

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 61

LA DISCORDANCE ENTRE LA CYTOLOGIE
ET L'IMMUNOPHENOTYPE A PROPOS DE SIX CAS
DE LEUCEMIE AIGUE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Samira MELLAHI
Née le 02 Mai 1987 à El Menzel

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leucémie aiguë – Diagnostic – Cytologie –
Immunophénotypage.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

اللهم
اصبر
العظيم

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا

وقلبا خاشعا وشفاء من كل داء وسقم



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

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

Décembre 1988

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

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

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

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

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

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

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

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

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

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

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

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

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOUE Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

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

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

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

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

Février 2013

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

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

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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

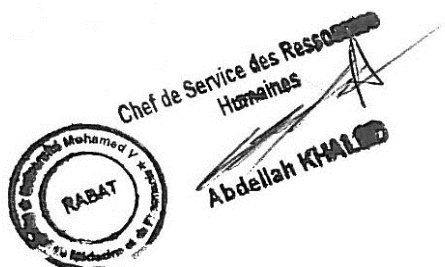
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

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

- 9 JAN 2015





Je dédie

cette

*Je dédie
cette
thèse à...*



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a inspiré

**Qui ma donné la volonté et
le courage**

*Qui ma donné la volonté et
le courage*

pour réaliser

pour réaliser

ce travail.

ce travail.

À mes très chers parents

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous porte.

Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance de votre amour de votre tendresse, de longs jours d'apprentissage.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Chaque ligne de cette thèse chaque mot et chaque lettre vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime et le merci d'être mes parents.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

A ma chère Sœur Fatima

*Je te dédie ce travail en témoignage de l'affection et des
sentiments de fraternité qui nous unissent.*

*Que dieu te garde et t'accorde tout le bonheur et le succès du
monde.*

*A mon cher frère Hicham
Son épouse Najat Et
Leurs fils El Mehdi*

*Tu es le frère idéal pour moi, qui m'a accompagné dans
chaque étape de ma vie.*

*J'espère avoir été à la hauteur de vos estime et que ce travail
soit un témoignage de mes sentiments les plus chers que j'ai
pour vous.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que
Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

A mon cher frère Abdellatif
Son épouse Iman

En témoignage de mon amour et de ma profonde admiration.

*Que Dieu vous protège et vous prête bonne santé et longue
vie.*

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

A mon cher petit frère Issam

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et
d'amour.*

*Malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur. Je te
souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de
Sérénité.*

Que dieu te garde et t'ouvre les portes de la réussite.

*Tous les membres de la famille Mellahi,
Et la famille Mohammadi
Petits et grands.*

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour
votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail,
le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de
santé et de bonheur.*

Merci pour votre amour et encouragement

A mes très chères amies

*Asmaa, Sara, Fatima Zohra, Zineb,
Laila, Fayza.....*

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

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

*A vous tous, je souhaite un avenir plein de joie, de bonheur et
de succès.*

*Merci pour votre gentillesse, votre soutien, votre serviabilité et
votre présence.*

*À tous les étudiants de la promotion
2015/2016*

*À toutes les personnes qui ont participé à
l'élaboration de ce travail à tous ceux que j'ai
omis de citer.*



Remerciements



A notre Maître et Président de Thèse
Mr. A. MASSRAR
Professeur d'Hématologie Biologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de ce travail.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous
ont énormément marqués.*

*Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos
qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre
profonde gratitude.*

A notre maître et Rapporteur de thèse

Mme. S. Benkirane

Professeur d'Hématologie Biologie

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger
dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre
attachement au travail bien fait est l'objet de ma
considération.*

*Votre amabilité, votre dynamisme, votre dévouement pour le
travail et votre compétence ont suscité mon admiration.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement
que vous nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en
moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce
travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments
les plus respectueux.*

A Notre Maître et Juge de Thèse
Mme. M. NAZJI
Professeur d'Hématologie Biologie

*C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter
de juger ce travail.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail la
manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments
les plus respectueux.*

A notre maître et juge de thèse
Mr. A. DAMJ
Professeur de Biochimie

*Nous sommes immensément touchés par l'insigne honneur
que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres
du jury de notre thèse.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail l'expression de
notre admiration et nos sincères remerciements.*

*Liste
des illustrations*

LISTE DES ABREVIATIONS

BAL	: Leucémie aiguë biphénotypique
BOM	: Biopsie Ostéomédullaire
CCMH	: Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine
CCSS	: Childhood cancer survivor study
CHOP	: Centre d'onco-hématologie pédiatrique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminé
CMF	: Cytométrie en Flux
CNE	: Cellules non érythroblastiques
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
CT	: Chimiothérapie
EBV	: virus d'Epstein Barr
ECBU	: Examen cyto bactériologique des urines
ECG	: Electrocardiogramme
EGIL	: European Group for the Immunological
FAB	: Franco-Américano-Britannique
FISH	: Hybridation in Situ en Fluorescence
GR	: Globule rouge
HAP	: Hazardous Air Pollutant

LA	: Leucémie aiguë
LADAC	: leucémies aiguës difficiles à classer
LAIP	: Leucémie aiguë associée à l'immunophénotypage
LAL	: Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	: Leucémie Aiguë Myéloïde
LAP	: Leucémie aiguë promyélocytaire
LCR	: Liquide Céphalorachidien
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LMC	: Leucémie Myéloïde Chronique
MGG	: May-Grünwald Giemsa
MLL	: Mixed lineage leukemia
MO	: Moelle Osseuse
MPAL	: Mixed phenotype acute leukemia
MPO	: Myéloperoxydase
MRC	: Medical Research Council
NFS	: Numération de la formule sanguine
ORL	: Otorhinolarynx
PLT	: Plaquette sanguine
PNN	: Polynucléaire neutrophile
RC	: Rémission complète

RPCI	: Roswell Park Cancer Institute
RR	: Risque relatif
SCF	: stem cell factor
SMD	: Syndrome Myélodysplasique
T21	: Trisomie 21
TCA	: Temps de Céphaline avec Activateur
TCMH	: Teneur corpusculaire moyenne d'hémoglobine
TDM	: Tomodensitométrie
TP	: Taux de Prothrombine
VGM	: Volume globulaire moyen

LISTE DES FIGURES

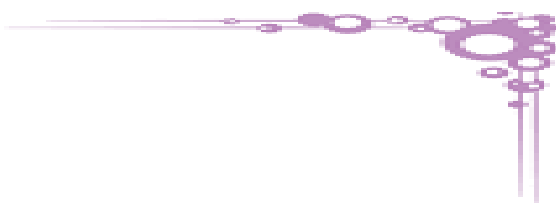
Figure 1 : a : Images des blastes colorées au MGG et observées à l'objectif×100. b : Image des blastes après la réaction à la myéloperoxydase.....	7
Figure 2: Images du frottis de la patiente colorées au MGG et observée à (l'objectif×100)	10
Figure 3: Images des blastes colorées au MGG et observées à l'objectif×100.....	13
Figure 4: Images des blastes après la réaction à la myéloperoxydase (Objectif×100).....	13
Figure 5: Images du frottis médullaire de la patiente après coloration MGG (objectif 100).....	16
Figure 6 : Images du frottis médullaire colorées au MGG et observées à (l'objectif×100)	20
(Figure 7) : Images du frottis médullaire de la patiente colorées au MGG et observée à l'objectif×100.	23
Figure 8 : Hématopoïèse	28
Figure 9: Schématisation du mécanisme général de la leucémogénèse	30
Figure 10 : Leucémogénèse : Processus multi-étapes	32
Figure 11 : Différents aspects de blastes circulants	48
Figure 12 : Signes de dysmyélopoïèse	50

Figure 13 : Leucémie aiguë myéloïde	52
Figure 14 : Leucémie aiguë lymphoblastique	53
Figure 15: Cytomètre de flux (FACS calibreur®) muni d'un logiciel système.....	55
Figure 16: Confrontation de l'aspect cytologique aux résultats de l'immunophénotypage	61
Figure 17 : Anomalies moléculaires de LAL	70
Figure 18 : Anomalies moléculaires des LAM chez l'adulte	70
Figure 19 : LAM-M0 ; Blastes sans signe de différenciation	77
Figure 20 : LAM-M1 ; (Myéloblaste sans maturation)	78
Figure 21 : LAM-M2 (Myéloblaste avec maturation)	78
Figure 22 : LAM-M3 Blastes promyélocyaires	79
Figure 23 : A : LAM-M4 ; B : LAM-M4eo	80
Figure 24 : LAM-M5 (Monoblastique).....	81
Figure 25 : LAM-M6 ou Erythroblastique.....	82
Figure 26 : LAM-M7 (Mégacaryoblastes avec expansions cytoplasmiques) ...	83
Figure 27 : Leucémie aiguë lymphoblastique de type 1	83
Figure 28 : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type 2.....	84
Figure 29 : Leucémie aigue de type Burkitt.....	85

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: C'est un tableau récapitulatif regroupant tous les patients, montrant les données initiales de l'hémogramme, le myélogramme, l'immunophénotypage, la classification, le caryotype et la présence ou non d'une atteinte du système nerveux central.	25
Tableau II : Répartition des LAM selon la classification FAB	34
Tableau III: Affections prédisposant à la survenue d'une leucémie aiguë chez l'enfant	37
Tableau IV : Panel d'anticorps testé pour le phénotypage des leucémies aiguës	56
Tableau V : les huit cas de BAL selon EGIL	57
Tableau VI : Classification cytogénétique pronostic des LAM selon les critères de MRC	67
Tableau VII: Classification de l'European Group for Immunophénotyping of Leukemias (EGIL) des leucémies lymphoblastiques (LAL).	86
Tableau VIII : Caractéristiques phénotypiques des leucémies aiguës myéloïdes	87
Tableau IX: Identification de BAL par détermination du score immunologique de l'EGIL «.....	89

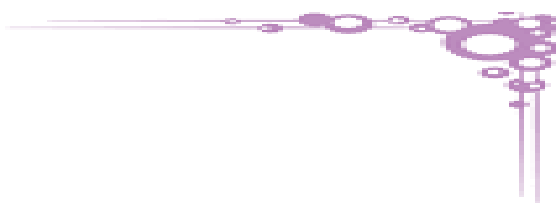
Valeur en points attribuée à chaque marqueur pour les lignées B, T et Myéloïde» .	89
Tableau X: Classification OMS 2008 des leucémies aiguës myéloïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes.....	90
Tableau XI : Classification OMS 2008 néoplasie à précurseurs lymphoïdes	91
Tableau XII : Classification OMS 2008 leucémie aiguë de lignée ambiguë.....	92
Tableau XIII : Leucémie aiguë de phénotype mixte	92
Tableau IVX : Facteurs pronostiques de leucémies aiguë lymphoblastique	94



Sommaire

I.INTRODUCTION	2
II.OBSERVATIONS	5
1. Observation N°1	5
2. Observation N°2	8
3. Observation N°3	11
4. Observation N°4	14
5. Observation N°5	18
6. Observation N°6	21
III.DISCUSSION	27
A. PHYSIOPATHOLOGIE	27
1) Hématopoïèse	27
2) Hématopoïèse leucémique	29
B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	32
1) Leucémie aiguë myéloïde	33
2) Leucémie aiguë lymphoïde	34
3) Leucémie de lignée ambiguë	36
C. FACTEURS DE RISQUES	36
D. DIAGNOSTIC DE LEUCEMIE AIGUË	42
I) Diagnostic Clinique	42
II) diagnostic biologique	46
1) Hémogramme	46
2) Frottis sanguins	48

3) Le myélogramme.....	51
4) Biopsie ostéomédullaire	53
5) Immunophénotypage	53
6) La cytogénétique	63
7) Biologie moléculaire	69
E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	74
F. CLASSIFICATIONS DES LEUCEMIES AIGUËS	76
I.CLASSIFICATION FRANCO-AMERICANO-BRITANNIQUE (FAB)	76
II.(CLASSIFICATION DE L'EUROPEAN GROUP FOR IMMUNOPHENOTYPING OF LEUKEMIA (EGIL).	85
III.CLASSIFICATION OMS	89
G. PRONOSTIC	93
H. TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUËS	97
1. Principe de traitement des LAM	97
2. Principe de traitement des LAL	100
I. SUIVI BIOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES	103
J. SURVEILLANCE DE TRAITEMENT.....	105
K. LES RECHUTES	110
Conclusion	112
Résumés	
Annexe	
Références	



Introduction

I. INTRODUCTION

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène d'affections hématologiques clonales caractérisées par la prolifération maligne dans la moelle osseuse d'un clone cellulaire anormal du tissu hématopoïétique et bloqué à un stade précis de différenciation avec expansion de cellules immatures (blastes) qui peuvent être présentes dans le sang périphériques.

On définit deux grands types de LA : Lymphoblastiques (LAL) et Myéloblastiques (LAM), en fonction de l'origine du précurseur hématopoïétique atteint [1].

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est principalement une pathologie de l'enfant et de l'adolescent avec un pic d'incidence vers quatre ans. Tandis que l'incidence de leucémie aiguë myéloïde (LAM) augmente progressivement avec l'âge avec une médiane de survenue autour de 65 ans [2].

Le diagnostic de LA est évoqué lors de la mise en évidence de cellules blastiques à l'examen morphologique d'un frottis de sang ou de moelle, dans un contexte d'hyperleucocytose ou au contraire de cytopénie périphérique, avec ou sans syndrome tumoral ou autres manifestations cliniques évocatrices [3].

La détermination avec précision de la lignée cellulaire (myéloïde ou lymphoïde) au cours de la leucémie aiguë (LA) est une étape cruciale dans le diagnostic et la conduite thérapeutique ultérieure.

La classification FAB (franco-américano-britannique), à la fin des années 1970, a utilisé les caractéristiques morphologiques des cellules blastiques examinées au microscope pour distinguer trois formes de LAL et huit formes de

LAM, parmi lesquelles les entités M6 et M7 représentant respectivement les leucémies érythroblastiques et mégacaryocytaires.

L'organisation mondiale de santé (OMS) a abandonné en 2008 cette nomenclature, mais mentionne de façon systématique les caractéristiques cytogénétiques et immunophénotypiques des hémopathies malignes [4].

L'étude des marqueurs immunologiques est devenue une étape incontournable du diagnostic des leucémies aiguës, complément indispensable de l'examen morphologique des cellules au microscope.

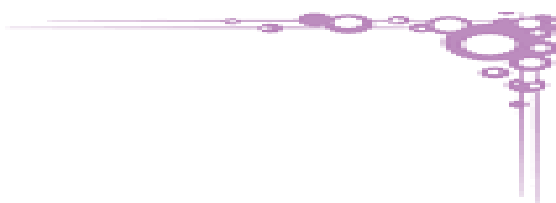
Il permet de confirmer la lignée cellulaire engagée dans le processus leucémique, et de préciser le stade de blocage des blastes dans leur différenciation.

De nos jours, sur le plan thérapeutique la leucémie aiguë est remarquable par la grande sensibilité à la chimiothérapie anticancéreuse qui procure des rémissions complètes et prolongées, voire la guérison.

Cependant l'utilisation des protocoles modernes basés sur la polychimiothérapie assurant la survie prolongée aux patients, relève d'une grande patience et rigueur [5].

➤ L'objectif de notre travail est :

- De rapporter le diagnostic de six cas de leucémie aiguë suivis au service d'Hémo-oncologie Pédiatrique (Rabat), en soulignant l'intérêt de la cytologie et de l'immunophénotypage dans l'identification et la détermination de la lignée cellulaire engagée dans le processus leucémique.



Observations

II. OBSERVATIONS

1. Observation N°1

Il s'agit de l'enfant B.Y âgé 18 mois, originaire de Rabat sans notion de consanguinité et qui présente comme antécédent une notion de révulsion des yeux à 3 jours et à 3 mois de vie avec perte de connaissance d'une durée de 45 minutes.

