellules blastiques leucémiques après cytocentrifugation [138, 140,141].
- **SNC 2:** a été définie par la présence de moins de 5 leucocytes / μl de LCR avec des blastes leucémiques détectés après cytocentrifugation sur cytopspin [138, 140,141].
- **SNC 3:** a été définie par la présence d'un nombre de leucocytes ≥ 5 / μl de LCR avec la présence de blastes leucémiques détectés après cytocentrifugation (Figure 23) [138, 140,141], ou si des signes cliniques de maladie du SNC étaient présents, tels qu'une paralysie du nerf crânien, un syndrome hypothalamique, une compression de la MO, ou un coma [141].

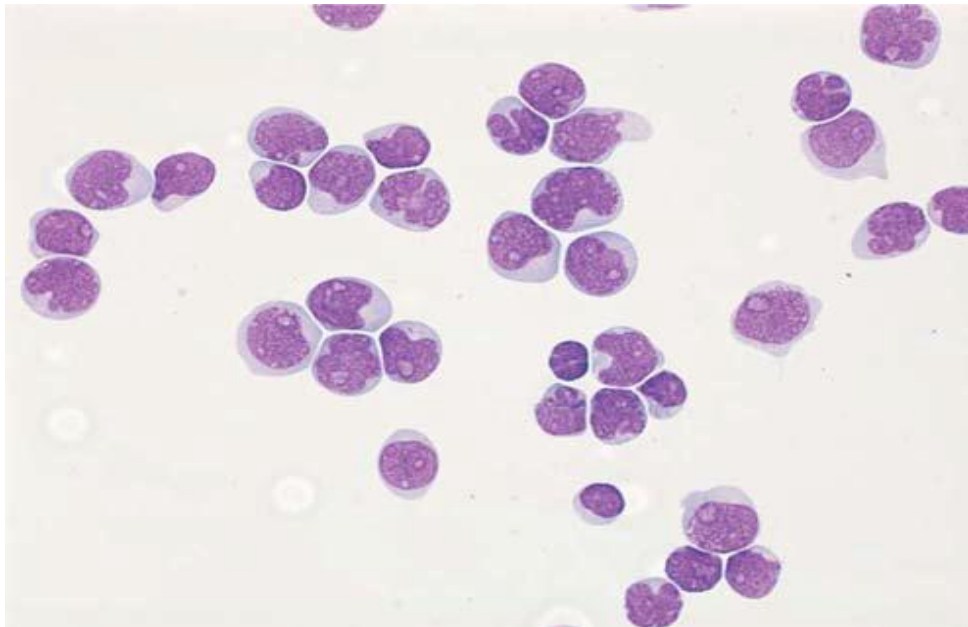


Figure 23 : LAL avec envahissement du LCR. Le fluide est hypercellulaire et contient de nombreux blastes leucémiques. Cet aspect indique l'état SNC3 (Wright-Giemsa; grossissement $\times 60$, huile d'immersion) [142].

Une PL traumatique a été définie comme une présence de plus de 10 globules rouges/ μ l de LCR [141]. Une PL traumatique avec absence de blastes leucémiques après cyto centrifugation incluent le patient dans le groupe SNC-1. Le statut du SNC chez les patients dont deux PL contenant des blastes leucémiques a été classé comme PL traumatique + +. [141]. Un rapport récent de Gajjar et al fournit des preuves sur l'impact négatif d'une PL traumatique au moment du diagnostic sur les résultats du traitement des patients atteints de LAL [111,143].

✓ **Autres moyens de diagnostic**

L'examen cytologique du LCR est l'outil le plus important pour le diagnostic de la localisation méningée des tumeurs malignes lymphoïdes. Cependant, le début d'une atteinte méningée peut être difficile à détecter et les études cytologiques du LCR peuvent conduire à des résultats faussement négatifs chez 40% des patients après la première PL [121, 143,144].

Les patients atteints de leucémie développent souvent une lymphocytose du LCR. La recherche de la désoxynucléotidyl transférase terminale (TdT) est utile pour distinguer entre les lymphoblastes leucémiques et les lymphocytes normaux [112, 143, 145,146-147].

Plusieurs marqueurs de la maladie du SNC ont été étudiés pour remplacer ou compléter les résultats de la cytologie. La teneur en ADN dans les cellules du LCR peut être anormale et elle a une haute spécificité (95%) mais une faible sensibilité (69%) [121,143]. Le taux sérique élevé des β 2-microglobulines chez les patients atteints de LAL est associé à des taux faibles de RC, une survie plus courte, et une incidence plus élevée de la leucémie du SNC [121,143]. L'élévation des β 2-microglobulines dans le LCR a été corrélée avec l'envahissement du SNC. Ces données suggèrent que la détermination simultanée des β 2-microglobulines dans le sérum et le LCR peut être utile pour le diagnostic précoce de l'atteinte du SNC et pour la surveillance de l'évolution de la maladie [95,143]. Le CD27 soluble (sCD27), un membre de la famille des récepteurs du TNF spécifique des lymphocytes, a aussi montré un certain intérêt dans les pathologies lymphoïdes avec une élévation dans le LCR en cas d'envahissement méningé [95, 121,143-148].

Les techniques moléculaires ont également été étudiées comme un moyen de détecter les maladies du SNC [29]. Des réarrangements du récepteur delta des cellules T, identiques à ceux observés dans la MO, ont aussi pu être détectés dans le LCR en cas d'envahissement méningé [95-121-143].

Contrairement à la cytologie, les techniques d'imagerie, en particulier l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont été signalées comme étant hautement sensibles pour la présence d'une pathologie méningée [143-145,146], et elles ont été également utilisées comme aide au diagnostic de la leucémie du SNC, mais des résultats faussement négatifs ont été rapportés chez 30% des patients [121,143, 149].

Des progrès plus récents en matière de détection ont été portés sur la cytométrie de flux et de la PCR pour améliorer la sensibilité. Hegde et al ont démontré que la cytométrie en flux multicolore, utilisant des anticorps multiples pour les chaînes légères des lymphocytes B et les antigènes des lymphocytes T, est capable de détecter les cellules néoplasiques qui constituent moins de 0,2% des lymphocytes totaux du LCR [145-146-150]. Parce que l'examen du LCR cytomorphologique fournit une grande valeur diagnostique, il devrait encore être effectué en conjonction avec la cytométrie de flux [145]. Le développement de la PCR comme technique de diagnostic basée sur la détection des réarrangements clonaux des immunoglobulines ou des gènes du récepteur des cellules T est important pour la détection d'un envahissement du SNC [145,146,151].

5.3. Prise en charge thérapeutique des LAL avec envahissement du SNC

Le traitement des patients qui développent une leucémie du SNC n'a malheureusement pas été standardisé. Les patients, qui présentent au moment du diagnostic une atteinte du SNC, sont traités par une chimiothérapie intrathécale plus intensive que celle utilisée pour la prophylaxie [143]. Les agents de chimiothérapie peuvent être utilisés par voies intrathécale, orale et/ou intraveineuse. Ils sont généralement associés à une radiothérapie de l'encéphale [95].

5.3.1. Efficacité de la chimiothérapie au niveau du SNC

Un des éléments clés pour l'efficacité des traitements ciblant le SNC est le passage de la barrière méningée. Il reste encore de nombreuses zones d'ombres concernant le mécanisme de pénétration de la chimiothérapie à l'intérieur du SNC [95]. La barrière méningée limite classiquement la délivrance de la plupart des agents utilisés en chimiothérapie. Le passage des produits de chimiothérapie à travers la barrière méningée dépend de leur liaison à des protéines plasmatiques, mais aussi de leur poids moléculaire et des mécanismes actifs de transport [95]. La glycoprotéine P joue un rôle important dans le rejet des produits de chimiothérapie en dehors du SNC [95-152]. Les concentrations dans le SNC varient en fonction du mode d'administration des drogues. La voie méningée peut permettre de contourner la barrière méningée et d'accéder ainsi directement aux espaces périventriculaires et neuroméningés. D'excellents résultats ont été obtenus avec la chimiothérapie intrathécale administrée par voie intralombaire. Cependant, les meilleurs résultats ont été obtenus avec des injections intraventriculaires. Le passage de la chimiothérapie dans le LCR après une administration par voie intraveineuse est dose-dépendant. L'utilisation récente de molécules incluses dans des liposomes permet la libération prolongée de l'agent thérapeutique [95].

Les cellules malignes présentes dans le LCR et les méninges prolifèrent très lentement. L'éradication d'une atteinte neuroméningée nécessite donc des expositions prolongées aux agents antinéoplasiques en utilisant des concentrations suffisantes. La neurotoxicité liée à ces expositions prolongées peut cependant limiter leur utilisation. Les concentrations dans le LCR

sont généralement plus élevées après injection directe par la voie intrathécale que ne le sont les taux plasmatiques obtenus après une administration systémique à doses plus élevées. L'élimination des drogues est beaucoup plus lente dans le LCR que dans le compartiment systémique [95].

5.3.2. Traitement intrathécal

L'utilisation de corticoïdes, tels que l'hydrocortisone ou l'acétate de méthylprednisolone par voie intrathécale, a été initiée dans les années 1960 pour le traitement des sciatiques et des arachnoïdites. Leur utilisation a, par la suite, été étendue au traitement des affections malignes avec envahissement du SNC [95].

Le méthotrexate est considéré comme le meilleur agent utilisable par la voie intrathécale. Il permet une exposition plus prolongée et pénètre plus profondément à l'intérieur du SNC. Il peut être donné à la dose de 12,5 mg chez l'adulte et peut être utilisé seul ou en association avec de la cytarabine et/ou de l'hydrocortisone [95].

Dans une première étude, les enquêteurs du Groupe d'oncologie pédiatrique ont montré que la trithérapie intrathécale avec le méthotrexate, l'hydrocortisone, et la cytarabine pourrait donner des résultats comparables à ceux obtenus avec une irradiation crânienne, et que la thérapie intrathécale pourrait être réduite de 3 ans à 1 an chez les patients atteints de leucémie [153]. L'association de ces trois agents s'est montrée plus efficace que seulement l'utilisation de deux d'entre eux [95].

La cytarabine est utilisée à la dose de 30 mg/m² en intrathécale, ce qui permet d'obtenir les concentrations de l'ordre d'1 mM [95]. La cytarabine peut aussi être utilisée seule ou en association. Une de ses indications est l'augmentation des protéines du LCR après plusieurs injections de méthotrexate dans un contexte d'envahissement du SNC. Récemment, la cytarabine a été administrée par voie intrathécale sous une forme à action retardée présente dans des vésicules liposomales [95-154]. Cette présentation change la pharmacocinétique de la cytarabine et sa libération dans le LCR avec des concentrations efficaces maintenues sur une période de 14 jours [95]. L'administration de la cytarabine liposomale peut être proposée toutes les deux à quatre semaines avec une efficacité supérieure à celle du méthotrexate

administré toutes les deux semaines [154]. Elle a pour principal avantage une diminution du nombre des injections intrathécales [95].