Il présente depuis un mois une protrusion de l'œil droit avec augmentation du périmètre crânien et des cris incessant évoluant dans un contexte de fièvre, sueurs et altération de l'état général.

• L'examen clinique initial a trouvé :

- Une exophtalmie de l'œil droit
- Des ecchymoses palpébrales et quelques adénopathies lenticulaires au niveau axillaire droit.

Il a un bon développement psychomoteur avec une motricité et sensibilité conservées.

L'examen testiculaire est normal.

- Une TDM cérébrale a été réalisée retrouvant un processus lésionnel intra orbitaire droit et parietooccipitale gauche avec lyse osseuse de la paroi inférieure du globe oculaire droit et extension intra sinusal maxillaire droite évoquant en premier un lymphome ou une leucémie sans qu'une atteinte métastatique ne soit éliminée.
- L'électroencéphalogramme est sans anomalies.

- Une échographie abdominale faite objective une splénomégalie homogène.
- Les sérologies sont négatives.
- L'hémogramme a montré les résultats suivants :

Leucocytes (/mm³) + PNN + Monocytes + Lymphocytes	10.340 720 1600 7100	+ Neutropénie + Monocytose + Lymphocytose
Hémoglobine (g /dl)	7.3	Anémie hypochrome microcytaire.
VGM (fl)	72.2	
TCMH (%)	23.3	
CCMH (pg)	32.3	
Plaquettes (/mm³)	35 000	Thrombopénie

• Le myélogramme, montre un sang médullaire amégacaryocytaire avec envahissement par 94% par des blastes de moyenne à grande taille avec un aspect nucléo-cytoplasmique élevé, un noyau à chromatine fine nucléolée et un cytoplasme réduit, basophile et agranulaire. Certains blastes sont vacuolés (*Figure 1*).

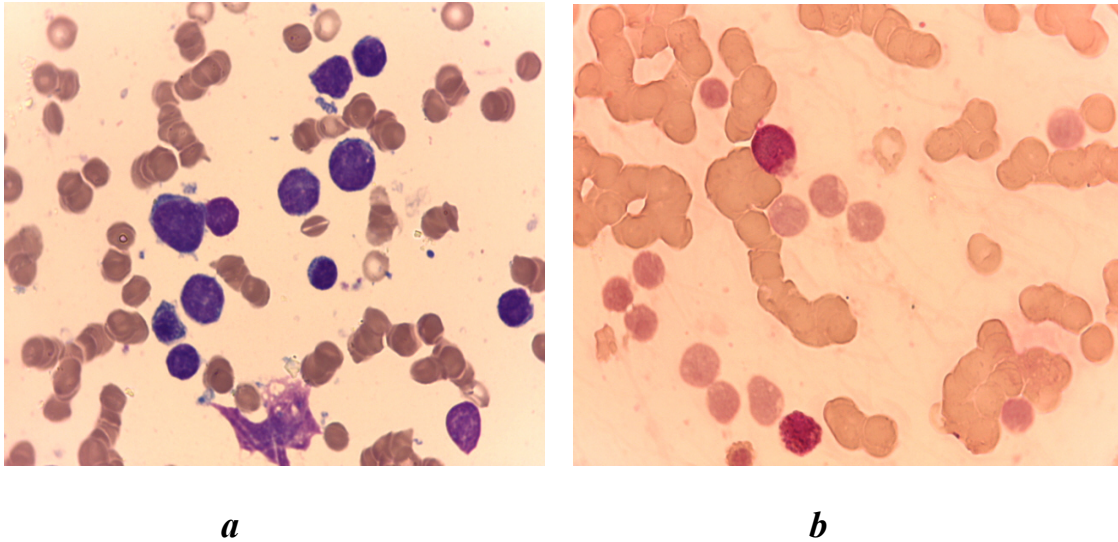


Figure 1 : a : Images des blastes colorées au MGG et observées à l'objectif×100.

b : Image des blastes après la réaction à la myéloperoxydase

La réaction cytochimique à la MPO est négative dans 100% des blastes. Ainsi, l'aspect cytologique est en faveur d'une leucémie aiguë monoblastique.

Le bilan d'hémostase objective un TP diminué à 55%.

- L'immunophénotypage montre la présence d'une population blastique exprimant les marqueurs suivants : CD 10, CD 19, CD 22, CD 79a et HLA-DR.

Ce profil immunophénotypique est compatible avec une LAL de type B.

- L'étude du caryotype montre la présence de deux clones cellulaires :

- un clone hyperploïde majoritaire comportant une trisomie 4 et 8 associés à une translocation réciproque entre le bras long du chromosome 1 et le bras court du chromosome 19 (84%).

- un clone diploïde normal sans anomalies chromosomiques décelés dans la limite de la résolution du caryotype métaphasique (16%).

Ainsi, la formule chromosomique est comme suit :

-48 XY, t(1,19), (q23, p13), +4, +8(21)

-46 XY(4)

Le patient a été traité comme LAL de type B, avec présentation ophtalmique atypique. Selon le protocole requis et il est toujours suivi au service CHOP.

2. Observation N°2 :

Il s'agit de l'enfant B.M, âgée de 11 ans, originaire de khémisset ; sans notion de consanguinité et sans antécédents pathologiques notables. L'histoire de la maladie remonte à 10 jours par l'installation de céphalées en casque sans vomissements ni photophobie ni taches cutanées.

Tout ceci est accompagné d'une asthénie, fièvre non chiffrée et de douleurs osseuses au niveau du rachis cervical. Il a été mis sous traitement antibiotique et antipyrétique par un médecin généraliste sans amélioration clinique.

•L'examen clinique initial a trouvé :

- Une pâleur, avec un état fébrile (40° c).
- Un mauvais état général avec la nuque raide et douleurs à la pression des sinus frontaux et maxillaires.
- Un syndrome tumoral (Adénopathies cervicales bilatérales non douloureuses ni inflammatoire avec douleurs osseuses à la palpation des

vertèbres cervicales, au niveau des os, des avant-bras, du tibia et au niveau des métatarses gauches.

- L'examen abdominal ne trouve pas d'hépto-splénomégalie.

L'hémogramme a montré les résultats suivants :

PNN (/ mm ³)	100	Neutropénie
Hémoglobine (g /dl)	10.9	Anémie hypochrome microcytaire.
VGM (fl)	72.9	
TCMH (%)	24.4	
CCMH (pg)	33.4	Normal
Plaquettes (/mm³)	183 000	Normal

On constate la présence d'anomalies quantitatives de l'hémogramme ce qui rend indispensable l'examen du frottis sanguin au microscope.

•Le Myélogramme montre une richesse cellulaire très moyenne avec absence de mégacaryocytes. 99% des CNE sont des blastes de taille moyenne à grande, à noyau parfois nucléolé, à cytoplasme très basophile et sans granulations avec présence d'expansion cytoplasmique ou BLEBS; La MPO est négative dans 100% des blastes (*Figure 2*).

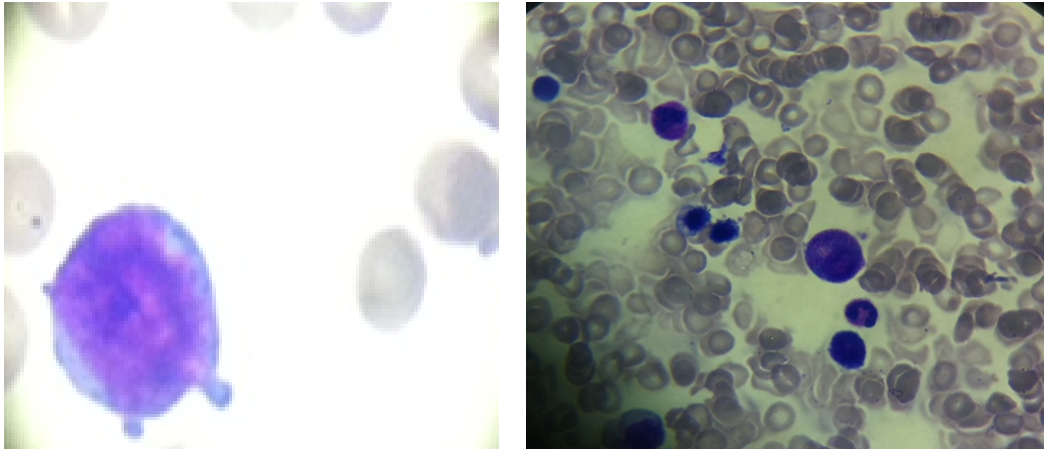


Figure 2: Images du frottis de la patiente colorées au MGG et observée à (l'objectif×100)

Selon la classification FAB, on peut dire que cet aspect cytologique évocateur d'une leucémie aiguë mégacaryocytaire (LAM7).

Le traitement comme une LAM a été instauré vu le mauvais état général de la patiente sans attendre le résultat de l'immunophénotypage.

Ce dernier objective la présence d'une population blastique exprimant les marqueurs suivant : CD 10, CD 13, CD 19, CD 22, CD79a, CD 34 et HLA-DR. Ainsi, il s'agit d'une LAL de type B avec expression du CD 13.

- L'examen cytogénétique montre une absence d'anomalies chromosomiques décelées sur toutes les mitoses. La formule chromosomique est : 46 XX.
- les sérologies virales sont négatives.
- L'étude cytologique du LCR :

Absence des blastes dans LCR

- La chimiothérapie contre la LAM a été arrêtée et le traitement est rectifié visant ainsi une LAL de type B.
- L'évolution a été marquée par l'apparition d'une hémiparésie gauche flasque et de troubles de l'équilibre au cours de la marche pour lesquels la patiente a bénéficié de séances de kinésithérapie.

3. Observation N°3 :

Il s'agit de l'enfant K.A âgée de 11 ans, originaire de Tétouan, sans notion de consanguinité ayant comme antécédent une tuberculose pulmonaire pour laquelle elle a été traitée à l'âge de six ans.

Le début de la maladie remonte à six mois par l'apparition d'une pâleur cutanéomuqueuse avec arthralgies au niveau des doigts et des orteils le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement chiffré à 15kg.

Elle fut hospitalisée il y a un mois au CHP de Tétouan pour transfusion de 2 Culots de GR puis adressée au CHOP pour prise en charge.

- L'examen à l'admission trouve :
 - Une pâleur cutanéomuqueuse avec sensibilité à la mobilisation des doigts et des orteils ceci sans syndrome tumoral associé.

•L'hémogramme donne les résultats suivants :

Leucocytes (/mm³)	1670	Leucopénie
Taux de réticulocytes (/mm³)	39 300	Anémie normochrome normocytaire arégénérative.
Hémoglobine (g /dl)	7.8	
VGM (fl)	82.5	
TCMH (%)	30.4	
CCMH (pg)	36	
Plaquettes (/mm³)	32 000	Thrombopénie

•Le médullogramme objective une richesse cellulaire très moyenne :

Les mégacaryocytes sont absents. Présence de blastes à 85% d'aspect hétérogène, de taille petite à moyenne, à noyau nucléolé et à cytoplasme réduit, le plus souvent sans granulations.

La lignée neutrophile est présente à 2%. La lignée érythroblastique est présente à 3%, et présence de 9% de lymphocytes (*Figure 3*).

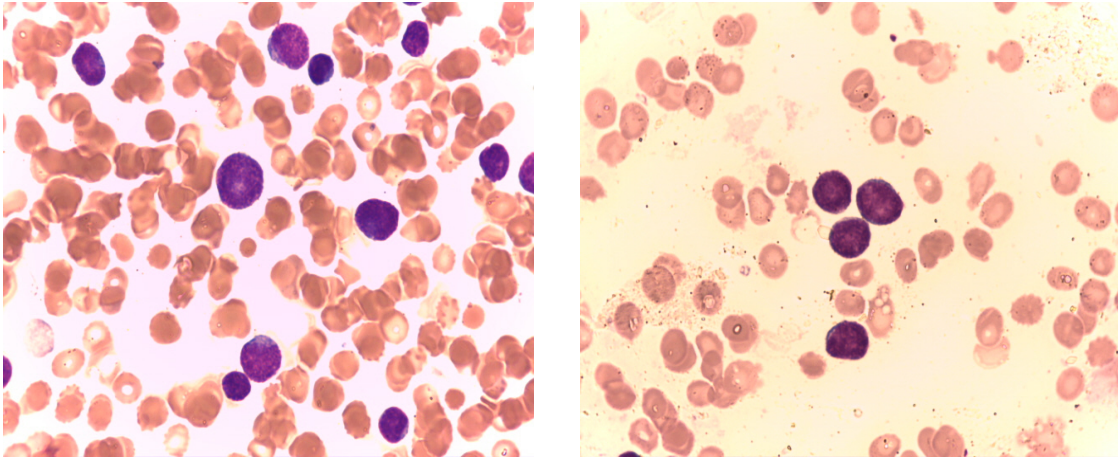


Figure 3: Images des blastes colorées au MGG et observées à l'objectif×100.

La réaction MPO est positive dans 14% des blastes avec présence de très rares corps d'Auer. (Figure 4).

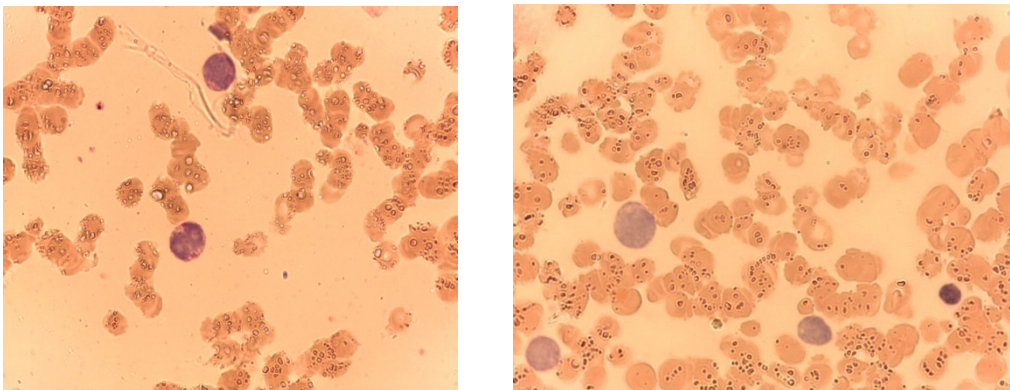


Figure 4: Images des blastes après la réaction à la myéloperoxydase (Objectif ×100)

Un comptage effectuée sur les CNE montre la présence de 95% de blastes le plus souvent de type I (sans granulations) et de rares blastes de type II (avec granulations) ,4% des CNE sont des neutrophiles et 1% des éosinophiles. L'aspect est en faveur d'une leucémie aiguë sans maturation (LAM1) selon la classification FAB.

- L'immunophénotypage montre la présence d'une population blastique exprimant les marqueurs suivants : CD10, CD19, CD22, CD79a, CD117 partiel, TdTdim et HLA-DR. Profil en faveur d'une LAL de type B avec expression du CD117.

- Le caryotype hématologique montre la formule chromosomique suivante :
46, XX,-20, +21[19]/46, XX [3]. Caryotype diploïde comportant une monosomie 20 associée à une trisomie 21 dans 19 mitoses sur les 22 mitoses examinées (86%). Par ailleurs, absence d'anomalies chromosomiques décelées dans la limite de résolution du caryotype métaphasique dans 3 mitoses (14%).

- L'étude cytologique du LCR :

Présence des blastes dans LCR.

- L'échographie abdominale objective une hépatosplénomégalie homogène.

- La malade fut traitée comme LAL B selon le protocole MARAII OG RE (LCR+).

A j8 de la préphase la recherche de blastes dans le LCR est négative (3eme LCR) ;

La patiente est décédée à j25 d'induction.