5.3.3. Traitement par voie orale

Parmi les agents couramment utilisés dans le traitement des LAL, les corticoïdes représentent un des éléments les plus importants du traitement initial. Ils agissent en induisant l'apoptose et fonctionnent à la fois sur les cellules en cycle et les cellules ne se divisant pas. La prednisone administrée par voie orale peut passer la barrière méningée. Des concentrations intrathécales équivalentes aux concentrations plasmatiques peuvent être obtenues en six heures. La dexaméthasone peut également être utile dans le traitement des envahissements du SNC [46]. Sa demi-vie dans le LCR est plus longue que celle de la prednisolone [95].

5.3.4. Traitement par voie intraveineuse

Peu de produits de chimiothérapie sont capables de passer la barrière méningée après une administration par voie intraveineuse. Bien qu'aucune supériorité n'ait pu être établie en termes de RC et de suivi en faveur de l'idarubicine par rapport à l'utilisation de la daunorubicine [95], il semble que celle-ci puisse contourner la résistance liée à l'action de la glycoprotéine P et que l'un de ses produits de dégradation puisse atteindre des concentrations mesurables dans le SNC. L'utilisation de fortes doses de chimiothérapie par voie intraveineuse a été introduite dans les schémas thérapeutiques dans le but de contourner la résistance aux drogues et d'obtenir des taux thérapeutiques efficaces dans le LCR [95,155]. Les fortes doses de cytarabine ont permis d'augmenter les taux de RC dans les LAL avec envahissement du SNC et de prévenir les rechutes neuroméningées [156]. Les LAL de la lignée T sont particulièrement sensibles à l'action de la cytarabine. Le méthotrexate est aussi utilisé à fortes doses. À la dose de 6 g/m², des taux cytotoxiques ont été démontrés dans le LCR [95].

5.3.5. Traitement par radiothérapie

L'irradiation crânienne a joué un rôle central dans la réussite du traitement de la leucémie du SNC depuis les années 1960. Une irradiation encéphalique de 24 Grays (Gy) est généralement proposée en traitement prophylactique, associée aux injections intrathécales de méthotrexate [95,157]. En cas d'envahissement du SNC, l'irradiation combinée de l'encéphale et du rachis cervical est préférée avec des doses allant de 24 à 30 Gy pour l'encéphale et 15 à 24 Gy pour le rachis [95]. Ainsi, l'irradiation crânienne, a été réduite par la suite à 18 Gy, après les résultats d'une étude comparative menée par Children Cancer Group, et combinée à cinq ou six injections de MTX en IT, données au début du traitement avec une dose calculée selon l'âge, cette stratégie est devenu la norme pour le traitement dirigé directement sur le SNC dans de nombreux protocoles développés au cours des 15-20 années suivantes [157].

5.4. Résultats des traitements

Le traitement des LAL avec un envahissement du SNC n'est pas standardisé. Généralement les patients reçoivent une chimiothérapie intrathécale plus intensive que celle prévue lors du traitement prophylactique. Cette chimiothérapie intrathécale s'accompagne généralement d'une irradiation encéphalique et de l'administration de fortes doses de chimiothérapie systémique incluant dexaméthasone, méthotrexate et cytarabine [85,95]. Les proportions de RC observées dans les LAL de l'adulte avec un envahissement du SNC ne diffèrent pas de celles observées en l'absence d'atteinte neurologique [41, 120]. Cela peut s'expliquer par l'efficacité des traitements antileucémiques en première ligne thérapeutique avec des taux de RC supérieurs à 80%. Cela n'a cependant pas été confirmé par toutes les études [158]. L'absence de différence entre les patients avec un envahissement du SNC et ceux sans envahissement a aussi été retrouvée en termes de durée de survie sans maladie et de survie globale par la plupart des études [41,84,85,95], bien que, dans l'essai thérapeutique commun aux groupes UK MRC (United Kingdom Medical Research Council) et ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), la survie à cinq ans soit significativement plus basse en cas d'envahissement du SNC, avec seulement 30% de survies longues [41].

Dans les LAL B matures, l'envahissement du SNC n'apparaît pas comme un facteur de pronostic défavorable sur la durée de survie sans maladie [95,118, 119].

Les patients présentant un envahissement méningé ou une masse intracérébrale ont un pronostic habituellement plus péjoratif que ceux présentant seulement une atteinte neurologique à type de paralysie d'un nerf crânien [95].

La place des greffes de CSH dans le traitement des atteintes neuroméningées est encore discutée. L'utilisation de stratégies thérapeutiques adaptées au risque dans lesquelles les LAL avec envahissement du SNC sont considérées comme des LAL de haut risque a conduit, après l'obtention de la RC, à une intensification thérapeutique systématique sous forme d'une allogreffe ou d'une autogreffe en fonction de la présence ou non d'un donneur HLA compatible, avec des résultats particulièrement encourageants dans cette indication [41, 84,120]. Le bénéfice de l'autogreffe reste cependant très controversé. Dans l'étude conjointe des groupes UK MRC et ECOG, six patients présentant initialement une atteinte du SNC ont été autogreffés après l'obtention de la RC. Un seul restait en vie en première RC à 35 mois, les autres étaient décédés soit après rechute, soit de toxicité liée au traitement [41,95].

6. LAL de l'adulte avec envahissement du SNC en première rechute

Peu d'observations ont été rapportées à ce jour sur les atteintes du SNC en première rechute. Le pronostic après une rechute est généralement très péjoratif [95].

Jusqu'au l'instauration d'une prophylaxie de routine du SNC, la rechute neuroméningée a été l'un des principaux obstacles à la guérison des enfants atteints de LAL. La prophylaxie efficace intégrée dans les traitements modernes de LAL de l'enfant a diminué significativement l'incidence de cette complication [159]. Les très mauvais résultats chez les enfants ayant des récurrences au niveau du SNC se sont récemment améliorés avec les régimes de traitement intensif [159, 160]. Une prophylaxie efficace chez les patients adultes présentant une LAL a diminué l'incidence des récurrences au niveau du SNC à des taux similaires aux taux d'incidence observés chez les enfants atteints de LAL [159-161].

6.1. Incidence et facteurs de risque

Malgré l'utilisation d'une prophylaxie neuroméningée lors de la première ligne thérapeutique, des rechutes isolées au niveau du SNC ont été observées initialement dans 0 à 11% des cas suivant les séries, auxquelles il faut ajouter, dans 1 à 4% des cas, des atteintes du SNC accompagnées d'atteintes médullaires [86, 95,162]. Dans une étude récente du M.D. Anderson Cancer Center, les rechutes neuroméningées représentaient 7% des cas [159]. Dans une autre étude récente, provenant du groupe LALA, 15% des patients présentaient une telle atteinte [120]. Cependant, la fréquence des atteintes du SNC en première rechute est très certainement sous-estimée du fait de la déclaration non systématique des cas à ce moment de la maladie. Une prophylaxie efficace au niveau du SNC a certainement diminué l'incidence des récurrences chez l'adulte. Sans prophylaxie, les rechutes au niveau du SNC survenaient dans 30 à 50% des cas [95, 161]. Trois circonstances peuvent être observées : les rechutes neuroméningées combinées à des rechutes médullaires (61% des cas), les rechutes neuroméningées combinées à d'autres atteintes extramédullaires (16% des cas) et les atteintes neuroméningées isolées (23% des cas) [120]. Cependant, l'atteinte médullaire est présente chez la plupart des patients même si celle-ci n'est pas détectable par les examens médullaires

morphologiques utilisés en routine [95]. Seulement 10% des patients avec une atteinte du SNC en première rechute présentaient déjà une atteinte du SNC au diagnostic [120].

Un certain nombre de facteurs de risque ont été associés aux atteintes du SNC en première rechute : une élévation de l'acide urique, du fibrinogène, de la bilirubine, de la créatinine ou du taux des phosphatases alcalines [95].

6.2. *Traitement*

Le traitement des patients atteints de LAL et qui développent une leucémie du SNC n'a malheureusement pas été standardisé [143], et les informations disponibles sont rares, en particulier pour les patients adultes [163-164]. Plusieurs facteurs rendent l'identification du meilleur traitement difficile. Tout d'abord, après un traitement de première ligne adéquat avec une thérapie dirigée directement sur le SNC, l'incidence globale des rechutes isolées du SNC est faible (entre <5% et <10%) comme rapporté dans les résultats d'une enquête récente obtenus à partir de 12 grandes groupes d'étude dans le monde entier [164].

L'association d'une polychimiothérapie systémique (cytarabine et/ou méthotrexate) à fortes doses [95-163] et d'une chimiothérapie intrathécale prolongée (simple ou triple) est recommandée en ré-induction [95], suivie d'une dose ajustée d'irradiation crânienne ou craniospinale (en conformité avec la radiothérapie donnée précédemment) et d'un traitement d'entretien est considérée comme la thérapie la plus efficace pour les patients en rechute du SNC [163]. La chimiothérapie intrathécale doit être poursuivie jusqu'à ce que deux analyses consécutives du LCR ne montrent aucune preuve de blastes. La thérapie intrathécale peut être reprise, un régime suggère de l'utiliser deux fois par semaine jusqu'à l'obtention d'une RC, puis chaque semaine pour un total de 12 administrations.

Le rôle de l'irradiation crânienne en cas de rechute du SNC chez les adultes n'est pas clair, mais il est basé sur des données tirées des études sur la LAL des enfants [121]. La thérapie utilisée pour l'obtention d'une nouvelle rémission chez les patients présentant une LAL avec rechute isolée du SNC est largement influencée par l'utilisation de l'irradiation encéphalique lors de la première ligne thérapeutique [95-164-165]. Heureusement, la plupart des patients inclus dans le groupe standard ou à risque intermédiaire ne reçoivent pas d'irradiation lors de

la thérapie de première ligne et sont donc éligibles pour la radiothérapie crânienne ou craniospinale en cas de rechute au niveau du SNC [164, 166,167].

Pour éviter une myélosuppression prolongée et les effets tardifs de l'irradiation spinale, une approche différente a été établie, d'abord induire une rémission du LCR avec une chimiothérapie intrathécale triple, suivie d'une irradiation de la voûte crânienne et les trois premières vertèbres à des doses de 18 Gy [164-165] ou 24 Gy [164].