4. Observation N°4 :

Il s'agit de l'enfant L.L, âgée de 09 ans, originaire de Meknès sans notion de consanguinité et sans antécédents pathologiques notables. Le début de sa maladie remonte à 03 mois par l'apparition d'une pâleur cutanéomuqueuse,

d'une anorexie, d'une douleur abdominale dans un contexte d'amaigrissement et de fièvre non chiffrée.

Tout ceci a motivé les parents à consulter à plusieurs reprises à Meknès où un hémogramme a été demandé ayant objectivé plusieurs anomalies puis la patiente fut adressée au CHOP pour prise en charge.

•L'examen clinique initial a trouvé :

- Une pâleur extrême, des conjonctives décolorées avec une grande altération de l'état général.
- Syndrome tumoral (une splénomégalie à 7cm, et des adénopathies sous maxillaires et inguinales).

•La première numération faite à Meknès montrant les résultats suivants :

Leucocytes (/mm³) +Monocytes (/mm³)	53 200 2660	Hyperleucocytose + Monocytose
Hémoglobine (g /dl)	4.5	Anémie macrocytaire.
VGM (fl)	108	
Plaquettes (/mm³)	83 000	Thrombopénie

Avec présence de 85% de blastes sur le frottis sanguin.

Un hémogramme réalisé à l'admission au CHOP retrouve les mêmes anomalies avec hémoglobine à 3,2g/dl.

La patiente fut transfusée par 2 culots de GR avec hyperhydratation.

- Le médullogramme réalisé le même jour, objective un sang médullaire de richesse moyenne avec absence de mégacaryocytes.

L'envahissement médullaire de l'ordre de 84% de la cellularité totale par des blastes de taille de petite à moyenne, à cytoplasme réduit, basophile et renfermant quelquefois de très fines granulations, le noyau arrondi et nucléolé (*Figure 5*).

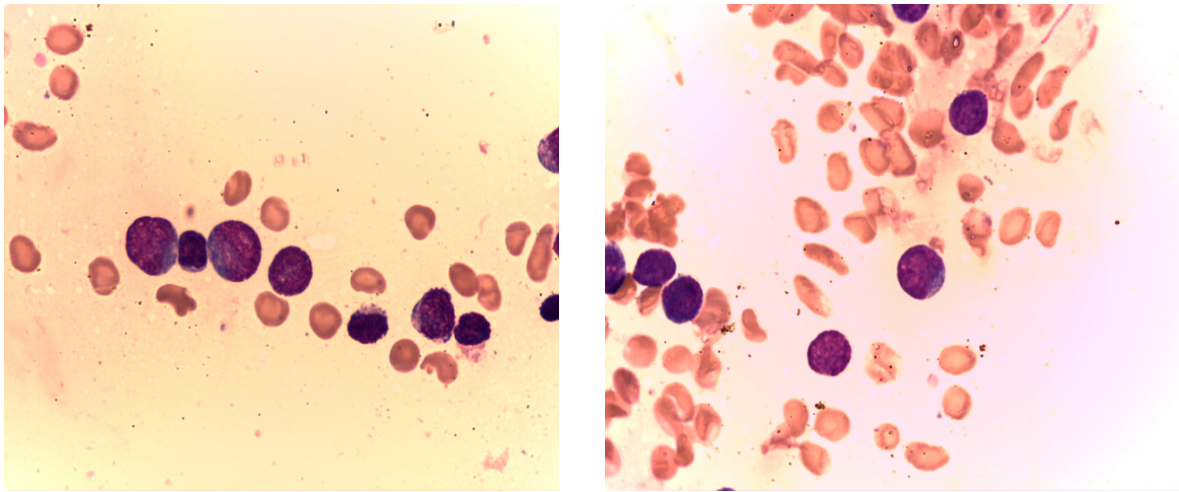


Figure 5: Images du frottis médullaire de la patiente après coloration MGG (objectif 100)

La lignée erythroblastique est présente à 1%. Présence de 13% de lymphocytes. La réaction MPO est positive dans 9% des blastes. L'aspect cytologique en faveur d'une leucémie aiguë avec 9% de blastes MPO positive, difficile à classer.

- L'immunophénotypage trouve une population blastique exprimant les marqueurs suivants : CD 10 dim, CD13, CD19, CD22, CD34, CD79a, TdT, HLA-DR et MPO dim.

Le profil est compatible avec une Leucémie Aiguë de Phénotype Mixte selon la nouvelle classification OMS.

•Le caryotype hématologique montre une formule chromosomique comme suit : 46, XX, der(5) (q ?),-6,-13, der(14) t (14 ;?)(q32 ;?), +mar2 [8]/45, XX, der(5) (q ?),-13, der(14) t (14 ;?)(q32 ;?)-17,-21, +mar1, +mar2 [7]/46, XX [5].

Présence de 3 clones cellulaires :

- Un clone diploïde à 46 chromosome comportant un dérivé d'un chromosome 5 par remaniement de son bras long, une monosomie 6 et 13, un dérivé d'un chromosome 14 par translocation possible de son bras long avec un chromosome d'origine inconnue et on note la présence de 2 marqueurs chromosomiques (40%).
- Un clone hypoploïde à 45 chromosomes comportant les mêmes anomalies chromosomiques du clone initial en plus d'une monosomie 17 et 21(35%).
- Un clone diploïde normal sans anomalies chromosomiques décelées dans la limite de la résolution du caryotype métaphasique (25%).

La FISH a été réalisée, qui a noté l'absence du remaniement et/ou amplification du locus c-MYC pour toutes les cellules observées.

•L'étude cytologique du LCR :

- Pas de blastes dans LCR

•les sérologies sont négatives.

La patiente fut traitée comme LAL B. Actuellement, la patiente est j8 d'induction.

5. Observation N°5 :

Il s'agit de l'enfant A.A ,originaire de la Mauritanie, âgé de 2 ans sans antécédents pathologiques notables dont le début de la symptomatologie remonte à 4 mois par l'apparition d'une douleur osseuse des deux membres inférieurs évoluant dans un contexte de fièvre intermittente et d'altération de l'état général.

Il a consulté à l'hôpital de Nouakchott où il a été hospitalisé pour bicytopenie et a reçu deux culots globulaires et deux culotes plaquettaires. Il a bénéficié d'un médullogramme en faveur d'une leucémie mais sans document justificatif. Il a été transféré au CHOP pour prise en charge.

•L'examen clinique initial a trouvé :

- ✚ L'enfant en mauvais état général, légèrement dyspnéique, des conjonctives décolorées et des ecchymoses palpébrales en lunettes.
- ✚ Des œdèmes des membres inférieurs.
- ✚ une hépatomégalie, des adénopathies latéro-cervicales bilatérales, des adénopathies inguinales et des douleurs osseuses à la mobilisation.
- ✚ Une TDM orbitocérébrale montre des atteintes osseuses os de la face : atteintes osseuses lytiques diffuses des os de la face (os sphénoïdal, le maxillaire supérieur de la mandibule ainsi que l'articulation temporomandibulaire et le rocher).

L'aspect à la TDM est en faveur d'une localisation faciale et orbitaire droite extra conique d'une hémopathie maligne de type leucémie.

L'hémogramme montre:

PNN (/ mm³)	670	Neutropénie
Taux de réticulocytes (/mm³)	5 700	Anémie normochrome normocytaire arégénérative.
Hémoglobine (g /dl)	7.89	
VGM (fl)	80.7	
TCMH (pg)	29.3	
CCMH (%)	36.2	
Plaquettes (/mm³)	13 000	Thrombopénie

•Le myélogramme objective une absence de mégacaryocytes avec envahissement par 85% de blastes de taille moyenne à grande avec un rapport élevé, un noyau à chromatine fine et nucléoléé, un cytoplasme réduit, basophile et agranulaire avec présence de rares vacuoles (*Figure 6*).

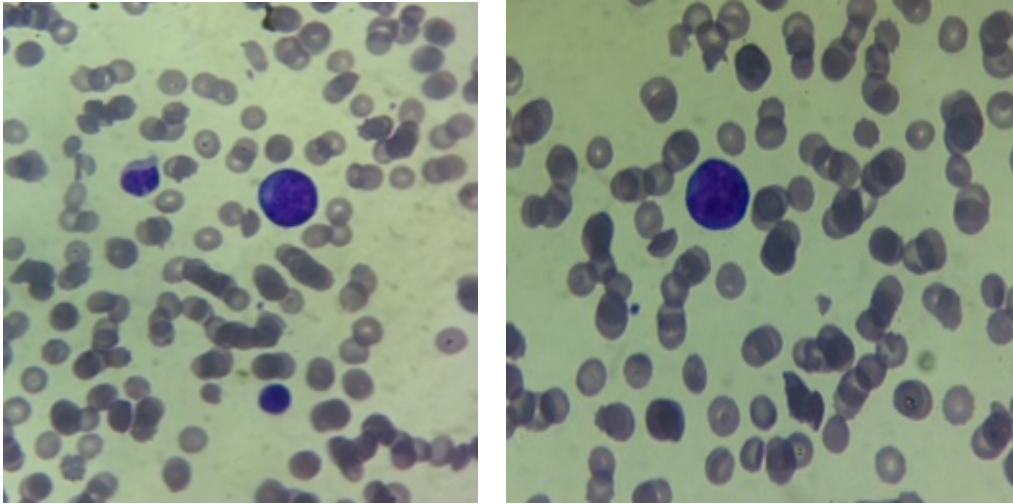


Figure 6 : Images du frottis médullaire colorées au MGG et observées à (l'objectif×100)

La réaction cytochimique à la MPO est négative chez 100% des blastes. Aspect cytologique en faveur d'une leucémie aiguë monoblastique.

- L'immunophénotypage montre une population blastique exprimant les marqueurs :

CD 7, CD 11c, CD 13, CD 33, CD 41a et CD 61. La positivité des marqueurs plaquettaires sur la population blastique (CD 41a et CD 61) est en faveur d'une LAM7.

- Le caryotype montre la présence d'un clone hyperdiploïde à 59 chromosomes comportant une délétion terminale du bras long d'un chromosome 1, une trisomie 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 20 et 21 ainsi que deux marqueurs chromosomiques d'origine inconnue.

Il existe également un chromosome 21 supplémentaire qui serait d'origine constitutionnelle.

Le patient présente une progression rapide de l'infiltration de la face avec apparition d'une gêne respiratoire ayant nécessité l'instauration de la chimiothérapie. Juste après le début de celle-ci, l'enfant présente un syndrome de lyse tumoral qui s'est amélioré après hyperhydratation et prise de ZYLORIC.

Aussi, l'enfant présente un syndrome infectieux sans foyers cliniques ayant bien évolué sous antibiothérapie.

6. Observation N°6 :

Il s'agit de l'enfant E .M, âgée 08 ans, 1ere d'une fratrie de trois, originaire de Rabat et sans antécédents pathologiques particuliers. Le début de la maladie remonte à 3 mois par la constatation par les parents d'une pâleur cutanéomuqueuse avec asthénie et amaigrissement non chiffré.

Puis, il y a eu apparition d'épistaxis récidivantes ayant motivé les parents à consulter à titre externe ou un hémogramme a été demandé ayant objectivé une pancytopenie ; d'où son transfert au CHOP pour prise en charge.

•L'examen clinique à l'admission trouve :

- Un enfant pale, ictérique avec présence d'ecchymoses diffuses et de taches purpuriques au niveau des jambes.
- Des adénopathies cervicales sous mandibulaires et des adénopathies inguinales bilatérales.
- L'examen abdominal trouve une pointe de rate.
- L'examen ostéoarticulaire objective une douleur à la mobilisation des deux membres inférieurs sans signes inflammatoires associés.

- L'examen cardiovasculaire objective un souffle systolique au foyer ventral.
- L'échographie abdominale est en faveur d'une hépatomégalie homogène avec lithiase rénale droite et présence d'un pancréas tuméfié.

•La patiente a bénéficié d'un hémogramme qui donne :

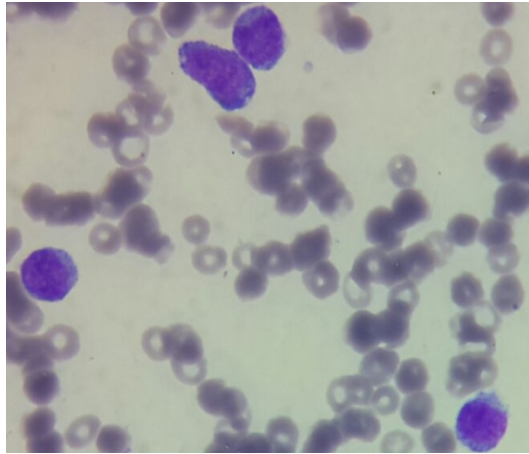
Leucocytes (/ mm³) +Monocytes (/ mm³)	11 540 3580	+ Monocytose
Hémoglobine (g /dl)	10.3	Anémie normochrome normocytaire.
VGM (fl)	80.7	
TCMH (%)	28.9	
CCMH (pg)	35.8	
Plaquettes (/ mm³)	15 000	Thrombopénie

Les trois tentatives de ponction sternale sont revenues blanches.

•La biopsie ostéomédullaire montre une moelle massivement envahie par un processus leucémique nécessitant un immunophénotypage : CD 3, CD 20, Tdt et CD 117.

La patiente quitte le service en l'absence de diagnostic précis. Il revient après 20 jours pour une nouvelle tentative de ponction sternale.

•Le myélogramme montre une richesse cellulaire très moyenne avec absence de mégacaryocytes, 81% des CNE sont des monoblastes avec présence d'un contingent de promonocytes+monocytes à 18% (**Figure 7**).



(Figure 7) : Images du frottis médullaire de la patiente colorées au MGG et observée à l'objectif×100.

La lignée neutrophile est présente à 01%. La réaction MPO est négative chez 100% des blastes. L'aspect cytologique est en faveur d'une leucémie aiguë monoblastique.

•L'immunophénotypage montre la présence de deux populations :

- Une population faite de lymphoblastes de type T qui représente 28% des cellules nucléés avec expression des : c CD 3, CD 7, CD 11 c, CD 13, CD 22dim, CD 33, CD 34, et HLA-DR.

- Les myéloblastes représente 82% des cellules nucléés et expriment les marqueurs : CD 7, CD 11c, CD 13 dim, CD 33, CD 34 et HLA-DR.

Le profil immunophénotypique est en faveur d'une leucémie mixte selon la nouvelle classification de l'OMS.

- Le caryotype montre la formule suivante :

- 49, XXX, +19, +22 avec ainsi, une hyperploïdie concernant les chromosomes X, 19 et 22.

- La recherche de blastes dans le LCR est négative.

La chimiothérapie a été démarrée et à j21 d'induction le patient présente une fièvre avec douleurs abdominales motivant une TDM thoracoabdominale qui a montré la présence d'un plastron appendiculaire et de multiples opacités de type alvéolaire basales bilatérales.

Le patient a été mis sous traitement antibiotique avec bonne évolution clinique.

Tableau I: C'est un tableau récapitulatif regroupant tous les patients, montrant les données initiales de l'hémogramme, le myélogramme, l'immunophénotypage, la classification, le caryotype et la présence ou non d'une atteinte du système nerveux central.

PATIENTS	HEMOGRAMME	BLASTES %	MYELOGRAMME ET IMMUNOPHENOTYPAGE	CLASSIFICATION	LCR	CARYOTYPE
P1	Gb: 10.340/mm ³ Hb : 7.3 g/dl VGM: 72.2fl TCMH: 23.3% PLT: 35 000 /mm ³	94%	100% de blastes MPO négatifs. CD10, 19, 22 et 79a positifs, HLADR+	LAL B	Absence des Blastes	Anormal
P2	PNN:100/mm ³ Hb: 10.9 g/dl VGM: 72.9fl TCMH:24.4% PLT :183 000/mm ³	99%	100% de blastes MPO négatifs. CD10, 13, 19, 22,34 et 79a positifs, HLADR+	LAL B	Absence des Blastes	Normal
P3	Gb: 1670/mm ³ Hb : 7.8 g/dl VGM: 82.5 fl TCMH: 30.4 % PLT: 32000/mm ³	85%	14 % de blastes MPO positif. CD10, 19, 22, 79a, 117 positifs, TdT HLADR+	LAL B	Présence des Blastes	Anormal
P4	Gb:53 200 /mm ³ Hb : 4.5 g/dl VGM :108 fl PLT : 83 000 /mm ³	84%	9% de blastes MPO positifs. CD 10 dim, CD13, CD19, CD22, CD34, CD79a, TdT, HLA-DR+ et MPO dim.	Leucémie Aiguë de Phénotype Mixte	Absence des Blastes	Anormal
P5	PNN: 670 /mm ³ Hb: 7.89 g/dl VGM: 80.7 fl TCMH: 29.3% PLT: 13 000 /mm ³	85%	100% de blastes MPO négatifs. CD 7, CD 11c, CD 13, CD 33, CD 41a et CD 61	LAM 7	Absence des Blastes	Anormal
P6	Gb: 11540 /mm ³ Hb : 10.3 g/dl VGM : 80.7 fl TCMH:28.9% PLT : 15 000 /mm ³	81%	100% de blastes MPO négatifs. Des lymphoblastes de type T qui représente 28% des cellules nucléées avec expression des : c CD 3, CD 7, CD 11 c, CD 13, CD 22dim, CD 33, CD 34, et HLA-DR. Des myéloblastes représente 82% des cellules nucléées et expriment les marqueurs : CD 7, CD 11c, CD 13 dim, CD 33, CD 34 et HLA-DR.	Leucémie aiguë de phénotype mixte	Absence des blastes	Anormal

*Discussion et Revue
De
La Littérature*

III. DISCUSSION :

Les leucémies aiguës sont un groupe hétérogène d'entités clinico-biologiques, elles représentent 10 à 15 % des hémopathies malignes. C'est le cancer le plus fréquent de l'enfant.

Depuis une vingtaine d'années, la classification des leucémies aiguës fait appel aux recommandations du groupe FAB.

Actuellement, le développement des études immunologiques, de la génétique et de la biologie moléculaire a permis de mieux caractériser les diverses entités et comprendre les mécanismes physiopathologiques des leucémies aiguës avec la classification OMS.

Les progrès liés à une meilleure stratification des facteurs pronostiques et une amélioration des soins de support permettent actuellement des taux de survie à long terme de 70 à 80% des leucémies aiguës lymphoblastiques et 50 à 60% des leucémies aiguës myéloblastiques [6-7].

A. PHYSIOPATHOLOGIE :

1) *Hématopoïèse* [9]

L'hématopoïèse est le processus physiologique qui assure la production et le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines matures. Elle est initiée par les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui vont donner naissance progressivement à des progéniteurs, puis des précurseurs et enfin aux cellules sanguines matures (figure 8).

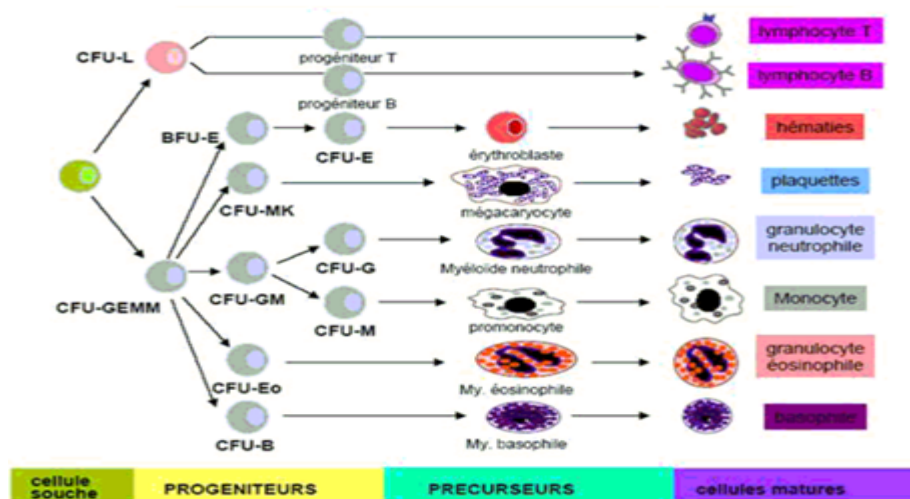


Figure 8 : Hématopoïèse [8].

L'ensemble de toutes les cellules sanguines (du précurseur à la cellule mature) forme le tissu hématopoïétique.

Les cellules sanguines matures sont divisées en trois catégories dans l'organisme humain :

- Les érythrocytes, les plaquettes et les leucocytes.

Les leucocytes sont divisés en trois sous-catégories comprenant les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes.

L'hématopoïèse a lieu dans les organes hématopoïétiques, à savoir la moelle osseuse (myélopoïèse et lymphopoïèse B), le thymus (lymphopoïèse T), et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, amygdales, intestin, bronches, glandes salivaires, peau).

▪ Cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les CSH sont des cellules quiescentes, indifférenciées, caractérisées par leur capacité à s'auto-renouveler (donner une cellule fille identique à la cellule mère) et par leur multipotence (capacité à se différencier en plusieurs types cellulaires constituant le tissu sanguin).

La majorité des CSH sont en sommeil, et sous l'influence de facteurs stimulants, elles quittent leur état de repos. Certaines vont rejoindre le pool de cellules souche en gardant leur capacité d'omnipotence, d'autres vont se différencier.

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

Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance, interleukines) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

2) Hématopoïèse leucémique :

La leucémogénèse est l'ensemble des mécanismes responsables d'une prolifération cellulaire avec blocage de la maturation. Le processus leucémique est donc l'apparition d'un clone cellulaire provenant d'une cellule immature à un moment quelconque de sa différenciation.

Le type de leucémie aiguë est ainsi déterminé par l'origine de la lignée cellulaire dont provient le clone et par le degré de différenciation atteint au moment de la transformation maligne. Ces cellules malignes envahissent la moelle osseuse et peuvent passer dans le sang.

Elles sont bloquées dans leur différenciation, à la différence des clones cellulaires des syndromes myéloprolifératifs et des syndromes myélodysplasiques, et ne peuvent aboutir à une hématopoïèse normale et efficace.

Parallèlement, la diminution de l'hématopoïèse résiduelle définit l'insuffisance médullaire et les cytopénies périphériques conséquentes [10].

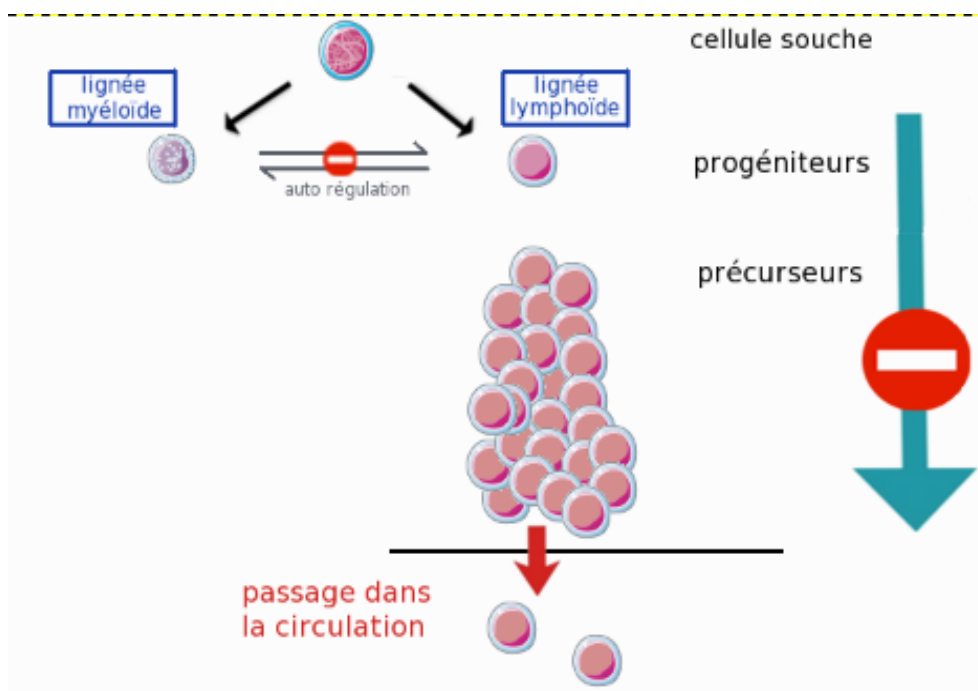


Figure 9: Schématisation du mécanisme général de la leucémogénèse [9].

Actuellement, les processus de leucémogénèse mis en jeu restent incertains mais l'implication d'une cellule souche leucémique présentant une capacité d'auto-renouvellement ou d'un progéniteur ayant acquis cette capacité par l'accumulation de mutations génétiques, restent des modèles de référence.

Selon le « *two-hit model* » de Gilliland, les événements oncogéniques clés qui vont conduire à la leucémie aiguë sont divisés en deux classes d'anomalies génétiques [10]:

- Evènements de type I conférant un avantage prolifératif et/ou une résistance à l'apoptose du clone malin. Les gènes mutés dans cette catégorie, sont des acteurs clés des voies de signalisation intracellulaire (récepteurs de tyrosine kinase *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*).

Ces anomalies ont conduit à la mise en évidence d'anomalies de la transduction du signal intracellulaire des cellules leucémiques.

Evènements de type II induisant un blocage de différenciation cellulaire impliquant principalement des facteurs de transcription, mutés ou le plus souvent impliqués dans des translocations chromosomiques récurrentes (*AML1-ETO*, *PML-RAR*...) [10].

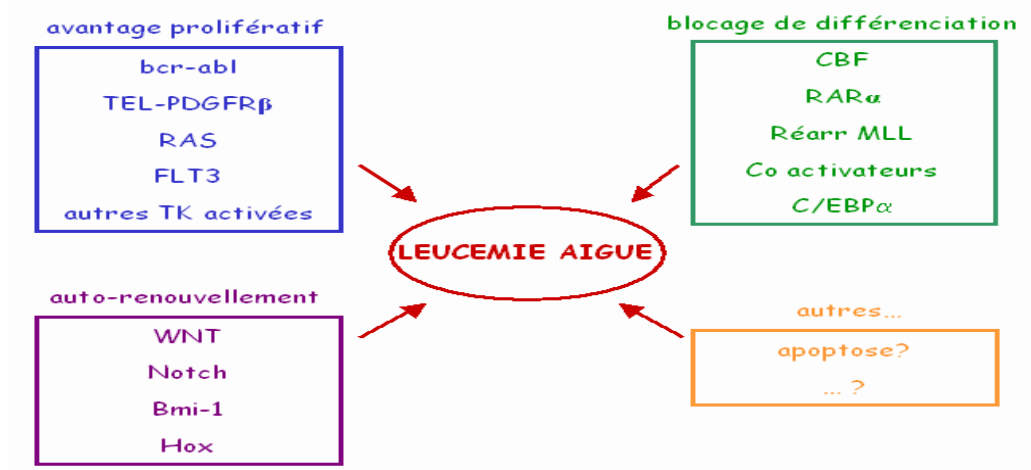


Figure 10 : Leucémogénèse : Processus multi-étapes [10].

Ces mutations génétiques sont souvent insuffisantes à elles seules pour induire une leucémie aiguë. Dans la plupart des cas, de nombreux facteurs variés peuvent être mis en cause dans la survenue d'une leucémie aiguë.

B. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

Les leucémies aiguës représentent 30 à 40% des cancers de l'enfant. Chez l'enfant, 75 à 80% des leucémies sont de types lymphoïdes.

Des formes dites indifférenciées ou de phénotype ambiguë sont observées dans près de 5% des cas [6].

En Europe et aux Etats-Unis, les LA représentent 80% des leucémies et environ 35% des cancers de l'enfant [1].

Au Maroc, environ 200 nouveaux cas par an de leucémie aiguë sont diagnostiqués, répartis entre le service d'Oncologie Pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat (service de PIIb) et l'hôpital du 20 Août de Casablanca. A

titre indicatif, à Rabat, 26 nouveaux cas de LAM ont été pris en charge en 2006, 13 en 2005, 17 en 2004 et 21 en 2003 [11].

1) Leucémie aiguë myéloïde :

Les LAM sont des expansions clonales de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, avec ou sans passage sanguin, et plus rarement encore localisation à d'autres tissus [12].

LAM représente 3% des pathologies maligne, c'est la néoplasie létale la plus fréquente survenant entre l'âge de 30 et 40 ans [13].

C'est la leucémie aiguë la plus répandue chez les adultes, son incidence augmente avec l'âge; ainsi que l'âge médian au diagnostic est de 63 ans. Elle représente environ 80% de toutes les leucémies aiguës chez les adultes [14].

Elle constitue un peu moins de 20% des leucémies aiguës (LA) de l'enfant et leur sexe ratio est de 1,1/1. On observe un pic d'incidence des LAM chez les nourrissons de moins d'un an, mais elles sont essentiellement rencontrées après 65ans [9].

Au Maroc, une étude était réalisée entre le 01/04/03 et le 31/03/09 dans le service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de Casablanca (N=532); l'âge médian de survenue des LAM est de 35 ans avec des extrêmes allant de 1 à 98 ans, les enfants ≤ 20 ans représentaient 22,9 % de cette population. Le sex-ratio (homme/femme) est de 0,95 [15].

La LAM a plusieurs sous-types; le traitement et le pronostic varient selon les sous-types.

la LAM est guéri dans 35-40% des personnes de moins de 60 ans et 5-15% plus de 60 ans. Les personnes âgées qui ne sont pas capables de résister à la chimiothérapie intensive ont une survie moyenne de 5-10 mois [16].

Tableau II : Répartition des LAM selon la classification FAB [17]

Sous-type de LAM	%
M0	2-3 % des LAM
M1	20%
M2	30%
M3	10%
M4	15-20 %
M5	10-15 %
M6	5%
M7	2%

2) Leucémie aiguë lymphoïde :

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales développées à partir d'une cellule lymphoïde bloquée à un stade précoce de sa maturation. Elles représentent environ 30 % de l'ensemble des tumeurs pédiatriques [18].

Les LAL sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte : 75% environ des cas rapportés surviennent chez des patients de moins de 18 ans avec un pic de fréquence entre 2 et 5 ans.

Les LAL B représentent 75% des cas chez l'enfant, les LAL T 25% environ. Chez l'adulte le taux des LAL T est plus faible, il se situe aux alentours de 15% [19].

La distribution des sous-types immunologiques dépend de l'âge : les LAL-pro-B et LAL-pré-B sont plus courantes chez le jeune enfant, la LAL-T est plus courante chez l'enfant plus âgé [13].

Cette affection s'observe plus fréquemment chez les garçons que chez les filles avec un sex-ratio (Garçon/Fille) proche de 1,2 pour les LAL-B et atteint 4 pour les LAL-T.

L'incidence des LAL varie selon les pays.

Le pic de fréquence de 1 à 5 ans est surtout marqué dans les pays occidentaux, peu marqué en Afrique, en Asie et dans la population noire américaine [20].

La majorité des enfants (75-80 % environ) peuvent être aujourd'hui guéris grâce aux polychimiothérapies intensives utilisées en milieu spécialisé [18].

Dans notre étude, tous les cas de LA s'observent à un âge de moins de 12 ans, dont la moitié étaient de type lymphoblastique.

Au Maroc en 2007, sur 814 cas, environ 67.3 % de cas de LAL ont été diagnostiqués chez les enfants et 29.5% de cas de LAM au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Rochd Casablanca.