6.3. Résultats du traitement

En cas de rechute, le pronostic dépend de la durée de la première rémission. Chez l'adulte, le pourcentage de patients obtenant une seconde RC est similaire à celui observé chez les patients en première rechute, mais sans atteinte du SNC. [95-168]

Les patients traités intensivement pour une rechute neuroméningée présentent un risque non négligeable de complication neurotoxique telle qu'une leucoencéphalopathie [95]. Dans l'étude du groupe LALA, le taux de seconde RC était de 25% [95,120]. Malgré un taux de RC plus faible que ceux donnés par d'autres groupes [95,159], les taux de survie à long terme étaient similaires. La durée de seconde rémission est cependant généralement courte avec une médiane de survie globale autour de six mois et des taux de survie à trois ans de 11% pour les LAL de la lignée T et de 5% pour les LAL de la lignée B sans chromosome Philadelphie [95]. Les résultats des LAL à chromosome Philadelphie avec un envahissement du SNC en première rechute sont particulièrement péjoratifs. La seule thérapeutique acceptable repose donc sur l'allogreffe de CSH qu'il s'agisse d'une greffe géno-identique, phéno identique ou d'une greffe à partir de sang de cordon. Le but du traitement de ré-induction est d'obtenir une seconde RC suffisamment longue pour préparer la greffe et réaliser celle-ci dans les meilleures conditions possibles. Les taux de survie à cinq ans étaient de l'ordre de 20% pour les greffes géno-identiques et allaient de 16 à 31% pour les greffes phéno-identiques [95,169]. Des allogreffes ont été réalisées dès la rechute en cas d'infiltration leucémique médullaire nulle ou minime afin d'éviter les complications toxiques potentielles de la chimiothérapie et de diminuer la mortalité postgreffe [95,170]. Les patients ayant eu une longue durée de première RC obtiennent de meilleurs résultats [95,160].

7. TOXICITE POTENTIELLE DES TRAITEMENTS

Alors que la barrière méningée protège le SNC contre d'éventuels effets toxiques liés aux traitements, les traitements à visée neurologique peuvent avoir un effet neurotoxique par des mécanismes directs ou indirects (Tableau VI) [95].

Tableau VI : Toxicités neurologiques des traitements utilisés dans les atteintes du SNC [95].

Type de traitement	Toxicité neurologique
Toxicité liée à la chimiothérapie	
Méthotrexate (IT)	Méningite aseptique, encéphalopathie aiguë ou subaiguë, myélopathie transverse
Méthotrexate (i.v.)	Encéphalopathie, leucoencéphalopathie
Cytarabine (i.v.)	Ataxie cérébelleuse, encéphalopathie
Cytarabine (IT)	Méningite aseptique, encéphalopathie, crises comitiales, myélopathie transverse
Corticoïdes (p.o. ou i.v.)	Effets secondaires d'ordre psychiatrique
Corticoïdes (IT)	Méningite aseptique, arachnoïdite, myélopathie avec syndrome de la queue- de-cheval, crises comitiales généralisées
Toxicité liée à la radiothérapie	
	Troubles de la mémoire et de la concentration, encéphalopathie, atteinte du rhombencéphale, nécroses, tumeurs secondaires

TROISIEME PARTIE :

*Cas particuliers de LAL présentant au diagnostic
des blastes dans le LCR et pas dans le Sang
Périphérique.*

1. INTRODUCTION

Les patients atteints de LA présentent souvent des symptômes non spécifiques qui sont la conséquence de l'hématopoïèse réduite, ce qui rend un diagnostic précoce de LA très difficile. Généralement, le diagnostic initial de LA est basé sur les conclusions du frottis du SP et les études cytomorphologiques de la MO [110].

La classification FAB exige un pourcentage de blastes d'au moins 30% dans la MO ou le frottis du SP pour le diagnostic de LA et la nouvelle classification de l'OMS recommande un pourcentage de 20% de blastes comme valeur seuil pour ce diagnostic [110-171]. Quand il n'y a aucune preuve de blastes circulants, les cliniciens ou les hématologues peuvent ne pas reconnaître la présence de la LA, conduisant à un mauvais diagnostic et à un retard de traitement.

L'implication du SNC dans la leucémie a été bien documentée, en particulier pour les LA [110-120]. Cependant, il n'y a eu que des rapports anecdotiques qui montrent que l'atteinte du SNC peut être le premier signe de la LA [110-172].

Dans cette partie de notre travail qui traite la "LAL de l'adulte avec envahissement du SNC", nous présentons une étude réalisée par Cheng. H et al dans leur institution qui rapporte neuf cas particuliers chez lesquels les symptômes neurologiques étaient les premiers signes de découverte de la LA. Tous ces patients ont montré la présence inattendue des blastes dans le LCR, mais pas dans le sang périphérique malgré les examens répétés.

Cette étude intitulée "Acute leukemia presenting with blasts first found in the cerebrospinal fluid but not in the peripheral blood" a été publiée en 2010 dans le Journal of Clinical Neuroscience. En raison de l'importance des résultats rapportés par cette étude et qui montrent une nouvelle présentation clinique des LA et soulignent l'importance de la cytologie du LCR dans le diagnostic des LA, nous présentons ces cas particuliers et nous discutons les résultats obtenus mais nous nous intéressons surtout aux cas adultes atteints de LAL.

2. PRESENTATION ET DESCRIPTION DES CAS PARTICULIERS DE LAL PRESENTANT AU DUAGNOSTIC DES BLASTES DANS LE LCR ET PAS DANS LE SP.

Les cas particuliers de patients rapportés dans cette partie, présentaient des symptômes évocateurs de la participation de plusieurs nerfs crâniens, de la moelle épinière, et d'une atteinte méningée, avec une présence inattendue de blastes dans le liquide céphalo-rachidien mais pas dans le sang périphérique. L'examen de la moelle osseuse a confirmé la présence de leucémie aigue chez ces patients. Quand il n'ya aucune preuve de blastes circulants, les cliniciens et les hématologues peuvent manquer de reconnaître la présence d'une leucémie aigue, menant à un diagnostic erroné et un traitement différé [110].

De Janvier 1979 à Septembre 2009, 12000 patients ont été interrogés et diagnostiqués dans l'institut de Cheng.H pour une LA, parmi lesquels 1459 ont subi les examens cytologiques et un examen du LCR, environ 50% d'entre eux avaient des symptômes d'une atteinte du SNC. Lors de l'analyse du LCR, 203 patients ont présenté des blastes leucémiques dans le LCR, tous ces patients, sauf neuf, présentaient aussi des blastes dans le SP [110].

Il s'agit de neuf patients qui ont consulté pour des manifestations neurologiques. Six hommes et trois femmes ont été inclus dans cette étude et leurs âges variaient de 3 à 31 ans avec un âge moyen de 13,9 ans [110]. Dans notre travail, nous nous intéressons plus particulièrement aux resultats des patients adultes atteints de LAL (patients 1,2 et 4 du tableau VII).

Les analyses de laboratoire effectuées sur ces patients incluait l'hémogramme complet et la chimie du sang de routine (Tableau VIII). L'aspiration et la biopsie de la MO ont été également réalisées. Les spécimens de la MO ont été fixés dans le formol neutre tamponné à 10%, lavés, décalcifiés et traités. Les sections de la biopsie (4µm) incluses dans la paraffine ont été colorées au Giemsa. Les frottis du SP et de la MO ont été préparés et colorés au Wright-Giemsa [110].

Tableau VII : Données démographiques et manifestations prédominantes des neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC [110].

Patient n °/ sexe/ âge (ans)	Manifestations prédominantes	Dc	Résultats
1/F/31	Participation de plusieurs nerfs crâniens	LAL-L1	Décédé 18 mois après le Dc
2/M/19	Participation moelle épinière	LAL-L2	Décédé 85 jours après Dc
3/M/11	Atteinte méningée	LAL-L1	Décédé 96 jours après Dc
4/F/20	Participation moelle épinière	LAL-L3	Décédé 15j après Dc (ss ttt)
5/M/3	Participation méningé et fièvre	LAL-L2	Vivant 6 mois après Dc
6/M/11	Participation méningée et multiples nerf crânien	LAM	Décédé 82 jours après Dc
7/M/16	Participation méningée	LAM	Décédé 15 mois après Dc
8/M/8	Participation méningée	LAM	Décédé 10 mois après le Dc
9/F/6	Participation méningé et fièvre	LAM	Vivant 16 mois après Dc

Tableau VIII : Résultats hématologiques chez neuf patients atteints de LA présentant des symptômes du système nerveux central [110].

N° Patient	Dc	NGB ($\times 10^9/L$)	Blastes %	RBC ($\times 10^{12}/L$)	VGM (fL)	Hb (g/L)	Hct (L/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	Classification hématologique
1	LAL	4.1	Non	3.64	inconnu	110	inconnu	10.8	E
2	LAL	3.41	Non	3.44	113	108	0.342	86	A, E
3	LAL	18.1	Non	4.61	79.4	138	0.366	197	B
4	LAL	2.8	Non	2.84	109	104	0.309	401	A, C, D
5	LAL	2.32	Non	3.53	85	99	0.3	167	A, C
6	LAM	10.4	Non	2.25	101.8	82	0.229	78	A, B, E
7	LAM	9.45	Non	3.39	90	114	0.268	77	A, E
8	LAM	15.3	Non	4.42	85	12.1	0.362	98	A, B, E
9	LAM	4.67	Non	3.35	79.1	85	0.265	146	A

En outre, une PL a été réalisée pour obtenir le LCR et mesurer sa pression d'ouverture. La chimie du LCR a été aussi effectuée. Plus précisément, les échantillons du LCR ont été riches en albumine et la teneur en protéines totales a été déterminée par la technique turbidimétrique. La concentration en glucose a été mesurée par une méthode enzymatique quantitative (Tableau IX).

Les cellules totales du LCR ont été comptées dans une chambre de Fuchs-Rosenthal. Les échantillons de LCR ont été concentrés par la cyto centrifugeuse Cytospin pour la détection et le comptage différentiel des cellules malignes, les lames ont été colorées au MGG et examinées par au moins deux pathologistes expérimentés qui ignoraient le statut clinique de ces 9 patients (Tableau X) [110] .

Les blastes n'ont pas été détectés dans le frottis du SP de ces patients mais l'examen des ponctions de la MO a révélé des blastes chez tous ces patients. Le patient 4 n'a pas reçu de chimiothérapie et il est décédé 15 jours après le diagnostic de LAL. Le patient 1 est décédé 18 mois après le diagnostic et le patient 2 est décédé 85 jours après le diagnostic, malgré le traitement par chimiothérapie [99].