Une étude faite entre 2013 et 2014, par le Laboratoire Central d'Hématologie du C.H.U. Ibn Sina, sur 104 cas de leucémies aiguës chez l'enfant confirmées par le myélogramme, 81 cas de LAL soit (77,89%) et 23 cas de LAM soit (22,11%) ont été retrouvées. [21].

3) Leucémie de lignée ambiguë:

Les données épidémiologiques concernant les leucémies aiguës de lignée ambiguë sont rares. Ces LA biphénotypiques sont estimées entre 3 à 4 % des LA. Elles sont observées aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [10].

C. FACTEURS DE RISQUES :

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

Les études épidémiologiques des leucémies aiguës chez les enfants ont examiné les facteurs de risque possibles, y compris génétiques, infectieux et environnementaux, dans une tentative pour déterminer l'étiologie.

▪FACTEURS CONSTITUTIONNELS

-DEFICITS CONGENITAUX

La trisomie 21 constitue un facteur de risque majeur de leucémie aiguë chez l'enfant, en particulier de leucémie aiguë myéloblastique.

Certains syndromes dus à des mutations ou des délétions génétiques identifiées, comme les syndromes d'instabilité chromosomique (anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, syndrome de Bloom), la neurofibromatose de Von Recklinghausen ou les déficits immunitaires congénitaux favorisent la survenue d'hémopathies malignes dès l'enfance.

Certains traitements immunosuppresseurs pourraient également être en cause dans le développement de LAM mais aussi de LAL [10].

Tableau III: Affections prédisposant à la survenue d'une leucémie aiguë chez l'enfant [22].

Anomalies chromosomiques constitutionnelles	Trisomie 21 Syndrome de Turner syndrome de Klinefelter	Fréquence des LAM7
Aplasie médullaire et cytopénie isolée	Anémie de Fanconi Erythroblastopénie de Blackfan-Diamond Amégacaryocytose constitutionnelle agranulocytose constitutionnelle syndrome de Kostmann syndrome schwachman-Diamond	LAM
Syndrôme de cassure chromosomique	Syndrôme de Bloom Ataxie télangiectasie xeroderma pigmentosum	LAM>LAL
Neurofibromatose		LAM>LAL

Un seul cas de leucémie aiguë mégacaryoblastique a été retrouvé chez un patient porteur d'une trisomie 21.

- ANTECEDENTS FAMILIAUX

Différentes observations suggèrent l'intervention de facteurs génétiques. Le risque de développer une LAL dans l'année est estimé à 20-25 % pour les jumeaux monozygotes d'un patient atteint de la LAL.

Pour la fratrie dizygote, le risque est quatre fois supérieur à celui observé dans la population générale [23].

■FACTEURS ACQUIS

-ANTECEDENTS D'HEMOPATHIE MALIGNE

Les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs ont en commun la possibilité d'évolution vers une leucémie aiguë. L'acutisation traduit l'évolution même du clone malin initial et l'accumulation d'anomalies cytogénétiques.

-AGENTS INFECTIEUX

Certains virus peuvent jouer un rôle majeur dans les processus cancérigènes.

Les plus courants chez les humains, le virus d'Epstein-Barr (EBV), est impliqué dans le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin et le cancer du nasopharynx très rare, et les virus de l'hépatite C et B peuvent également induire hépatocarcinome pendant l'enfance.

Jusqu'à présent, aucun virus n'a jamais été impliqué dans la leucémie infantile [21].

■FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

-CHIMIOOTHERAPIE CYTOTOXIQUE

Il est actuellement établi qu'il y a au moins deux familles de chimiothérapie qui sont associées au risque de tumeurs secondaires : les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II.

Dans une étude de la CCSS (Childhood Cancer Survivor Study), les agents alkylants représentent un facteur de risque de tumeurs secondaires important avec un RR de (1,4–2,2) et concernent essentiellement des leucémies myéloïdes

aux caractéristiques cytogénétiques spécifiques (monosomie ou une délétion partielle des chromosomes 5 et 7).

Elles surviennent généralement dans les 5 ans qui suivent le début de la chimiothérapie. Le risque est majoré par l'utilisation concomitante des épipodophyllotoxines et augmente avec la dose des traitements mais pas avec la modalité et le schéma thérapeutique;

Les inhibiteurs de la topo-isomérase II comprenant les anthracyclines, anthracènediones (par exemple, mitoxantrone) ainsi que les épipodophyllotoxines, telles que l'étoposide et le ténoposide augmentent le risque de leucémie myéloïde. Ce risque dépendait plus des modalités d'administration (risque plus élevé si administré en discontinue) que de la dose cumulée.

Il s'agit essentiellement de LAM 4 et LAM 5 selon la classification de FAB survenant précocement dans les 2-3 ans du traitement avec translocation fréquente impliquant le gène MLL.

D'autres classes d'antineoplasiques sont rapportées dans la littérature comme facteur de risque de leucémie aiguë avec des anomalies caractéristiques (t (8;21) (p11; p13,3)) après traitement par anthracycline [24]..

-RADIATIONS IONISANTES:

Le rayonnement ionisant est un des rares expositions pour lesquelles le lien de causalité avec la leucémie infantile, en particulier LAM, a été mis en place.

L'ampleur du risque dépend de la dose de rayonnement, la durée d'exposition, et l'âge de l'individu au moment de l'exposition. Des études ont montré la relation entre le degré d'irradiation et l'apparition de la leucémie.

L'effet potentiel de l'exposition aux rayonnements ionisants sur les enfants peut se produire lors de la préconception, la grossesse ou la période postnatale.

De nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'association potentielle entre la leucémie infantile et l'exposition aux rayonnements ionisants paternelle dans le lieu de travail avant la conception ou idée préconçue, aussi appelés "préjugé irradiation paternelle"[25].

-SOLVANTS (BENZENE ET AUTRES SOLVANTS ORGANIQUES)

Le benzène, est un produit chimique omniprésent utilisé dans la fabrication de peintures et plastiques et comme constituant dans les carburants et les colles de passe-temps.

C'est un agent cancérigène connu. Il a une forte relation exposition-réponse positive avec la leucémie aiguë, en particulier LAM, à une gamme d'expositions pas beaucoup plus élevés que la norme juridique en vigueur pour les travailleurs, tel que recommandé par le National Institute for Occupational Safety and Health.

Une étude récente en Californie a suggéré que les enfants vivant dans des zones avec des niveaux élevés de source ponctuelle polluants atmosphériques dangereux cancérigènes (HAP) sont à un risque accru de développer une leucémie. (Reynolds et al. 2003).

Une étude similaire récente en Grande-Bretagne a rapporté des associations entre berceau des enfants atteints de leucémie et la proximité de sites industriels qui libèrent des composés organiques volatils, les dioxines, le 1,3-butadiène, et le benzo [a] pyrène. (Knox, 2005) [25].

-PESTICIDES

L'influence de l'exposition aux pesticides sur le risque de cancer de l'enfant a déjà fait l'objet de plusieurs revues.

La plupart des études publiées aujourd'hui suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique.

Toutes les études qui ont recherché un lien avec l'exposition non professionnelle de la mère pendant la grossesse ont rapporté des associations positives significatives ou non, particulièrement avec l'utilisation domestique d'insecticides.

Les études sur l'exposition aux pesticides au cours de l'enfance donnent des résultats un peu moins nets mais assez proches [26].

-AUTRE

- L'alcool, la cigarette, et l'utilisation de drogues illicites.

Des études faite par (Shu et al., 1996 ; Van Duijn et al, 1994) ont montré un risque accru de LAM, en particulier chez les très jeunes enfants, associés à la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse [25].

D. DIAGNOSTIC DE LEUCEMIE AIGUË

I) Diagnostic Clinique :

En ce qui concerne les circonstances de diagnostic de LA, l'expression clinique de la maladie serait la forme très évoluée qui aboutirait à un tableau complet d'insuffisance médullaire et de prolifération tumorale.

1. Le syndrome d'insuffisance médullaire :

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

Il ne présente aucune spécificité. Cependant :

- L'anémie est quasi constante mais son degré et sa tolérance sont très variables.

Dans notre étude, le syndrome anémique a été retrouvé chez tous les patients avec une pâleur cutanéomuqueuse et une asthénie, Chez un enfant, on avait retrouvé un souffle à l'auscultation cardiaque.

- Les complications infectieuses surviennent quand la neutropénie est inférieure à 500 Giga/L. Leur localisation préférentielle est le poumon, la sphère ORL (angine des leucémies) et la peau.

La plupart de nos patients étaient fébriles à l'admission, mais une infection n'est réellement documentée que chez trois cas.

La plupart de ces fièvres sont dites spécifiques, preuve en est leur disparition sous chimiothérapie.

○ Un syndrome hémorragique se manifeste par un simple purpura, des gingivorragies ou des épistaxis ; La thrombopénie s'observe dans 90% des cas.

Ces signes hémorragiques sont retrouvés chez trois de nos patients et sont représentés par des ecchymoses palpébrales en lunettes chez deux patients ; des épistaxis récidivantes avec ecchymoses diffuses ont été retrouvés chez un patient.

Les hémorragies viscérales se voient en cas de thrombopénie majeure (risque hémorragique immédiat) inférieure à 20 Giga/L, ou quand des troubles de la coagulation viennent s'ajouter (CIVD) [27].

2. Le syndrome tumoral

Le syndrome tumoral, qui peut être le premier signe d'appel, Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM [28].

Il se traduit cliniquement par :

a. L'hypertrophie des organes hématopoïétiques:

Une hépatomégalie et une splénomégalie.

Des adénopathies périphériques ou profondes sont rares en dehors des LAM4 et LAM5. Peuvent toucher toutes les aires.

La splénomégalie a été retrouvée chez deux patients et a été de volume variable allant de modérée à volumineuse (7cm). Ainsi une hépatomégalie homogène est rencontrée chez les autres patients avec un cas d'hépatosplénomégalie homogène.

b. Le syndrome de leucostase:

La présence de blastes sanguins peut être massive dépassant 100 Giga/l. Un tel envahissement sanguin blastiques engendre des troubles de la microcirculation et de perfusion tissulaire regroupés sous le terme de syndrome d'hyperviscosité ou de leucostase.

Les formes monoblastiques de LAM sont particulièrement exposées au risque de leucostase.

Ce tableau comporte :

- Une défaillance respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire lésionnel.
- La leucostase pulmonaire est accompagnée d'une détresse respiratoire, d'hypoxie, et d'un aspect de pneumopathie alvéolo-interstielle à la radiographie pulmonaire.
- Une leucostase cérébrale génératrice d'anoxie cérébrale, de troubles de conscience, convulsions, ataxie, nystagmus et troubles sensoriels. La complication la plus redoutable est l'hémorragie intracérébrale.
- Il peut exister une anoxie hépatique et rénale.
- Les grandes hyperleucocytoses blastiques génèrent également un risque de thromboses artériolaires ou microemboliques ou de thrombose veineuse avec migration, d'autant plus qu'il existe une CIVD associée [11-29].

c. Localisation extra-hématologique

Une infiltration gingivale est fréquente dans les LAM5. Les localisations cutanées (leucémides) sous forme de papules fermes voire dures, violacées, sont également plus fréquentes dans les LAM 5 et les LAM4 [30].

Une atteinte du système nerveux central, plus fréquente dans les LAM4, les LAM5 et les formes hyperleucocytaires, est le plus souvent asymptomatique.

D'après notre étude, une patiente atteinte de LAL B, présente des blastes dans LCR qui s'est négativée à j8 de la préphase.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont un syndrome méningé, une hypertension intracrânienne ou des signes focaux en cas de chlorome (tumeur blastique) à localisation paraméningée, orbitaire en particulier.

Une fréquence plus élevée de chloromes a été signalée dans les LAM2 avec t (8;21) et chez les enfants moins de 2 ans [31].

Une atteinte osseuse, c'est un élément relativement fréquent dans les LAL, et beaucoup plus rare dans les LAM.

Elle se traduit par des douleurs localisées aux os longs ou plus diffuses, spontanées ou provoquées. Le mécanisme causal inclut une expansion de l'espace intramédullaire ou un envahissement direct du périoste par les cellules leucémiques [32].

Elle a été rencontrée chez la moitié de notre cas.

Une atteinte testiculaire: L'infiltration testiculaire doit être cherchée systématiquement chez tous les garçons porteurs de LA surtout LAL.

L'atteinte testiculaire initiale est rare, elle est le plus souvent une forme de rechute, d'où l'intérêt de contrôler assez souvent les testicules de l'enfant atteint de LA même après le début du traitement et même après une rémission complète car cette hypertrophie peut être révélatrice d'une rechute de LA.

En effet, comme dans les méninges, les testicules constituent un sanctuaire difficilement accessible par la chimiothérapie [28].

II) diagnostic biologique :

Le diagnostic de leucémies aiguës (LA) repose à la fois sur les caractéristiques cliniques et un tableau des approches pluridisciplinaires portant notamment morphologie, immunophénotypage, cytogénétique et enquêtes moléculaires.

1) Hémogramme

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

Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges en T/L, globules blancs et plaquettes en Giga/L, l'hémoglobine en g/100ml ; VGM en fl, CCMH en %, TCMH en pg, et éventuellement le nombre de blastes circulants (Annexe I).

Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent [33]:

a. Des anomalies quantitatives isolées ou associées :

- anémie normo ou macrocytaire non régénérative.

Dans notre cas, tous les patients présentent :

Une anémie d'importance variable souvent ≤ 10 g/dl, tel que :

Trois cas étaient de type normochrome normocytaire arégénérative. Cette dernière est expliquée par l'insuffisance médullaire et peut être aggravée par les hémorragies thrombopéniques.

Deux cas de type hypochrome microcytaire, et un cas avec une anémie très profonde < 6 g/dl de type macrocytaire.

- Thrombopénie :

Elle présente presque dans tous les cas (90%), souvent inférieure à 50 Giga /L.

Leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 Giga/L, voire pancytopénie plus ou moins profonde.

La leucocytose constitue un facteur pronostique majeur. Le pronostic est plus favorable quand la leucocytose est inférieure à 100 Giga/L.

Le degré de la neutropénie absolue prédit le risque infectieux. Nos résultats montraient une neutropénie dans la plupart des cas, qui étaient responsable d'un syndrome infectieux chez certains patients.

b. Et/ou des anomalies qualitatives :

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

2) Frottis sanguins

L'examen du frottis comporte le classique décompte des populations leucocytaires, Il a les objectifs suivants.

- Détection des blastes

Ces cellules peuvent avoir de multiples aspects cytologique, notamment une taille variable, un noyau régulier ou irrégulier (encoché, plicaturé), une chromatine de densité variable, le plus souvent déliée à fine, pouvant renfermer un ou plusieurs nucléoles, et un cytoplasme d'abondance variable, pouvant être à peine visible, de basophilie variable, pouvant renfermant des granulations.

Certains blastes peuvent avoir un aspect cytologique plus évocateur (Figure11).

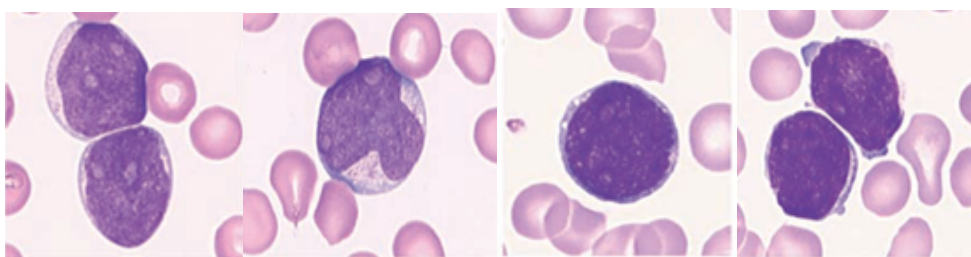


Figure 11 : Différents aspects de blastes circulants [33].