Tableau IX : Les résultats de l'analyse du LCR chez neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC [110].

N° Patient	Pression (mm H ₂ O)	Aspect	Protéine (g/l)	Glucose (mmol/l)	Chlore (mmol/l)
1	120	Transparent	0.3	4.8	126
2	150	Transparent	0.4	4.1	125
3	280	Nuageux	2.6	2	115
4	210	Nuageux	8	2	116.7
5	200	Transparent	0.2	4	117.3
6	230	Nuageux	0.3	3.6	116.5
7	260	Nuageux	0.6	3.5	118
8	240	Transparent	8	1.7	178
9	140	Transparent	0.3	3.3	111.1

Tableau X: Résultats cytologiques du LCR chez neuf patients atteints de LA se présentant avec des symptômes du SNC [110].

N° Patient	NGB (×10 ⁶ /L)	GR (×10 ⁶ /L)	Lymphocytes (%)	Monocytes (%)	Neutrophiles (%)	Blastes (%)
1	78	inconnue	75	0	0	25
2	9	inconnue	50	10	0	40
3	4,300	220	2	1	0	97
4	1	6,700	11	2	12	75
5	77	680	6.5	1	0	92.5
6	2	430	24	31	6	39
7	2	184	4	20	36	40
8	41	6	15.5	26.2	0	57
9	18	1	39	40	0	21

3. DISCUSSION :

La leucémie peut affecter directement le SNC de différentes manières. Toutefois, la leucémie du SNC est généralement développée à la suite des métastases [110].

Exceptionnellement, les symptômes du SNC peuvent être la première manifestation de leucémie systémique [110-172]. Les rapports des diverses études indiquent que moins de 10% des patients adultes atteints de LAL avaient une atteinte du SNC lors de la présentation [41, 110,120]. Plus communément, le SNC est impliqué chez les patients atteints de LAL déjà diagnostiquée ou chez les patients en rechute après un traitement anti-leucémique [110].

Dans le présent rapport, nous avons décrit des patients adultes atteints de LAL présentant au premier diagnostic différents symptômes du SNC évocateurs de l'implication de plusieurs nerfs crâniens, de la moelle épinière et d'une atteinte méningée. L'examen de routine des frottis du SP est un moyen commode, mais crucial pour la détection des anomalies du système sanguin et hématopoïétique.

Weinkauff et al ont effectué une analyse morphologique et cytochimique complète des échantillons de SP et de MO chez 30 patients, et ils ont conclu qu'un échantillon du SP avec 30% de blastes ou plus est suffisant pour confirmer un diagnostic précis d'une LA [110]. Cependant, le nombre de blastes dans le SP peut ne pas toujours refléter réellement la charge tumorale [110, 173].

Il ya peu de rapports documentés montrant que l'atteinte du SNC peut être la présentation initiale de la leucémie, en particulier avec une absence de blastes dans le sang périphérique. Levine et al ont été les premiers à signaler un patient de 64 ans qui avait une présentation inhabituelle de la leucémie aigue et qui a développé une atteinte méningée diffuse associée à la présence de cellules leucémiques dans le LCR, sans aucune cellule anormale détectée dans le SP et la MO. Toutefois, les lymphoblastes ont été identifiés dans le SP et la MO et les manifestations systémiques de la LAL sont devenues évidentes, un mois après l'apparition des premiers signes méningés. Ce cas montre que l'implication méningée peut présenter le premier signe d'une LAL et peut se développer même en absence d'une maladie systémique détectable [172].

De même, Radford et al ont rapporté le cas d'un patient atteint de LAL-T présentant une leucémie du SNC, sans la présence des blastes dans le SP et la MO. Mais quand le patient est décédé 81 jours après le diagnostic, l'analyse de la MO et du SP au moment du décès a montré l'infiltration des cellules néoplasiques [174]. Hayashi et al ont rapporté aussi le cas d'un patient atteint de leucémie du SNC avec un examen normal du SP et de la MO, alors qu'il présente des cellules immatures atypiques dans le LCR [110].

Dans l'étude réalisée par Cheng et al, présentée dans notre travail, les 9 patients ont partagé une caractéristique frappante qui est le manque de blastes dans le frottis du SP, malgré les examens répétés et la présence de blastes dans le LCR. Les manifestations cliniques de la LAL sont relativement non spécifiques et la leucémie primaire du SNC ou la leucémie avec atteinte du SNC au moment du diagnostic sont rares, alors l'absence de blastes dans le SP peut entraîner un mauvais diagnostic ou retarder le diagnostic ou le traitement [110,172]. Chez les patients de la présente étude, les manifestations hématologiques anormales paraissaient dans une ou plusieurs lignées cellulaires, mais les présentations cliniques chez ces patients n'ont pas fourni d'indices quant à la présence d'une LAL. En plus, les résultats tirés des études de routine du LCR ont également montré des changements non spécifiques, qui n'étaient pas évocateurs d'une anomalie dans le système hématopoïétique. Dans une telle situation, la cytologie du LCR devient très importante car elle peut fournir des indices potentiellement précieux sur la présence d'une maladie insoupçonnée.

Pour les maladies lymphoprolifératives, environ 80% des patients atteints de LAL non traitée ont des cellules leucémiques dans le LCR à certaines périodes de la maladie [175]. L'examen cytologique du LCR peut révéler des cellules lymphoïdes suspectes et il est l'outil le plus important pour le diagnostic d'une atteinte méningée dans les tumeurs malignes lymphoïdes [148,176]. L'étude de Cheng que nous avons présenté, suggère également que la cytologie du LCR peut aussi révéler une LAL chez les patients dont le SP ne parvient pas à montrer aucune blaste et donc la cytologie du LCR a une valeur diagnostique, en particulier chez les patients présentant des symptômes du SNC inexplicables.

L'identification initiale des blastes dans le LCR et pas dans le SP est devenue un sujet de débat très important. Généralement, les cellules leucémiques présentes dans le LCR proviennent du tissu arachnoïdien. Ces cellules circulantes sont originaires de parois des veines superficielles et s'étendent à travers l'arachnoïde superficielle dans les vaisseaux sanguins entourant l'arachnoïde entraînant une hypoperfusion cérébrale due au colmatage de ces vaisseaux par la masse leucémique. Finalement, elles peuvent éclater les trabécules arachnoïdiennes et passer dans le LCR, ce qui entraîne une méningite leucémique [110,111]. Cette hypothèse prévoit la présence de cellules leucémiques circulantes dans le SP avant l'apparition des blastes dans le LCR. Cependant, tous les patients examinés dans cette étude montrent une situation inverse. L'explication la plus plausible, c'est que les changements dans le SP sont limités et trop subtils pour être détectés, et un nombre infime de cellules malignes peut s'infiltrer dans l'espace leptoméningé et prolifèrent localement, entraînant des changements notables dans le LCR comme on le voit chez les patients de cette étude. Il ya peu de facteurs exacts qui contrôlent la mobilisation des blastes de la MO vers le SP, bien que les molécules d'adhésion, les chimiokines, et les facteurs angiogéniques sont censés avoir un rôle dans cette mobilisation [177]. Indépendamment de la cause, la présence des blastes dans le LCR et pas dans le SP souligne l'importance de l'examen cytologique du LCR pour le diagnostic de la LA.

Le pourcentage de blastes présents dans le LCR de tous les patients adultes atteints de LAL rapportés dans cette étude est assez élevé (allant de 25% à 75%) au moment du diagnostic et leurs âges étaient entre 19 et 31 ans. Deux patients parmi les 3 atteints de LAL sont décédés malgré le traitement antileucémique. En résumant toutes les caractéristiques cliniques et de laboratoire, nous supposons que ces patients pourraient représenter un type clinique spécifique et ignoré de la leucémie du SNC dans laquelle les cellules leucémiques montrent une préférence pour l'invasion périneurale. En raison des limitations du diagnostic et du traitement, le pronostic est généralement défavorable. Une autre preuve de l'existence de ce sous-type spécifique de leucémie du SNC est nécessaire et une enquête intensive sur le mécanisme par lequel les cellules leucémiques apparaissent dans le LCR au lieu du SP doit être effectuée pour bien comprendre cette nouvelle présentation de la LA.

CONCLUSION

Les leucémies aiguës lymphoblastiques avec envahissement du système nerveux central sont classiquement considérées comme des leucémies ayant un mauvais pronostic et reçoivent généralement un traitement très intensif.

L'envahissement du SNC se voit soit dans les LAL de l'adulte nouvellement diagnostiquées ou dans les LAL de l'adulte en première rechute, et dans les deux cas, les patients se présentent avec des signes cliniques révélateurs d'une LAL et des symptômes neurologiques d'atteinte du SNC. Le diagnostic initial repose sur la recherche des blastes leucémiques dans le sang périphérique et la moelle osseuse pour confirmer la présence d'une LAL et sur la recherche des blastes dans le liquide céphalorachidien pour définir un envahissement du SNC.

Dans notre travail, nous avons fait le point sur ce type de LAL chez l'adulte et nous avons montré une nouvelle présentation de la LAL en rapportant des cas particuliers de patients qui se sont présentés au diagnostic avec seulement des signes évocateurs d'une atteinte du SNC et avec des blastes dans le LCR et pas dans le SP.

Ces résultats particuliers, nous ont permettent de souligner l'importance des symptômes neurologiques dans la découverte des LAL et l'importance de l'examen cytologique du LCR dans le diagnostic initial des LAL.

Cette revue de la littérature doit être suivie par d'autres études rétrospectives et prospectives à la recherche d'autres preuves de l'existence de ce nouveau sous type de la leucémie du SNC et pour prouver l'importance de l'intégration de l'examen cytologique du LCR dans le diagnostic initial des LAL.

RESUME

Titre : Leucémie aigue lymphoblastique de l'adulte avec envahissement du système nerveux central.

Auteur : Khadija Kaid Salim.

Directeur de thèse : Pr. Abdelkader Belmekki.

Mots clés : leucémie aigue lymphoblastique, adulte, système nerveux central, liquide céphalorachidien, rechute neuroméningée.

La leucémie aigue lymphoblastique est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Elle représente environ 20% des leucémies aigues de l'adulte. Les facteurs étiologiques restent mal connus mais d'éventuelles associations ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, socioéconomiques et environnementaux. Au cours des vingt dernières années, les stratégies thérapeutiques utilisées chez l'adulte ont suivi l'évolution des traitements des LAL de l'enfant. Cependant, les résultats restent modérés chez l'adulte.

Le SNC est un sanctuaire pour les cellules leucémiques. L'envahissement du SNC se voit dans 10% des LAL de l'adulte nouvellement diagnostiquées et dans 1 à 15% des LAL en première rechute. Les LAL avec envahissement du SNC sont classiquement considérées comme des leucémies ayant un mauvais pronostic et reçoivent généralement un traitement d'induction et de consolidation très intensif.

Le diagnostic initial de LAL est évoqué sur l'hémogramme par la recherche des blastes circulants et doit impérativement être confirmé sur le myélogramme, et l'examen cytologique du LCR doit être effectué en cas d'une atteinte neuroméningée.

Les patients atteints de LAL avec envahissement du SNC présentent souvent des symptômes qui sont la conséquence de l'hématopoïèse réduite et des symptômes d'une atteinte neuroméningée.

Dans notre travail, nous avons rapporté des cas particuliers inclus dans l'étude de Cheng et al et qui présentaient au moment du diagnostic des signes évocateurs d'une atteinte neuroméningée et montraient la présence inattendue des blastes dans le LCR mais pas dans le SP. Ces résultats montrent que les symptômes de l'hématopoïèse réduite ne sont pas toujours les signes de découverte de LAL et que les symptômes neurologiques peuvent être sa première présentation clinique et soulignent l'importance de la cytologie du LCR dans le diagnostic des LAL.

Abstract

Title: Adult acute lymphoblastic leukemia with central nervous system involvement.

Author: Khadija Kaid Salim.

Supervisor: Pr. Abdelkader Belmekki.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, adult, central nervous system, Cerebrospinal fluid, neuromeningeal relapse.

Acute lymphoblastic leukemia is a malignant disease of the bone marrow characterized by a clonal proliferation of malignant lymphoblasts. In adults, ALL represents about 15% of acute leukaemias. The etiological factors remain unclear, but possible associations have been reported with genetic factors, parental socioeconomic and environmental. Over the past 20 years, the therapeutic strategies used in adults have followed the development of treatments for ALL of children. However, the results remain moderate in adults.

The CNS is a sanctuary for leukemic cells. The involvement of the CNS is seen in 10% of the adult LAL newly diagnosed, and CNS involvement at the time of relapse occurs in 1 to 15% of cases. ALL with the invasion of the CNS are typically seen as having a poor prognosis, and generally receive very intensive induction and consolidation therapy.

The initial diagnosis of ALL is suggested by the complete blood count for the detection of circulating blasts and must be confirmed on the myelogram, and CSF cytology should be performed in case of an attack neuromeningitis. Patients with ALL and invasion of the CNS often have symptoms that are the consequence of reduced hematopoiesis and symptoms of an involvement neuromeningitis.

In our work, we reported the cases included in the study of Cheng et al, and who had at the time of diagnosis signs of involvement of the CNS, and showed the unexpected presence of blasts in the CSF but not in the PB. These results show that symptoms of reduced hematopoiesis are not always signs of discovery of ALL, and neurological symptoms can be the first clinical presentation and neurological symptoms can be the first clinical manifestations of ALL and highlight the importance of CSF cytology in the diagnosis of ALL.

ملخص

العنوان : أبيضاض الدم الليمفاوي الحاد عند البالغ مع غزو الجهاز العصبي المركزي

الكاتب : قائد سليم خديجة

مدير الأطروحة : الاستاذ عبد القادر بلمكي

الكلمات الأساسية : أبيضاض الدم الليمفاوي الحاد، البالغ، الجهاز العصبي المركزي، السائل المخي الشوكي، الانتكاس

ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد هو مرض سرطاني يحدث بسبب تكاثر غير طبيعي للخلايا الأرومية الليمفاوية في نخاع العظم. وهو يمثل حوالي 20 ٪ من سرطان الدم الحاد عند البالغين. تزال العوامل المسببة لهذا المرض غير معلومة، لكن العلماء يشكون باحتمالية وجود عوامل متعددة: وراثية، أبوية، اجتماعية، اقتصادية وبيئية تسبب هذا المرض. على مدى العقدين الماضيين ، اتبعت استراتيجيات العلاج المستخدمة عند الطفل لتطوير علاج ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد عند البالغ. ومع ذلك، فإن النتائج لا تزال معتدلة عند البالغين.

يعتبر الجهاز العصبي المركزي مكان الاختفاء المفضل لخلايا اللوكيميا. يصادف غزو الجهاز العصبي المركزي عند 10% من البالغين المصابين بابيضاض الدم الليمفاوي الحاد المشخصين حديثاً و عند 1 إلى 15% من المصابين في حالة الانتكاس الأولى. يكون المردود العلاجي عند المصابين بابيضاض الدم الليمفاوي الحاد مع غزو الجهاز العصبي المركزي ضعيفا وينتقى المرضى علاجا مكثفا لاستقرار المرض و القضاء عليه.

يعتمد التشخيص الأولي لابيضاض الدم الليمفاوي الحاد على العد الكامل لمكونات الدم من اجل البحث عن الخلايا الارومية، و من اجل تأكيد وجودها يتم تحليل خزعة من النخاع الشوكي. في حالة غزو الجهاز العصبي المركزي يجب انجاز تحليل خلوي للسائل المخي الشوكي.في هذه الحالة يتقدم المريض إلى الفحص الطبي وهو يعاني من أعراض ناتجة عن نقص في إنتاج خلايا الدم و عن غزو الخلايا الارومية للجهاز العصبي المركزي.

من خلال هذا العمل، نقدم حالات خاصة لمرضى اظهروا عند التشخيص أعراضا تدل على إصابة الجهاز العصبي المركزي. كما تبين وجود غير متوقع للخلايا الارومية في السائل المخي الشوكي و غيابها في الدم. تظهر هذه النتائج الأعراض الناتجة عن انخفاض إنتاج خلايا الدم لا تكون دائما العلامات الأولى لكشف ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد و ان لأعراض الناجمة عن غزو الجهاز العصبي المركزي يمكن أن تكون أول العلامات السريرية التي تمكن من تشخيص هذا المرض. كما تبرز هذه النتائج أهمية التحليل الخلوي للسائل المخي الشوكي في التشخيص الأولي لهذا النوع من سرطان الدم.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **N. Boissel**. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Réanimation* **2006**;15: 278-284.
2. **Thomas X**. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie* **2007**; 13-018-G-40; 13p.
3. **Bassan R, Gatta G, Tondini C, Willemze R**. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2004**; 50: 223-261.
4. **Piller G**. Leukemia - A brief historical review from ancient times to 1950. *British Journal of Haematology* **2001**; 112: 282-292.
5. **Rigal C**. Contribution à l'histoire de la recherche médicale: autour des Travaux de Jean Bernard et de ses collaborateurs sur la leucémie aigue, 1940-1970. Thèse d'Epistémologie, histoire des sciences et des techniques, UFR Géographie, Histoire et Sciences Sociales, Université PARIS 7 – Denis diderot, **2003**, 364 pages.
6. **Machover D, Misset J, Schneider M**. Les avancées en chirurgie oncologique robotique : in memoriam. *Oncologie* **2011** ; 13: 3-5
7. **Patlak M**. Targeting Leukemia: From Bench to Bedside. *The FASEB journal* **2002**; 16: 273E-273e
8. **Jabbour E, Faderl S, Kantarjian H**. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* **2005**; 80(11): 1517-1527.
9. **Fielding A, Richards S, Chopra R, et al**. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ ECOG 2993 study. *Blood* **2007**; 109: 944-950.
10. **Hourigan M, Goldstone A**. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology. In: Anjali A S, Lazarus H M, éd. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia: biology and treatment*. New York: Springer; **2011**. p: 77-87.

- 11. Nachman J, Masera G, Bleyer W.** Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Bleyer AW, Barr RD, éd. *Cancer in Adolescents and Young Adults: Pediatric Oncology*. New York: Springer; **2007**. p: 83-98.
- 12. Poole C, Greenland S, Luetters C, Kelsey J, Mezei G.** Socioeconomic status and childhood leukaemia: a review. *International Journal of Epidemiology* **2006**; 35: 370–384.
- 13. Sainty D.** Lignée lymphoïde et sa pathologie: Leucémies aiguës lymphoïdes. In: Sebahoun G, 2^{ème} éd. *Hématologie Clinique et Biologique*: Arnette; **2006**. p: 277-284.
- 14. Berrington A, Darby S, Weiss H, Doll R.** 100 years of observation on British radiologists: Mortality from cancer and other causes 1897–1997. *The British Journal of Radiology* **2001**; 74: 507–519
- 15. Preston D, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, et al.** Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III: Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiation Research* **1994**; 137: S68–S97
- 16. Wartenberg D, Groves F, Adelman A.** Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey E, Faderl S, Kantarjian H, éd. *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. New York: Springer; **2008**. p: 77-93.
- 17. Baldi I, Bard D, Barouki R, Benhamou S, et al.** Hémopathies malignes. In : Baldi I, Bard D, Barouki R, Benhamou S, et al, éd. *Cancer et environnement*. Paris: Inserm; **2008**. p: 237-312
- 18. Dominik D, Pamela M, Mandel J, Kelsh M.** A meta-analysis of occupational trichloroethylene exposure and multiple myeloma or leukaemia. *Occupational Medicine* **2006**; 56: 485-493.
- 19. Infante-Rivard C, Labuda D, Krajinovic M, Sinnett D.** Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* **1999**;10: 481-487.
- 20. Taub J.** Relationship of chromosome 21 and acute leukemia in children with Down syndrome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2001**; 23(3): 175-178.

21. **Xavier A, Ge Y, Taub J.** Down Syndrome and Malignancies: A Unique Clinical Relationship. *Journal of Molecular Diagnostics* **2009**; 11(5): 371–380.
22. **Faderl S, Jeha S, Kantarjian H.** The Biology and Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* **2003**; 98: 1337–1354.
23. **Harris N, Jaffe E, Diebold J, et al.** World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee Meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* **1999**; 17(12): 3835-3849.
24. **Plasschaert S, Kamps W, Vellenga E et al.** Prognosis in childhood and adult acute lymphoblastic leukaemia: a question of maturation?. *Cancer Treatment Reviews* **2004**; 30, 37–51.
25. **Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M, et al.** Precursor B lymphoblastic leukaemia/lymphoma (Precursors B-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, éd. *Pathology and genetics of tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; **2001**. p. 111-114.
26. **Brunning RD, Flandrin G, Borowitz M, et al.** Precursor T lymphoblastic leukaemia/lymphoblastic lymphoma (precursors T-cell acute lymphoblastic leukaemia). In: Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J, éd. *Pathology and genetics of tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC Press; **2001**. p. 115–117
27. **Huh YO, Ibrahim S.** Immunophenotypes in adult acute lymphocytic leukemia: Role of flow cytometry in diagnosis and monitoring of disease. *Hematology / Oncology Clinics of North America* **2000**; 14(6):1251–1265.
28. **Frankfurt O, Petersen L, Tallman MS.** Acute Lymphocytic Leukemia – Clinical Features and Making the Diagnosis. Anjali AS, Lazarus H M, éd. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia: biology and treatment*. New York: Springer; **2011**. p: 9-24.
29. **Groupe Français de Cytogénétique Hématologique.** Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with the hematologic findings and outcome. A

collaborative study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood* **1996**; 87(8): 3135-3142.