- Porter un diagnostic de leucémie aiguë

Deux éléments entrent en compte pour le diagnostic de LA : **Le pourcentage des blastes et leur aspect cytologique**. Le plus souvent le diagnostic de LA est évident car on retrouve un pourcentage élevé de blastes dans le sang. Un décompte sur 200 éléments est préconisé. Selon l'OMS, un pourcentage $\geq$ à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA.

- Préciser la nature des blastes

Il est nécessaire de rechercher des signes de différenciation cytologique : la présence de **granulations** fait suspecter une origine myéloblastique, celle de **corps d'Auer** est plus informative encore puisqu'elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde.

Certains blastes peuvent avoir un noyau présentant des replis, avec un cytoplasme abondant et modérément basophile, et faire évoquer ainsi une différenciation monocyttaire.

- Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés

Il convient de rechercher des polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hyposegmenté, ainsi que des anomalies des hématies (macrocytose, ponctuations basophiles, anisochromie) (Figure 12).

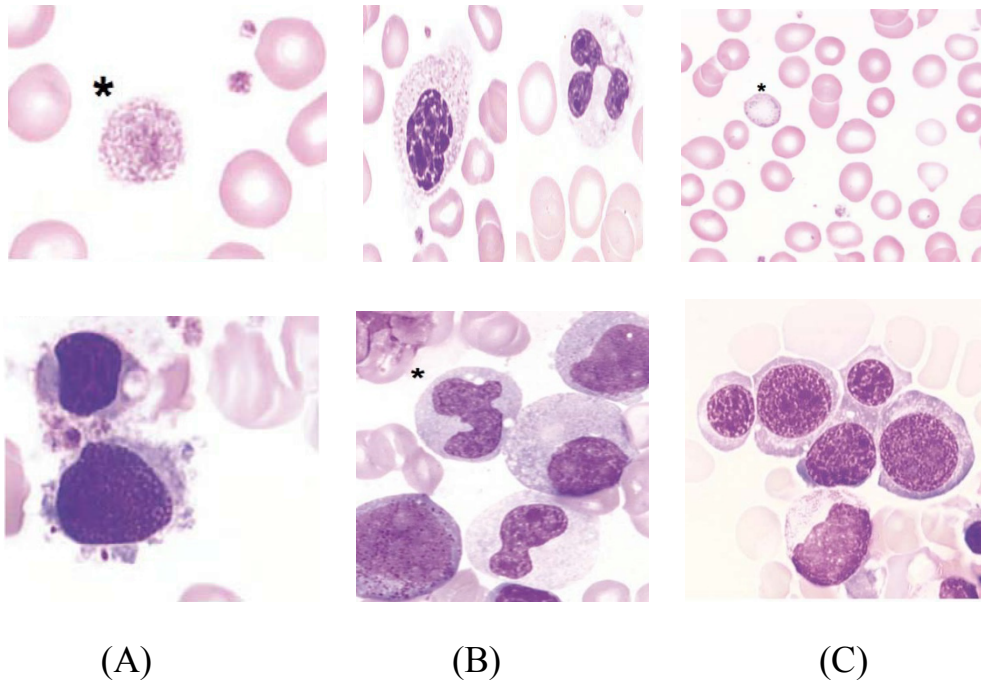


Figure 12 : Signes de dysmyélopoïèse [34].

- Image (A) : Plaquettes géantes, hétérogénéité du contenu en granulations parfois peu nombreuses.

- Image (B) : Les polynucléaires hyposégmentés, s'accompagnant parfois d'une condensation anormale de la chromatine, hypogranuleux ou dégranulés.

- Image (C) : Le gigantisme de certains érythroblastes et l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique.

- Suspecter une myélofibrose

La présence d'une myélémie ou d'une érythro-myélémie, de dacryocytes (hématies en larme ou en poire) et parfois de schizocytes fait suspecter une fibrose médullaire et craindre un myélogramme difficile à réaliser (la myélofibrose pourra gêner l'aspiration de moelle). Elle est plus fréquente dans les leucémies aiguës lymphoblastiques [33].

3) Le myélogramme

Le myélogramme est nécessaire pour :

- **Confirmer le diagnostic de LA** : Lorsque l'examen du frottis de sang ne permet pas de le porter définitivement (pancytopénie sans ou avec de très rares cellules anormales circulantes sans signes de différenciation cytologique), et rechercher une éventuelle dysmyélopoïèse associée [33].

Il met en évidence une infiltration blastique supérieure à 30 %, définissant le diagnostic de LA. Plus récemment, la classification de l'OMS a établi ce seuil à 20% incluant l'entité « anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation » [35].

- **Effectuer les examens cytochimiques lorsqu'ils n'ont pas été effectués sur le sang :**

Il s'agit de la réaction des myéloperoxydases pour préciser l'origine myéloïde des blastes et de celle des estérases non spécifiques pour identifier certains cas de LA avec différenciation monocyttaire.

- **Sous-classer une leucémie aiguë myéloïde.**

- **Effectuer des explorations complémentaires tels l'immunophénotypage et les études cytogénétiques et moléculaires [33].**

Chez tous les patients, le myélogramme montre un envahissement massif (>80%) de la moelle par des cellules blastiques.

La réaction des myéloperoxydases sont négatives (100% des blastes) pour quatre frottis médullaires, et positives pour les deux autres frottis avec des pourcentages successivement 9% ; 14%.

✓ **Etude morphologique des frottis médullaires**

Divers critères morphologiques des blastes vont permettre de séparer les LA en 2 grands groupes :

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Population monomorphe de blaste : Cellules immatures à noyau de grandes taille, nucléole bien visible et bordure cytoplasmique basophile sans granulation (blastes indifférenciés) ou avec cytoplasme granulé (différentiation partielle).

Corps
d'Auer

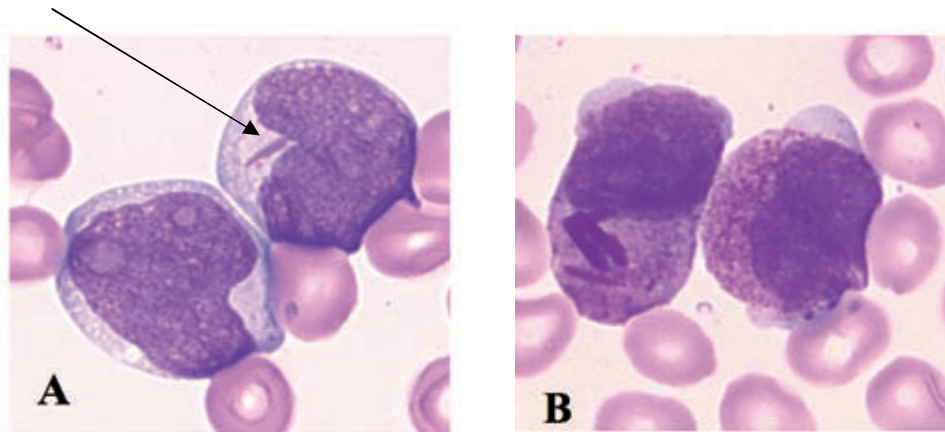


Figure 13 : Leucémie aiguë myéloïde [33].

La présence de corps d'Auer confirme le caractère malin des blastes et leur origine myéloïde (**A**, **B**). Leur disposition en fagots (**B**) caractérise la leucémie à promyélocytes.

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :

-Cellules immatures, de forme ronde, cytoplasme légèrement basophile, structure nucléaire dense, nucléoles bien visibles; peu de polynucléaires segmentés [13].

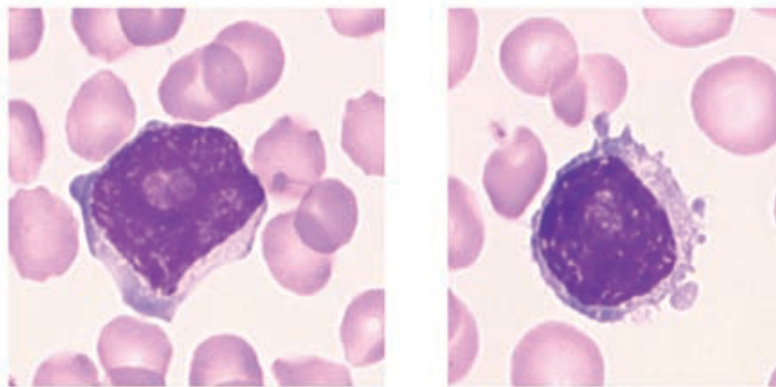


Figure14 : Leucémie aiguë lymphoblastique [33].

4) Biopsie ostéomédullaire

Non indispensable au diagnostic sauf en cas d'échec de ponction (le cas de la patiente E.M dans l'observation 6) ou en cas de myélogramme hypocellulaire observé en cas de myélofibrose associée à la prolifération ou de leucémie aiguë (LA) à forme hypoplasique.

5) Immunophénotypage [36]

La cytométrie en flux est la technique de choix pour la réalisation de l'immunophénotypage des leucémies aiguës. Il permet de repérer les cellules anormales, de déterminer leur lignée d'origine, d'analyser leur degré d'hétérogénéité et d'en déterminer les caractéristiques phénotypiques.

Les cellules à analyser, étant déjà en suspension, sont faciles à recueillir à partir du sang ou de la moelle osseuse. Cette technique est passée dans le domaine de la routine hématologique grâce à la simplification et à l'amélioration des performances des cytomètres en flux associée à la disponibilité de nombreux anticorps couplés à différents fluorochromes permettant une analyse multiparamétrique.

L'utilisation systématique de l'anticorps CD45, qui a amélioré le repérage des différentes populations cellulaires et notamment des blastes, a considérablement facilité l'interprétation des histogrammes obtenus.

- On distingue deux familles d'instruments :

- Cytomètre de flux analyseur : Analyses des cellules
- Cytomètre de flux analyseur-trieur: Analyse des cellules + Tri (séparation physique)

Exemples de cytomètre de flux :

-BD LSR TM

Une haute performance pour le triage cellulaire.

-Beckman Coulter®

Grande performance de tri cellulaire.

-MoFlo®

Trieur cellulaire à haut rendement, système pour les applications à haute vitesse de tri.

-FACS calibreur®

Analyseur + Trieur.

Ce type de cytomètre est utilisé au sein du service d'hématologie de CHU (Ibn Sina)

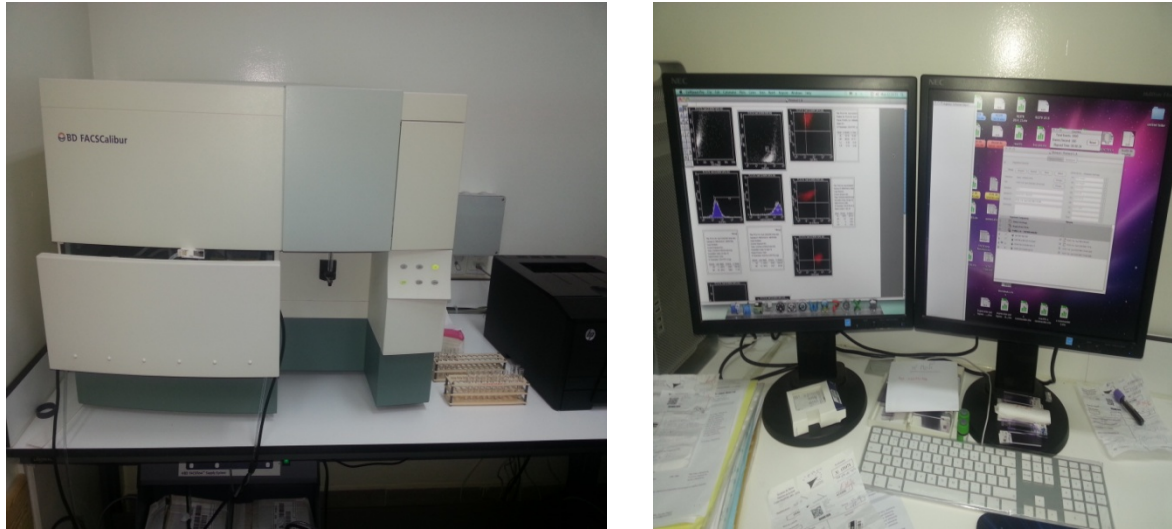


Figure 15: Cytomètre de flux (FACS calibreur®) muni d'un logiciel système.

L'immunophénotypage est devenu une étape incontournable au diagnostic des leucémies aiguës tant lymphoblastique (LAL) que myéloïde (LAM). Complément indispensable de l'examen morphologique des cellules au microscope.

L'identification de la lignée hématopoïétique en cause peut être rapidement réalisée avec un panel d'orientation B/T/ myéloïde.

Tableau IV : Panel d'anticorps testé pour le phénotypage des leucémies aiguës [36].

Antigène d'immaturité	CD34, HLA-DR
Antigène associés à la lignée lymphoïde T	CD2, CD3c/s, CD5, CD7, CD1, CD4 et CD8.
Antigène associés à la lignée lymphoïde B	CD19, CD22c/s, CD79a c, CD10, CD20, μ c, Igs.
Antigène associés aux lignées granulomonocytaires	CD117, CD33, CD13, MPO, CD15, CD11b, CD14, CD36.
Antigène associés aux lignées érythroïde et mégacaryocytaire.	Anti-glycophorine A, CD61, CD41
CD : classe de différenciation ; C : Cytoplasmique ; S : Surface ; Ig : L'immunoglobuline	

La leucémie aiguë biphénotypique est une catégorie de LA pouvant exprimer simultanément des Ag myéloïdes et lymphoïdes.

L'incidence des BAL en pédiatrie est de 13,8% pour les LAL exprimant des marqueurs myéloïdes et 11% dans les LAM qui expriment des Ag lymphoïdes [37].

Seul l'immunophénotypage est susceptible d'identifier la BAL, grâce au score immunologique de l'EGIL établi pour l'étude immunologique des leucémies, donc, le score doit être supérieur à 2 dans au moins deux lignées.

Le score de l'EGIL identifie 8 cas possibles pour les BAL (Tableau VII).

Tableau V : les huit cas de BAL selon EGIL [38].

Type de BAL	Immunophénotype
BAL (B/M)	CD10/CD13/CD19/CD33/ CD34/CD38/TdT
BAL (B/M)	dimCD10/CD13/CD19/dimCD33/CD34/ HLA-DR/TdT
BAL(T/M)	CD2/cCD3/CD7/CD13/CD38/CD117/HLA-DR
BAL (T/M)	CD2/cCD3/CD7/CD13/dimCD33 /CD34/ CD58/CD117
BAL (T/M)	cCD3/CD11c/CD13/CD33/ subsetCD34/ CD38/HLA-DR
BAL(B/T)	CD2/cCD3/CD5/CD19/ CD20/ CD38/ cCD79a/CD117/HLA-DR
BAL (T/M)	CD3/CD13/CD56/CD68/CD99/MPO/lysozyme/TdT
BAL (T/M)	subsetCD2/cCD3/CD7/dimCD13/CD15/dimCD34/CD38/ CD117/subset HLA-DR/subset MPO/subset TdT

Une autre exception est celle des leucémies multi-lignées (MPAL ou mixed phénotype acute leukemias) qui conjuguent anormalement des caractéristiques immunophénotypiques de plusieurs lignées.

Ces formes rares mais graves doivent être identifiées afin d'engager rapidement la recherche d'un donneur en vue d'une greffe allogénique de cellules hématopoïétiques [3].

En effet, dans notre étude, des difficultés de classement morphologique se sont posées. D'où la nécessité de réaliser des examens immunologiques et cytogénétiques pour affirmer ou même modifier le diagnostic de départ et aussi mieux cibler les indications thérapeutiques.