30. Charrin C, Thomas X, Ffrench M, Le QH, et al. A report of the LALA 94 and LALA-SA groups on hypodiploidy with 30 to 39 chromosomes and near-triploidy: 2 possible expressions of a sole entity conferring poor prognosis in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* **2004**; 104: 2444-2451.

31. Gökbuget N, Hoelzer D. Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Reviews in Clinical and Experimental Hematology* **2002**; 6:114-141

32. Cimino G, Pane F, Elia L, Finolezzi E, et al. The role of BCR/ABL isoforms in the presentation and outcome of patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: a seven-year update of the GIMEMA 0496 trial. *Haematologica* **2006**; 91:377-380.

33. Johansson B, Moorman AV, Haas OA, et al. Hematologic malignancies with t(4;11)(q21;q23) – a cytogenetic, morphologic, immunophenotypic and clinical study of 183 cases. *Leukemia* **1998**; 12:779-787.

34. Lafage-Pochitaloff M, Charrin C. Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. *Pathologie Biologie* **2003**; 51: 329-336.

35. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical Significance of Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* **1998**; 91(11): 3995-4019.

36. Pui CH, Relling MV, Pharm.D, Downing JR. Mechanisms of disease: Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* **2004**;350: 1535-1548.

37. Bauduer F. Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Hématologie* **2002** ; 13-018-G-10 : 8 p.

38. Liesner R J, Goldstone A H. ABC of clinical haematology: The acute leukaemias. *British Medical Journal* **1997**; 314: 733-736.

39. Hunault-berger M, Pellier I, Ifrah N. Leucémies aiguës lymphoblastiques (adulte et enfant): Diagnostic, évolution. *La revue du praticien, Hématologie* **1999**; 49 :441-445.

- 40. Tkachuk DC, Hirschmann JV.** Acute Leukemias. In: Tkachuk DC, Hirschmann JV. éd. *Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; **2007**. p: 48-94.
- 41. Lazarus HM, Richards SM, et al.** Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALLXII/ECOG E2993. *Blood* **2006**; 108: 465-472.
- 42. Zhioua R, Boussen I, Malek I, Ouertani A.** Leucémie aiguë lymphoblastique et atteinte vitréenne: À propos d'un cas. *Journal Français d'Ophtalmologie* **2001** ; 24(2): 180-182.
- 43. Randriamamonjy NB.** Prise en charge de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant au clinique infantile du CEN.HO.SOA. Thèse en médecine. Université d'Antananarivo, **2005**, N°7337,144 pages.
- 44. Jabbour E, Ribrag V.** Traitement actuel du syndrome de lyse tumorale. *La revue de médecine interne* **2005**; 26: 27-32.
- 45. Fukasawa H, Kato A, Fujigaki Y.** Hypercalcemia in a Patient with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Role of Proinflammatory Cytokine. *The american journal of the medical sciences* **2001**; 322(2): 109-112.
- 46. Shiber JR, Fines RE.** Cerebral hemorrhage due to hyperleukocytosis. *The Journal of Emergency Medicine* **2009**: 1-4.
- 47. Sobecks RM.** Acute lymphoblastic leukemia: Clinical features and making the diagnosis. In: Sekeres MA, Kalaycio ME, Bolwell BJ, éd. *Clinical malignant hematology*. New York: The McGraw-Hill Companies, **2007**.p: 121-125.
- 48. Simon H.** Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) [en ligne]. The New York Times. Disponible sur: <http://health.nytimes.com/health/guides/disease/acute-lymphocytic-leukemia-all/diagnosis.html>. Consulté le 26/03/2011.

- 49. Letestu R, Valensi F.** La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique. *Annales de Biologie Clinique* **2003**; 61(6): 655-665.
- 50. Binet C, Blanchecotte F, Brémond JL, Colombat PH, Petit A.** Les Anémies [en ligne]. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Media/JS2000/JS00binetdia06.gif> . Consulté le 18/04/2011.
- 51. CHU de Rennes.** Hémogramme et Myélogramme [en ligne]. <http://facmed.univ-rennes1.fr/resped//s/semio/semiomyelo/semio-hemo-meylo.html>. Consulté le 20/04/2011.
- 52. Haferlach T, Kern W, Schnittger S, Schoch C.** Modern diagnostics in acute leukemias. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2005**; 56: 223-234.
- 53. Schiffer CA:** Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Encyclopedia of Cancer*, Second Edition (Elsevier Science USA) **2002**; 1:10p.
- 54. Lai R, Hirsch-Ginsberg CF, Bueso-Ramos C.** Pathologic diagnosis of acute lymphocytic leukemia. *Hematology / Oncology Clinics of North America* **2000**; 14(6): 1209-1235.
- 55. Cibas ES.** Cerebrospinal Fluid. In: Cibas ES, Ducatman BS. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*, 3^{ème} éd. Philadelphia: Saunders; **2009**. p: 171-195.
- 56. Itakura H, Coutre SE.** Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. 12^{ème} éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; **2009**. p: 1821-1842.
- 57. Larizza P, Martelli MF, Grignani F.** Leucémies : Leucémie aigüe lymphoblastique. In: Larizza P, Martelli MF, Grignani F. Diagnostic des maladies du sang. Italie: PICCIN, **1990**. p: 258-284. [En ligne] : <http://books.google.co.ma/books?id=noV5-YAhoD0C&printsec=frontcover#v=onepage&q&f=false>.
- 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 [en ligne]. http://www.med.univangers.fr/discipline/lab_hema/PATHOL2007/LEUCO/morphoimmunogenela.html#images. Consultée le 23/04/2011

- 59. Boissel N.** Leucémies aiguës. *La Collection Hippocrate, Hématologie* **2009** ; 1-10-162 ; 18p.
- 60. Pui C-H, Robison L, Look AT.** Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* **2008**; 371: 1030–1043.
- 61. Merle-Béral H, Garff-Tavernier ML.** Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie* **2008** ; 13-000-L-10 ; 12p.
- 62. Han X, Bueso-Ramos CE.** Advances in the pathological diagnosis and biology of acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Diagnostic Pathology* **2005**; 9: 239-257.
- 63. Laboratoire Pasteur Cerba.** *Guide des analyses spécialisées*, 5^{ème} édition. Elsevier Masson; **2007**. p: 616.
- 64. Mrózek K, Harper DP, Aplan PD.** Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology / Oncology Clinics of North America* **2009**; 23: 991-1010.
- 65. Lafage-Pochitaloff M.** Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire : application au diagnostic des hémopathies malignes. *Pathologie Biologie* **2003**; 51: 307–311.
- 66. Maillard N, Buzyn A.** Leucémies aiguës: 2^e partie -Leucémies aiguës lymphoblastiques : diagnostic, évolution. *La revue du praticien* **2006**; 56:303 308.
- 67. Lodé L, Avet-Loiseau H.** Anomalies chromosomiques et géniques dans les hémopathies malignes. *Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie* **2007**; 13-000-K-10 ; 13p.
- 68. Thomas X, Le Q-H.** Stratégies thérapeutiques actuelles dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Bulletin du Cancer* **2003**; 90 (10) : 833-50.
- 69. Thomasa X, Lea Q, Danaïla C, Lhéritier V, Ffrench M.** Bone marrow biopsy in adult acute lymphoblastic leukemia: morphological characteristics and contribution to the study of prognostic factors. *Leukemia Research* **2002**; 26: 909-918.

- 70. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al.** Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993. *Blood* **2005**; 106(12): 3760-3767.
- 71. Gökbuget N, Hoelzer D.** Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* **2006**: 133-141.
- 72. Gökbuget N, Hoelzer D.** Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Seminars in Hematology* **2009**; 46(1): 64-75.
- 73. Faderl S, O'Brien S, Pui C-H.** Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* **2010**; 116:1165–1176.
- 74. Thomas X, Saad H, Fièvre D.** Pronostic et traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. Encyclopédie Médico-chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), *Hématologie* **2000**; 13-018-G-40;10 p.
- 77. Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al.** A Five-Drug Remission Induction Regimen with Intensive Consolidation for Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 8811. *Blood* **1995**; 85(8): 2025-2037.
- 75. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al.** Immunophenotypic and Genotypic Features, Clinical Characteristics, and Treatment Outcome of Adult Pro-B Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* **1998**; 92(6): 1898-1909.
- 76. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al.** Outcome of Treatment in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of clinical oncology* **2004**; 22(20): 4075-4086.
- 78. Thomas X.** Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie : traitement par les inhibiteurs de kinases. *Bulletin du Cancer* **2007**; 94(10) : 871-880.
- 79. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM, et al.** Minimal Residual Disease Tests Provide an Independent Predictor of Clinical Outcome in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **2002**; 20(4): 1094-1104.

- 80. Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al.** Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2006**; 107(3): 1116-1123.
- 81. Hoelzer D, Gökbuget N.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *International Society of Haematology European & African Division* **2007** : S61-S66.
- 82. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA.** Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia With Intensive Cyclical Chemotherapy: A Follow-up Report. *Blood* **1991**; 78(11): 2814-2822.
- 83. Kantarjian H, Deborah T, O'Brien S, et al.** Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* **2004**; 101(12): 2788-2801.
- 84. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al.** Outcome of Treatment in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *Journal of clinical oncology* **2004**; 22(20): 4075-4086.
- 85. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al.** Results of Treatment with Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **2000**; 18(3): 547-561.
- 86. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al.** Clinical Significance of the BCR-ABL Fusion Gene in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood* **1992**; 80(12): 2983-2990.
- 87. Narayanan S, Shami PJ.** Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2011**:1-9.
- 88. Thomas X, Thiebaut A.** Greffe allogénique dans les leucémies aiguës de l'adulte : analyse au long cours. *Hématologie* **2004**; 10(3), 211-224.

- 89. Pautas C, Hicheri Y, Debbache K.** Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement des hémopathies malignes de l'adulte. *Revue Francophone des Laboratoires* **2007**;395 : 45-50.
- 90. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al.** Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation: A Follow-Up Report of the French Protocol LALA 87. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 2000; 14(6): 1353-1366.
- 91. Gökbuget N, Hoelzer D.** Adult acute lymphoblastic leukaemia. In: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EG, Green AR, 6ème éd. *Postgraduate Haematology*. London and Cambridge : Wiley-Blackwell ; **2011**. p: 433-447.
- 92. Winston DJ, Chandrasekar PH, et al.** Fluconazole Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Acute Leukemia: Results of a Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Annals of Internal Medicine* **1993**; 118: 495-503.
- 93. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al.** Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology* **2001**; 19(5): 1519-1538.
- 94. Kim JH, Park JA, et al.** Blood-neural Barrier: Intercellular Communication at Glial-Vascular Interface. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* **2006**; 39(4): 339-345.
- 95. Thomas X ; Pavan L, Le QH.** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte avec envahissement du système nerveux central : mise au point. *Bulletin du Cancer* **2008**; 95 (7-8): 707-715.
- 96. Copin JC, Gasche Y.** Morphologie et physiologie de la barrière hématoencéphalique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2003**; 22 : 202-214.
- 97.** Barrière hémato-encéphalique [en ligne].
http://fr.wikipedia.org/wiki/Barri%C3%A8re_h%C3%A9mato-enc%C3%A9phalique.
Consulté le 19/06/2011.

- 98.** La Barrera Hematoencefálica (BHE) | GUIAS DE NEURO [en ligne]. <http://www.lookfordiagnosis.com/images.php?term=Pericitos&lang=3&from=48>. Consulté le 18/06/2011.
- 99. Fellin T, D'Ascenzo M, Haydon PG.** Astrocytes Control Neuronal Excitability in the Nucleus Accumbens. *The Scientific World Journal* **2007**; 7(S2): 89-97.
- 100. Weiss N, Miller F, et al.** Biologie de la barrière hématoencéphalique : Partie I. *Revue neurologique* **2009**; 165: 863-874
- 101. Gordon GR, Mulligan SJ, et al.** Astrocyte Control of the Cerebrovasculature. *GLIA* **2007**; 55:1214-1221
- 102. Green JA, Friedland JS.** Astrocyte–leucocyte interactions and the mechanisms regulating matrix degradation in CNS tuberculosis. *Biochemical Society Transactions* **2007**; 35(4): 686-688.
- 103. Kim JH, Park JA, et al.** Blood-neural Barrier: Intercellular Communication at Glio-Vascular Interface. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* **2006**; 39(4): 339-345.
- 104. Farina C, Aloisi F, Meinl E.** Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *TRENDS in Immunology* **2007**; 28(3): 138-145.
- 105. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E.** Astrocyte–endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature reviews/ Neuroscience* **2006**; 7: 41-53.
- 106. Dohgua S, Takataa F, Yamauchia A, et al.** Brain pericytes contribute to the induction and up-regulation of blood–brain barrier functions through transforming growth factor- β production. *Brain Research* **2005**; 1038: 208–215.
- 107. Hayashia K, Nakaob S, Nakaoke R, et al.** Effects of hypoxia on endothelial/pericytic co-culture model of the blood–brain barrier. *Regulatory Peptides* **2004**; 123: 77-83.
- 108. Deeken JF, Löscher W.** The Blood-Brain Barrier and Cancer: Transporters, Treatment, and Trojan Horses. *Clin Cancer Res* **2007**; 13: 1663-1674.

- 109. Reizine D, Guichard JP, et al.** Barrière hématoencéphalique. *EMC (Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic - Squelette normal - Neuroradiologie-Appareil locomoteur* **2006** ; 31-660-H-10 ; 9p.
- 110. Cheng H, Yang Y, Dai W, et al.** Acute leukemia presenting with blasts first found in the cerebrospinal fluid but not in the peripheral blood. *Journal of Clinical Neuroscience* **2010**; 17: 1252–1255
- 111. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT.** Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **2000**; 96(10): 3381-3384.
- 112. Pinkel D, Woo S.** Prevention and treatment of meningeal leukemia in children. *Blood* **1994**; 84(2): 355-366.
- 113. Ingram LC, Fairclough DL, Furman WL, et al.** Cranial Nerve Palsy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* **1991**; 67: 2262-2268.
- 114. Davies-jones GA, Sussman JD.** Neurological Manifestations of Hematological Disorders. In: **Aminoff MJ**, 4 éd. *NEUROLOGY and GENERAL MEDICINE*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; **2008**; p: 227-263.
- 115. Veerman AJP.** Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Central Nervous System Involvement in Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pui CH, éd. *Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research*. Totowa. New jersey: Humana Press; **2003**; p: 173-180.
- 116. Pui CH.** Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment. *Hematology* **2006**: 142-146.
- 117. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, et al.** The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **1995**; 86(6): 2091-2097.

- 118. Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al.** Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **1996**; 87(2): 495-508.
- 119. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al.** Hyper-CVAD Program in Burkitt's-Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* **1999**; 17(8): 2461-2470.
- 120. Remana O, Pigneux A, Huguet F, et al.** Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: Results from the GET-LALA group. *Leukemia Research* **2008**; 32: 1741–1750.
- 121. Cortes J.** Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics Of North America* **2001**; 15(1): 145-162.
- 122. Ravandi F, Cortes J, Estrov Z, et al.** CD56 expression predicts occurrence of CNS disease in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia Research* **2002**; 26: 643-649.
- 123. Giebel S, Krawczyk-Kuliś M, Adameczyk-Cioch M, et al.** Prophylaxis and therapy of central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: recommendations of the Polish Adult Leukemia Group. *Polskie Archiwum medycyny Wewnętrznej* **2008**; 118 (6): 356-360.
- 124. Mahmoud H, Rivera GK, Hancock ML, et al.** Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal Of Medicine* **1993**; 329(5): 314-319.
- 125. Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, et al.** Lumbar Puncture. *The New England Journal of Medicine* **2006**; 355(13): e12-e15.
- 126. MdGuidelines.** Lumbar Puncture [en ligne]. <http://www.mdguidelines.com/lumbar-puncture/definition>. Consulté le 21/04/2011.
- 127. Drug information online.** Lumbar Puncture: WHAT YOU SHOULD KNOW [en ligne]. <http://www.drugs.com/cg/lumbar-puncture-aftercare-instructions.html>. Consulté le 21/04/2011.
- 128. Riordan FA, Cant AJ.** When to do a lumbar puncture. *Arch Dis Child* **2002**; 87: 235-237.

- 129.** Ponction lombaire [en ligne]. http://fr.wikipedia.org/wiki/Ponction_lombaire. Consulté le 21/04/2011.
- 130. René Caquet.** 250 examens de laboratoire: prescription et interprétation. 10^{ème} éd. Issy les moulineaux : Elsevier Masson ; 2008. p : 261-264.
- 131. Spahn MA, Hapner D.** Cerebrospinal Fluid: Cytospin Technique [en ligne]. http://www.medialabinc.net/spg90898/cytospin_technique.aspx. Consulté le 02/06/2011.
- 132. Thermo Scientific.** Fiche technique Cytospin® 4 thermo scientific [en ligne]. http://www.achats-publics.fr/Medical/Dm/Laboratoire/Anatomo-pathologie/Cytospin4/Tech_cytospin4.pdf. Consulté le 02/06/2011
- 133.** Cerebrospinal Fluid [en ligne]. http://www.medialabinc.net/spg90898/cytospin_technique.aspx. Consulté le 02/06/2011.
- 134. Learmonth GW.** Cytopathology Of Cerebrospinal Fluid[en ligne]. <http://www.slideshare.net/gmlearmonth/cytopathology-of-cerebrospinal-fluid1power-point-presentation-875976>. Consulté 11/06/2011.
- 135. Sandhaus LM, Ciarlini P, Kidric D, et al.** Automated Cerebrospinal Fluid Cell Counts Using the Sysmex XE-5000: Is it Time for New Reference Ranges?. *American Journal of Clinical Pathology* **2010**; 134(5):734-738.
- 136. Strik H, Luthe H, Nagel I, et al.** Automated Cerebrospinal Fluid Cytology: Limitations and Reasonable Applications. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology* **2005**; 27: 1-7.
- 137. Pratumvinit B, Sivasariyanonds N, Wachirutmanggur L, et al.** Comparison of Conventional Manual Methods with the ADVIA 120 Automated Method for Counting of Red and White Blood Cells in Cerebrospinal Fluid. *Siriaj Medical Journal* **2007**; 59: 64-68.
- 138. Azarm T, Jahani M, Amini AG, Saghfi MR.** Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia (Study on 160 cases). *IJHOBMT* **2005**; 2(5): 15-18.
- 139. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al.** Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: significance of low leukocyte

counts with blasts or traumatic lumbar puncture. *Journal of Clinical Oncology* **2003**; 21(2): 184-188.

140. Sirvent N, Suciu S, Rialland X, et al. Prognostic significance of the initial cerebrospinal fluid (CSF) involvement of children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *European Journal Of Cancer* 2010 : 1-9.

141. Pine SR, Yin C, Matloub YH, et al. Detection of Central Nervous System Leukemia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Journal of Molecular Diagnostics* **2005**; 7(1): 127-132.

142. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE, et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology* **2007**; 49: 873-888.

143. Alvarez RH, Cortes JE. Central Nervous System Involvement in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. In: Estey E, Faderl S, Kantarjian H, éd. *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. New York: Springer; **2008**. p: 263-274.

144. Stewart DJ, Keating MJ, Mccredie KB, et al. Natural History of Central Nervous System Acute Leukemia in Adults. *Cancer* **1981**; 47: 184-196.

145. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematological malignancies: historical perspective and practical applications. *Seminars in Oncology* **2009**; 36(4): 1-25.

146. Pui CH, Thielb E. Central Nervous System Disease in Hematologic Malignancies: Historical Perspective and Practical Applications. *Seminars in Oncology* **2009**; 36(4): S2-S16.

147. Zeiser R, Burger JA, Bley TA, et al. Clinical follow-up indicates differential accuracy of magnetic resonance imaging and immunocytology of the cerebral spinal fluid for the diagnosis of neoplastic meningitis – a single centre experience. *British Journal of Haematology* **2004**; 124: 762-768.

148. Kersten MJ, Evers LM, Dellelijn PL, et al. Elevation of Cerebrospinal Fluid Soluble CD27 Levels in Patients With Meningeal Localization of Lymphoid Malignancies. *Blood* **1996**; 87(5): 1985-1989.