C'est la confrontation de l'examen des frottis sanguins et l'étude des molécules membranaires de surface qui permettra un diagnostic dans les cas difficiles.

Tel que, trois cas classés cytologiquement en LAM (selon la classification FAB) ont été reclassés à l'immunophénotypage en LAL B.

Deux cas : un cas classés cytologiquement LAM, l'autre non identifiés à la cytologie. Les deux cas ont été reclassées leucémies aiguës de phénotype mixte (selon la classification OMS (2008)).

Un cas de LAM7 a été diagnostiqué cytologiquement une LAM5.

Chez une patiente, le traitement a été démarré vu le mauvais état général de la patiente en se basant sur les données du médullogramme et il a été révisé et changé après avoir reçu les résultats de l'immunophénotypage.

D'après ces résultats on constate que l'immunophénotypage a évoqué le diagnostic de lignée presque dans tous les cas, donc il reste un examen incontournable pour confirmer ou redresser le diagnostic de LA.

Des études sont faites sur des cas de LA montrant l'intérêt de l'immunophénotypage dans la détermination de la lignée leucémiques :

Dans une étude faite par N. Braham Jmili et al, concernant une série de 152 patients atteints de leucémie aiguë non myéloïde (classées en cytologie en LAL, LA difficiles à classer et LA myéloïdes avec atypies morphologiques, rechute de LAL connue) [39].

Ainsi, LAL 1/2 dans 94 cas (62%) ; LAL 3 dans 10 cas (6,5%) LAM dans 20 cas (13,1%) ; LADAC dans 28 cas (18,4%).

La détection des blastes par CMF a permis de révéler :

16 cas sur 152 (18,4 %) appartiennent à la lignée myéloïde après l'analyse de leur profil antigénique.

Ceci a permis de confirmer les cas de LAM avec atypie morphologique et de poser le diagnostic de 8 cas de leucémie aiguë myéloïde peu différenciée (LAM0), ce qui confirme l'intérêt incontestable de l'immunophénotypage des LA avec blastes indifférenciés.

Vingt-huit cas sont des LA biphénotypiques, l'immunophénotypage est le seul examen permettant de détecter cette entité.

Soixante cas de LAL B expriment les marqueurs suivants : CD19+, CD79a+, CD22+.

Vingt cas de LAL T exprimant (CD3+cyt).

Huit cas de LA indifférenciés.

Vingt cas n'ont pas été concluants par CMF, en l'absence d'une population immature homogène. Il s'agit le plus souvent de prélèvements désertiques.

Selon Cabrera et al, en 1999, huit cas parmi 368 cas de leucémies aiguës myéloïdes ont été diagnostiqués au départ comme étant des LAL type L2 ; L'étude cytologique et cytochimique des frottis de moelle a montré des cellules blastiques de taille moyenne et un cytoplasme basophile sans granulations.

Le noyau possède une chromatine réticulée, avec parfois des nucléoles et la peroxydase et l'estérase étaient négatifs. L'immunophénotypage a permis la détection à la surface des cellules de molécules appartenant à la lignée myéloïde (CD 33 et/ou CD13) et l'absence des antigènes lymphoïdes. La myéloperoxydase était positive dans trois cas par l'immunocytochimie [40].

Une étude de Six cent quarante-six cas de leucémie aiguë ont été diagnostiqués au Roswell Park Cancer Institute(RPCI) Etats- Unis entre 1990 et 2002. Cette étude est publiée en 2006, portant une analyse rétrospective de ces cas.

A Roswell Park Cancer Institute (RPCI), le diagnostic de la leucémie aiguë inclus habituellement l'immunophénotypage, la morphologie et la coloration cytochimique, pour l'attribution de la lignée cellulaire impliquée.

La Morphologie et la cytochimie établissent la lignée chez 612 patients (95%), dont 517 cas étaient myéloïde, lymphoïde dans 86 cas, et bilinéaire (myéloïdes et lymphoïdes) chez 9 patients.

La Morphologie et la cytochimie n'ont pas établi la lignée dans 34 cas (5%).

L'immunophénotypage a permis de redresser le diagnostic en LAM dans 26 cas, la lignée lymphoïde dans 3 cas, et un phénotype indifférencié dans 5 cas.

En outre, l'immunophénotypage changé la lignée attribué sur la base de la morphologie et de la cytochimie dans 11 cas (2%); 8 changé de lymphoïde à myéloïde, et 3 cas de myéloïde à lymphoïde [41].

Autre étude faite en Tunisie par Ben Salah et al en 2012, sur 100 cas de LA, deux cas classés cytologiquement en LAM ont été reclassés à l'immunophénotypage en LAL T et leucémie aigue biphénotypique.

Trois cas classés cytologiquement LAL dont deux cas ont été reclassés leucémies aigues indifférenciées et un cas leucémie aigue biphénotypique.

Quatre cas non identifiés à la cytologie, dont trois cas ont été classés LAL B, et un cas leucémie aigue biphénotypique.

Dans les deux cas de discordance entre deux cytologistes, la cytométrie de flux a permis de retenir le diagnostic de leucémie aigue biphénotypique dans un cas et de LAM dans l'autre (figure 15).

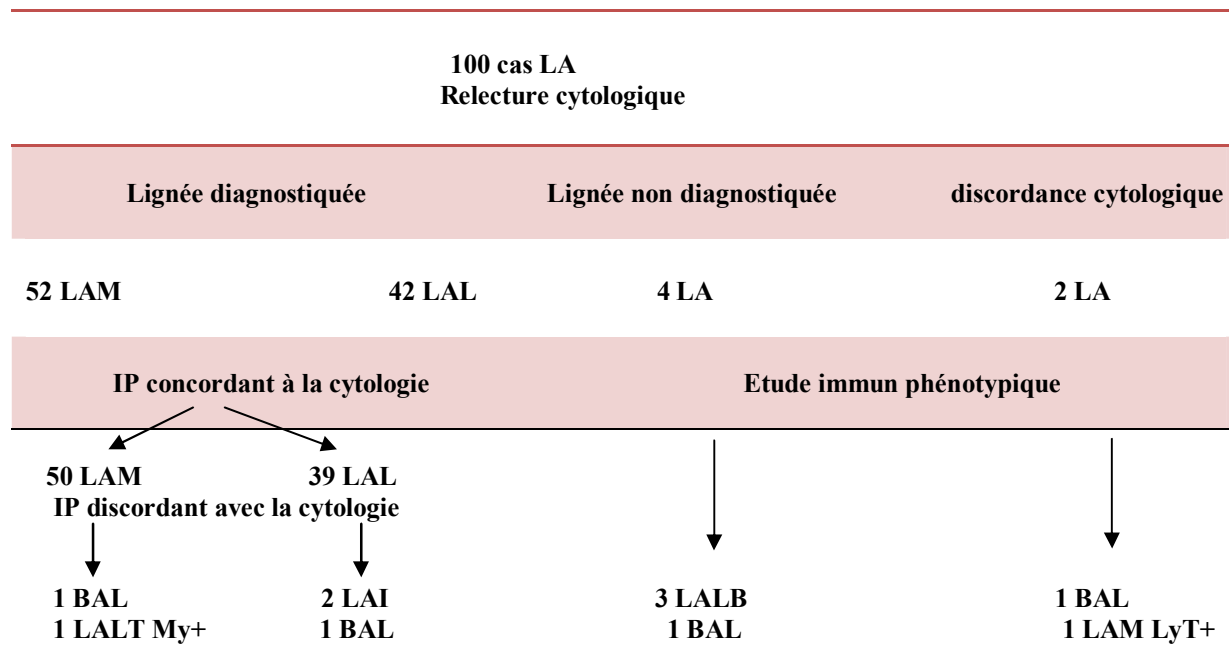


Figure 16: Confrontation de l'aspect cytologique aux résultats de l'immunophénotypage [42].

BAL : leucémie aigue biphénotypique.

LAI : leucémie aiguë indifférenciée.

La lecture cytologique a été redressée dans 5 % des cas, elle n'a pas permis à elle seule de retenir le diagnostic de lignée dans 4 % des cas. Une discordance des deux lectures est retrouvée dans 2 % des cas. Dans ces 11 % des cas, l'immunophénotypage a permis de retenir un diagnostic [42].

Une étude transversale qui s'est déroulée de mars à septembre 1999 chez treize patients recrutés au service d'hématologie clinique du Centre hospitalier universitaire de Yopougon, Abidjan, Côte d'Ivoire [4].

Le diagnostic morphologique, basé sur la classification FAB après coloration au MGG et à la benzidine, a été aisé parce que les blastes représentaient en moyenne 45 % de la population des cellules médullaires.

Elle a identifié 6 leucémies de novo, dont 2 leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de type L1, 2 LAL type 2, 2 leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) de type M2 et 7 LAM secondaires à des leucémies myéloïdes chroniques (LMC).

Tandis que l'immunophénotypage a permis de déterminer la lignée cellulaire impliquée.

En effet, dans une des LAL1, les blastes appartenaient à la lignée B mature ; ils se caractérisaient par la présence de marqueurs généraux de la lignée B (CD10, CD19, HLA-DR) et de marqueurs de maturité que sont les molécules CD20 et CD22.

Dans l'autre LAL1, les antigènes de surface spécifiques à la lignée T mature (CD3, CD5, CD7).

Une LAL2 était de type B mature (BIII) ,caractérisée par les marqueurs CD 19, CD10, CD20, CD22, et l'autre une LAL B immature (BI) avec des blastes CD19+, HLA-DR+ et CD10-, CD20-, CD22-.

Une des LAM2 identifiée à partir des colorations par le MGG et la MPO était en fait une LA biphénotypique. Les blastes présentaient à côté des marqueurs des cellules de la lignée myéloïde (CD33, CD13), des molécules caractéristiques de la lignée lymphoïde T que sont les CD3 et CD5.

De plus, la cytométrie en flux a permis de détecter précocement la transformation aiguë des LMC et d'identifier les populations leucocytaires impliquées dans l'expansion clonale dont dépend le pronostic : 2 cas de LA biphénotypiques (myéloïde / lymphoïde T) ont été identifiés.

Au Maroc, une étude était faite sur 347 patients atteints de leucémies aiguës diagnostiquées au laboratoire du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

Sur le plan morphologique, 13,2 % des cas difficiles à classer selon les critères du groupe FAB. D'où la nécessité de caractériser la population blastique par d'autres marqueurs immunologiques et cytogénétiques qui ont permis de préciser et confirmer le diagnostic, ainsi d'identifier des leucémies aiguës atypiques [44].

6) *La cytogénétique*

Le caryotype est reconnu comme facteur pronostique indépendant dans les LAL et dans les LAM depuis les années 1980, et les avancées thérapeutiques des 20 dernières années n'ont pas gommé l'impact de la grande majorité des anomalies récurrentes.

Les évolutions thérapeutiques rendent nécessaires les réévaluations séquentielles de la valeur prédictive des différents facteurs et seuls les facteurs les plus forts restent significatifs.

À ce jour, le caryotype reste un facteur pronostique puissant, ce qui justifie la prise en compte de nombre d'anomalies récurrentes dans les choix thérapeutiques.

▪ Leucémie aiguë lymphoblastique [45]

Chez l'enfant, les protocoles thérapeutiques ont très rapidement inclus le paramètre cytogénétique dans les facteurs d'évaluation du risque de rechute.

Les stratégies thérapeutiques visant à proposer des bras thérapeutiques intensifiés pour les patients classés à haut risque, et à ne pas surtraiter des patients à faible risque de rechute ont fait la preuve de leur efficacité chez l'enfant puisqu'on estime aujourd'hui que 75 % des LAL de l'enfant guériront alors que cette affection était fatale dans 90 % des cas dans les années 1960.

Les différents pronostics observés chez l'enfant et l'adulte sont en grande partie liés à la distribution des anomalies chromosomiques (pourcentages élevés d'anomalies de faible risque chez l'enfant et d'anomalies de haut risque chez l'adulte).

Les hyperdiploïdies > 50 chromosomes ont gardé leur valeur prédictive de très bonne réponse thérapeutique. Les évolutions les plus favorables sont associées aux trisomies 4, 10 et 17.

Le pronostic associé aux anomalies 11q23/*MLL*, classiquement considéré comme péjoratif a été réévalué sur une série internationale incluant 497 LAL de l'enfant. Dans cette étude, le facteur prédictif le plus fort est l'âge mais le pronostic est aussi dépendant du type de translocation. Chez les enfants d'âge < 1 an, toutes les anomalies 11q23/*MLL* ont un pronostic péjoratif, alors que de

meilleurs résultats thérapeutiques sont obtenus chez les enfants de 1 à 9 ans, avec toutefois des évolutions différentes selon les translocations.

La t(4;11)(q21;q23) et la t(9;11)(p21;q23) ont des pronostics de type intermédiaire, tandis que les t(11;19)(q23;p13) et autres translocations rares ont des survies plus longues (EFS : 67 % $\pm$ 14 et 66% $\pm$ 7respectivement).

D'autres anomalies ont gardé leur puissance pronostique malgré les progrès thérapeutiques. La t (9;22)/BCR-ABL reste un facteur très péjoratif tant chez l'enfant que chez l'adulte avec des taux de rechute très élevés.

La présence de cette anomalie est une indication de greffe allogénique en première rémission complète, seul traitement ayant permis des survies plus longues.

L'association à une hyperdiploïdie > 50 chromosomes ne modifie pas ce mauvais pronostic tandis que l'association à une monosomie 7 renforce l'impact péjoratif.

Aucune des anomalies récurrentes observées dans les LAL-T n'a encore été proposée comme critère de stratification thérapeutique.

▪ Leucémie aiguë myéloïde [46]

Environ 60 % des LAM présentent un caryotype anormal et ces anomalies acquises sont parfois associées à des aspects cytologiques particuliers. Leur mise en évidence est incontournable non seulement pour le diagnostic et la classification des LAM mais également pour la stratégie thérapeutique conditionnée, au moins en partie, par l'impact pronostique de ces anomalies récurrentes.

Les LAM avec t (8;21) sont des LAM de pronostic favorable avec un taux de rémission complète proche de 100 % mais elles présentent une incidence cumulée de rechute à 3 ans proche de 30 %. En effet, cette translocation est principalement observée dans des LAM de type LAM2 selon la classification de FAB.

Les LAM avec inv(16) sont des LAM de bon pronostic avec un taux de rémission complète très élevé mais, tout comme les LAM avec t (8;21), elles présentent une incidence cumulée de rechute à 3 ans autour de 30 %. L'inv(16) peut être retrouvé dans des LAM4 classiques voire dans des LAM5.

En 2013, une inversion cryptique du chromosome 16, inv(16) (p13.3q24.3) impliquant les gènes *GLIS2* et *CBFA2T3 (ETO2)*, a été identifiée dans 27 % des LAM7 sans syndrome de Down. Il s'agit d'une anomalie de très mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans < 30 %.

Les LAM 11q23/*MLL* représentent environ 5 % des LAM, elles constituent une entité de LAM avec anomalies génétiques récurrentes dans la classification de l'OMS. Elle peut être retrouvée à tout âge mais elle est plus fréquente dans les LAM de l'enfant (9 % à 12 % contre 2 % chez l'adulte).

Elles sont associées à un pronostic intermédiaire.

Les anomalies du chromosome 5 et du chromosome 7 sont mises en évidence dans respectivement 5 % et 8 % des LAM de l'adulte jeune (< 60 ans).

Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés et dans les LAM secondaires et elles confèrent un pronostic défavorable.

Les anomalies du chromosome 17 sont présentes dans 4 % des LAM du sujet jeune.

Une trisomie 8 est détectée dans environ 10 % des LAM. Il s'agit d'une anomalie de pronostic intermédiaire (tableau VI).