- 149. Yousem DM, Patrone PM, Grossman RI.** Leptomeningeal Metastases: MR Evaluation. *Journal of Computer Assisted Tomography* **1990**; 14(2): 225- 261.
- 150. Hegde U, Filie A, Little RF, et al.** High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood* **2005**; 105(2): 495-502.
- 151. Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L, et al.** A Comparison of Polymerase Chain Reaction Examination of Cerebrospinal Fluid and Conventional Cytology in the Diagnosis of Lymphomatous Meningitis. *Cancer* **1996**; 77: 543-548.
- 152. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, et al.** Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* **1990**; 38 : 1277-1287.
- 153. Pui CH.** Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment. *Hematology* **2006**: 142-146.
- 154. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al.** A Randomized Controlled Trial Comparing Intrathecal Sustained-release Cytarabine (DepoCyt) to Intrathecal Methotrexate in Patients with Neoplastic Meningitis from Solid Tumors. *Clinical Cancer Research* **1999**; 5: 3394-3402.
- 155. Gokbuget N, Hoelzer D.** Meningeosis leukaemica in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of Neuro-Oncology* **1998**; 38: 167-180.
- 156. Morra E, Lazzarino M, Brusamolino E, et al.** The role of systemic high-dose cytarabine in the treatment of central nervous system leukemia: clinical results in 46 patients. *Cancer* **1993**; 72: 439-445.
- 157. Lamanna N, Hassel M, Weiss M.** Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Estey E, Faderl S, Kantarjian H, éd. *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias*. New York: Springer; **2008**. p: 275-279.
- 158. Gururangan S, Sposto R, Cairo MS, et al.** Outcome of CNS disease at diagnosis in disseminated small noncleaved-cell lymphoma and B-cell leukemia: a children's cancer group study. *Journal of Clinical Oncology* **2000**; 18(10) : 2017-2025.

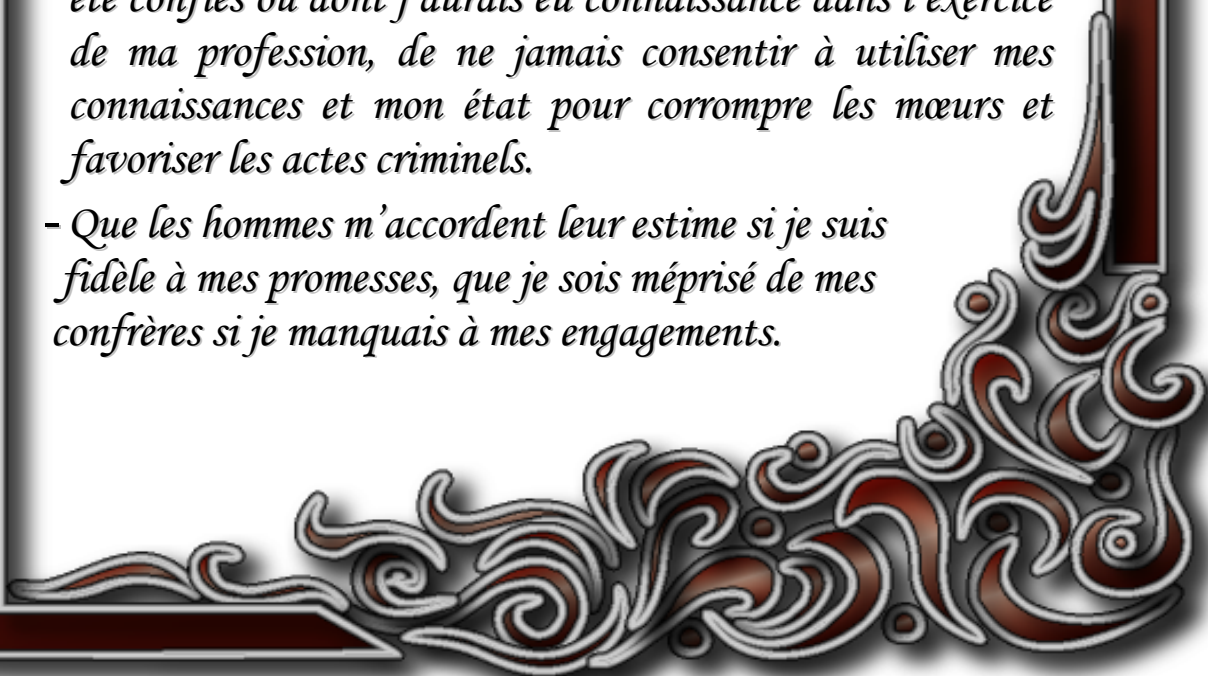
- 159. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D, et al.** Central Nervous System Relapse in Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* **2002**; 94: 773-779.
- 160. Ritchey K, Pollock BH, Lauer SJ, et al.** Improved Survival of Children With Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* **1999**; 17(12): 3745-3752.
- 161. Cortes J, O'Brien SM, Pierce S, et al.** The Value of High-Dose Systemic Chemotherapy and Intrathecal Therapy for Central Nervous System Prophylaxis in Different Risk Groups of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* **1995**; 86(6): 2091-2097.
- 162. Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM.** Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *British Journal of Haematology* **1997**; 99(1):84-92.
- 163. Deangelo DJ.** Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Anjali A S, Lazarus H M, éd. *Adult Acute Lymphocytic Leukemia: biology and treatment*. New York: Springer; **2011**. p: 277-296.
- 164. Gardner H, Mann G, Peters C.** Treatment of Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pui CH, éd. *Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research*. Totowa, New jersey: Humana Press; **2003**. p: 183-197.
- 165. Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al.** Six-Year Experience With a Comprehensive Approach to the Treatment of Recurrent Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL-REZ BFM 85). A Relapse Study of the BFM Group. *Blood* **1991**; 78(5): 1166-1 172.
- 166. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, et al.** Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *BLOOD* **2000**; 95(11): 3310-3322.
- 177. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al.** Improved Survival of Children With Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* **1999**; 17(12):3745-3752.

- 168. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al.** Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *Journal of clinical oncology* **2006**; 24(19): 3142-3149.
- 169. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al.** Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. **2007**;109(3): 944-950.
- 170. Arnold R, Massenkeil G, Bornhauser M, et al.** Nonmyeloablative stem cell transplantation in adults with high-risk ALL may be effective in early but not in advanced disease. *Leukemia* **2002**;(16): 2423–2428.
- 171. Vardiman JV, Thiele V, Arber DA, et al.** The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **2009**; 114(5): 937-951.
- 172. Levinem G, Inkelstemind A, Shadduckm R.** CNS involvement as the initial manifestation of acute leukemia. *CANCER* 1973; 31: 959-962.
- 173. Ünal S, Tuncer AM, et al.** The absence of peripheral blood blasts at diagnosis may predict CNS involvement or CNS relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients. *The Turkish Journal of Pediatrics* **2008**; 50: 537-541.
- 174. Radford M, Leonard JV, Normand IC.** T-cell leukaemia in a young boy presenting with central nervous system symptoms. *BRITISH MEDICAL JOURNAL* **1976**: 1295-1296.
- 175. Almeida SM, Nanakanishi E, Conto AJ, et al.** Cerebrospinal fluid cytological and biochemical characteristics in the presence of CNS neoplasia. *Arq Neuropsiquiatr* **2007**;65(3-B): 803-809.
- 176. Sham RL, Phatak PD, et al.** Hematologic Neoplasia and the Central Nervous System. *American Journal of Hematology* **1999** ;62: 234-238.
- 177. Amin HM, Yang Y, Shen Y, et al.** Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia* **2005**; 19:1567-1572.

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 législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne pas 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 -

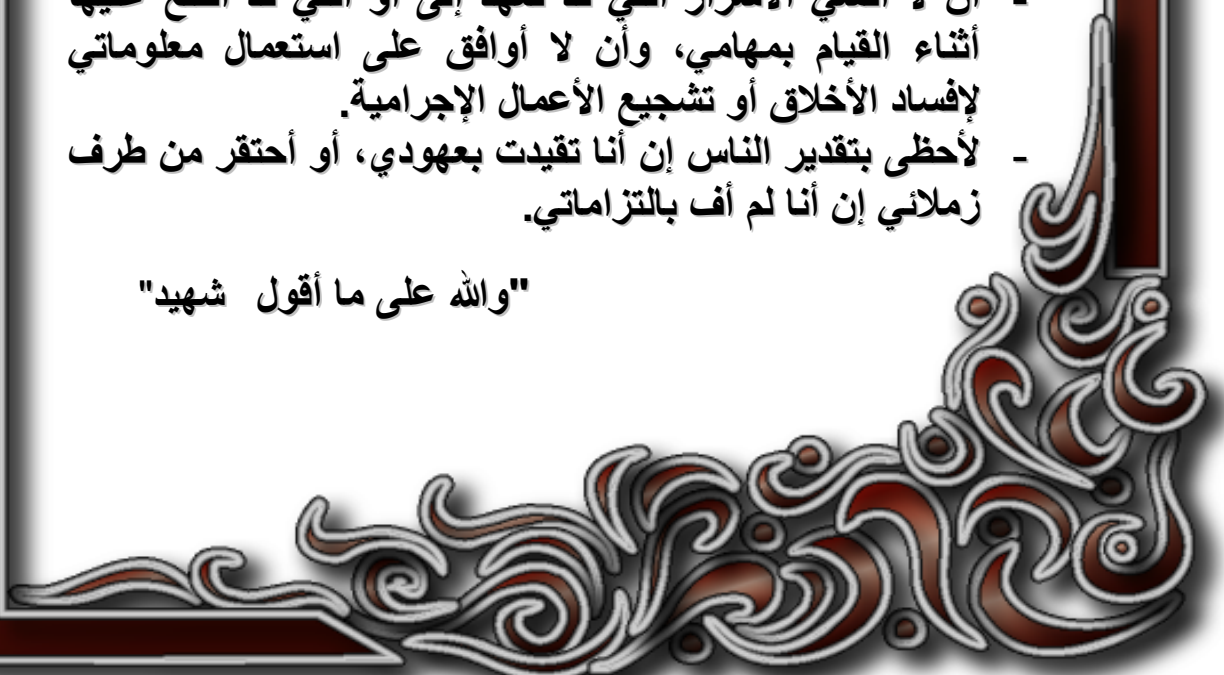
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَوْسِعْ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- 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 وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد عند البالغ مع غزو الجهاز العصبي المركزي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة خديجة قائد سليم

المزداة في: 19 اكتوبر 1986 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد، البالغ، الجهاز العصبي المركزي، السائل
المخي الشوكي، الانتكاس.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: مجيد بنكيران

أستاذ في علم الدم

مشرف

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

الأعضاء

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: كمال ذغمي

أستاذ مبرز في علم الدم السريري