Tableau VI : Classification cytogénétique pronostic des LAM selon les critères de MRC

Groupe pronostic	Anomalies chromosomiques
Favorable*	t (15;17) (q22;q21) t (8;21) (q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv (16) (p13;q22) ou t (16;16) (p13q22) ; CBFB-MYH11.
Intermédiaire	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable**	anomalie 3q [sauf t (3;5) (q21~25;q31~35)] inv(3) (q21q23.2) ou t (3;3) (q21q23.2) add(5q), del(5q), -5 -7, add(7q)/del(7q) t (6;11) (q27;q23) t (10;11) (p11~p13;q23) t (11q23)/MLL [sauf t (9;11) (p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13) t (9;22) (q34;q11) -17/anomalie 17p Caryotype complexe (≥ 4 anomalies indépendantes)
* Indépendamment de la présence d'anomalie cytogénétique additionnelle.	
** Excluant tous les cas avec anomalies de risque favorable.	

Les enfants trisomiques 21 présentent en effet un risque 50 fois et 20 fois plus élevé de développer, respectivement, une leucémie aiguë myéloïde (LAM) et une leucémie aiguë lymphoïde (LAL) par rapport aux enfants de même âge issus de la population générale.

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

Ce dernier peut régresser spontanément mais dans 20 % des cas, il évolue vers une leucémie aiguë à mégacaryoblastes (LAM7). Cette forme particulière de leucémie, rare chez les enfants non trisomiques, touche environ 85 % des enfants T21 atteints de leucémie myéloïde.

Le risque est donc 500 fois plus élevé pour un enfant trisomique 21 de présenter ce type de leucémie aiguë par rapport à un enfant de la population générale.

En effet, 23 % des anomalies chromosomiques rencontrées dans la LAL implique le chromosome 21 (trisomie, tétrasomie) (Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia, 1981). De même, une trisomie 21, seule ou associée à d'autres anomalies chromosomiques, est retrouvée dans 1 % et 5 % des LAM, respectivement [47].

Dans notre étude, il n'y a eu qu'un cas de LAM de type M7 (P5) porteur d'une trisomie 21. Ce type de leucémie est fréquemment rencontré chez les patients trisomiques.

D'autres anomalies retrouvées chez notre cas :

-Hyperdiploïdie : hyperdiploïdie > 50 chromosomes (P5) ;

-Hypodiploïdie

-Des trisomies : 4 ; 8 ; 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9 ; 12 ; 13 ; 20 ; 21.

-Des monosomies : 6 ; 13 ; 20 ;

-Des translocations réciproques ; Des délétions chromosomiques.

Le caryotype était normal chez un seul patient (P2).

7) Biologie moléculaire [48].

Les techniques de biologie moléculaire sont aujourd'hui devenues incontournables dans la prise en charge des leucémies aiguës (LA). Leur sensibilité élevée et les possibilités de standardisation en ont fait des outils de choix dans l'évaluation diagnostique et pronostique des malades.

Elle est indispensable et complémentaire de l'étude cytogénétique. Elle permet notamment de détecter les transcrits chimériques spécifiques de certains sous-groupes de LA, de rechercher des mutations dont certaines peuvent avoir une valeur pronostique et d'effectuer le suivi de la maladie résiduelle sous traitement.

La présence de certaines anomalies génétiques (réarrangements chromosomiques, mutations) est étroitement associée au pronostic de la maladie. Ainsi, une fusion *BCR-ABL1*, un réarrangement de *MLL* ou encore les délétions du gène *IKZF1* constituent des facteurs de mauvais pronostic dans les LAL.

Par conséquent, leur mise en évidence amène généralement à intensifier le traitement et à entreprendre une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première rémission complète (RC1).

À l'inverse, la mise en évidence d'une fusion *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1* ou *CBFB-MYH11* dans les LAM, s'associe à un pronostic globalement favorable, justifiant de ne pas envisager la greffe de CSH en RC1 (Figure 17,18).

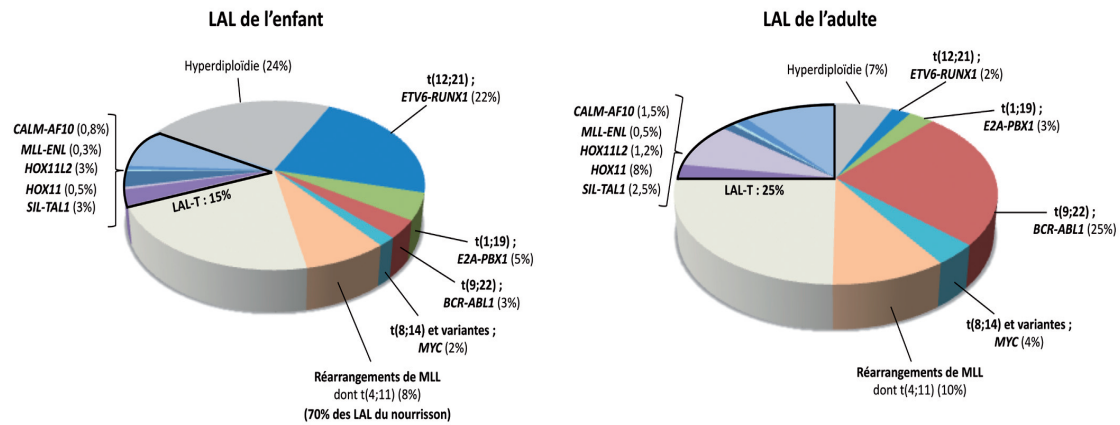


Figure 17 : Anomalies moléculaires de LAL

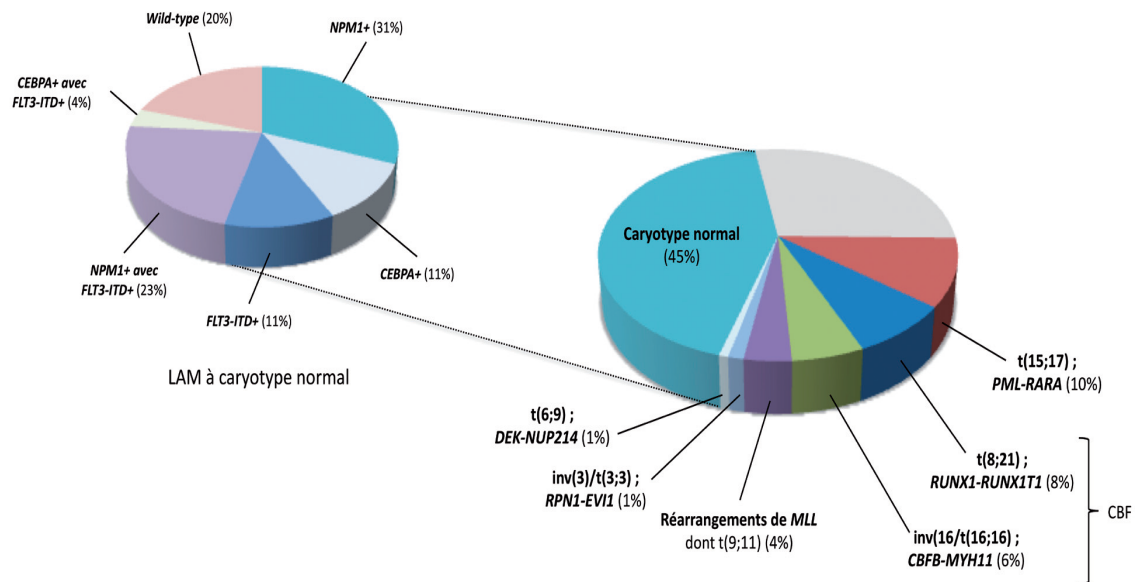


Figure 18 : Anomalies moléculaires des LAM chez l'adulte

A) AUTRES EXAMENS

Le bilan a pour objectif de rechercher les différentes localisations de la leucémie aiguë mais aussi de détecter un éventuel retentissement métabolique [13].

1) ELEMENTS DU BILAN D'EXTENSION

Ce bilan doit comporter :

a) Radiographie du thorax :

Elle est nécessaire à la recherche de masse médiastinale, présente en particulier dans la LAL de type T. Elle recherchera également une atteinte pulmonaire de nature infectieuse pouvant compliquer la maladie.

b) Radiographie du squelette :

Demandées devant toutes douleurs osseuses de l'enfant. Elles objectivent des signes évocateurs : « les bandes claires métaphysaires ».

c) Echographie abdominale :

Recherchera une atteinte hépatique ou splénique particulièrement fréquentes.

d) Etude du liquide céphalorachidien [49]:

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

L'étude cytologique est complétée par des analyses biochimiques, dont le dosage de la protéinorachie (majorée en cas d'atteinte spécifique) et de la glycorachie.

La cytocentrifugation permet de sensibiliser la recherche de cellules malignes dans le LCR.

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

L'examen du liquide céphalorachidien était positif chez la patiente de l'observation 3, ainsi d'autre étude était faite à j8 de la préphase montre l'absence des blastes dans le LCR (3ème LCR). Cette atteinte serait de mauvais pronostic puisque la patiente est décédée à j25 d'induction.

2) BILAN DE RETENTISSEMENT

a) *Bilan microbiologique :*

Il s'agit du bilan infectieux d'un patient neutropénique ou qui doit être considéré comme tel (polynucléaires neutrophiles parfois non fonctionnels)

- En cas de fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) :

- Hémocultures.
- ECBU.
- Coprocultures.
- Prélèvements de gorge.

Ces prélèvements ne doivent pas retarder la mise sous antibiotiques [21].

b) *Bilan d'hémostase :*

Doit être fait d'une façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours des LAM.

Il comporte : le temps de Quick, le TCA, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et D-dimères.

La CIVD se caractérise par une baisse du fibrinogène, des plaquettes, de certains facteurs de la coagulation, la présence de complexes solubles et D-dimères. [20].

c) Bilan métabolique :

L'ionogramme sanguin, le dosage de l'urée, de la créatinémie sont faits à la recherche d'un syndrome de lyse tumoral particulièrement menaçant dans les leucémies comportant une hyperleucocytose majeure, ou une masse tumorale importante [20].

d) Autres :

Le reste du bilan est pratique en vue de la chimiothérapie et comportera en particulier un bilan hépatique, un ECG et une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection systolique.

Le groupage ABO, Rh avec recherche d'anticorps irréguliers sont obligatoires en vue d'une éventuelle transfusion du malade.

E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

a. Devant les symptômes cliniques et des anomalies à l'hémogramme

Les symptômes des leucémies aiguës étant divers et non spécifiques, certains diagnostics doivent être discutés :

- Les rhumatismes et l'ostéomyélite aiguë sont à évoquer devant la fièvre et l'élévation de la vitesse de sédimentation VS. Une NFS et un éventuel myélogramme sont à envisager avant tout traitement (notamment toute corticothérapie pour les rhumatismes).

- La leishmaniose viscérale devant la fièvre, la pâleur, la splénomégalie et la pancytopenie. Les leishmanies peuvent être mises en évidence sur le myélogramme ou indirectement par les examens sérologiques.

- La mononucléose infectieuse ne peut être éliminée devant un adolescent avec une angine, des adénopathies, parfois une hépato-splénomégalie. le MNI-test positif est parfois nécessaire au diagnostic.

- Le purpura thrombopénique idiopathique peut prêter à confusion avec le syndrome hémorragique de la leucémie aiguë. Cependant les caractéristiques de la NFS et du médullogramme font le diagnostic.

- En l'absence de blastose sanguine :

- ✓ Syndromes myélodysplasiques : AREB de type II où l'on a parfois des difficultés à quantifier précisément la blastose ($< 20\%$ = SMD ; $> 20\%$ = leucémie aiguë), myélodysplasies avec grand excès d'érythroblastes, qu'il faut séparer de la LA érythroblastique.

✓ Quelques tumeurs solides (rhabdomyosarcome, cancer du poumon à petites cellules).

b. Devant une blastose sanguine

Il faut faire la différence avec :

▪ Les syndromes myélodysplasiques (Anomalies de maturation des cellules souches aboutissant à une hématopoïèse inefficace des 3 lignées, avec risque de transformation en LAM), mais ces derniers ont le plus souvent 0-5% de blastes circulants (le myélogramme fera ensuite la différence).

▪ Les leucémies aiguës lymphoblastiques: morphologie, cytochimies, immunophénotype permettent le diagnostic différentiel.

▪ Les syndromes myéloprolifératifs :

✓ LMC en phase d'accélération ou en phase blastique.

✓ Splénomégalie myéloïde (ou myélofibrose primitive) au cours de laquelle on observe une petite blastose sanguine et une érythromyélie.

✓ transformation des thrombocytémies essentielles et des maladies de Vaquez en LAM après de nombreuses années d'évolution : Histoire de la maladie, cytogénétique (chromosome Philadelphie de la LMC) permettent le diagnostic différentiel.

▪ Phase de dissémination des lymphomes diffus à grandes cellules (parfois aspect se rapprochant de celui de grands monoblastes) : clinique (souvent adénopathies) et histoire de la maladie aident à la différenciation

c. Devant une blastose médullaire

Il faut évoquer la phase de réparation des agranulocytoses ou d'une aplasie médullaire : un excès transitoire de myéloblastes et promyélocytes (parfois > 50% du total cellulaire) est possible transitoirement : histoire de la maladie, évolution en quelques jours, absence de corps d'Auer, sont utiles pour avancer [22].

F. CLASSIFICATIONS DES LEUCEMIES AIGÜES

I. CLASSIFICATION FRANCO-AMERICANO-BRITANNIQUE (FAB)

La classification des leucémies aiguës a été proposée en 1976 par le groupe FAB.

Elle est fondée sur l'aspect morphologique des blastes sur les frottis médullaires colorés au May Grünwald Giemsa, sur les résultats des colorations cytochimiques des myéloperoxydases et des estérases sur frottis et sur les données immunophénotypiques [10].

1. CLASSIFICATION FAB DES LAM

Selon la classification FAB, qui a évolué au fil du temps, on distingue 8 catégories de

LAM, en fonction de la différenciation cellulaire de la moelle osseuse vers une ou plusieurs lignées cellulaires et du degré de maturation des cellules.

- LAM-M0 OU MYELOBLASTIQUE INDIFFERENCIEE

Les blastes médullaires représentent plus de 90 % des cellules nucléées. Il s'agit de myéloblastes sans granulation ni corps d'Auer ni positivité pour la peroxydase. Le taux de blastes positifs pour la myéloperoxydase (MPO) est inférieur à 3 %.

L'immunophénotypage des cellules blastiques est nécessaire. Les blastes expriment au moins 2 antigènes myéloïdes et n'expriment aucun marqueur lymphoïde.

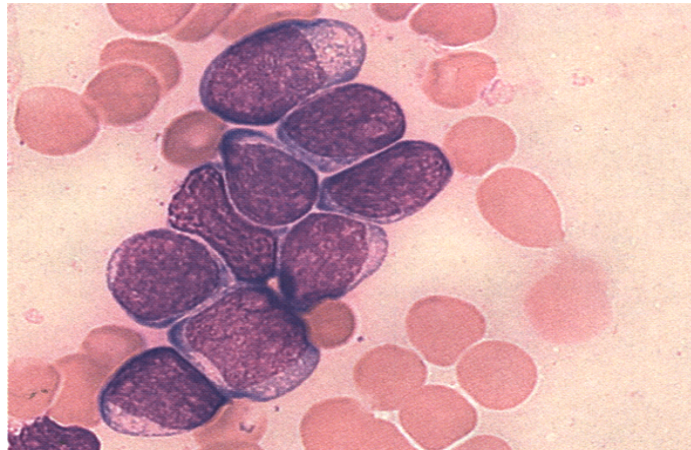


Figure 19 : LAM-M0 ; Blastes sans signe de différenciation [50]

- LAM-M1 OU MYELOBLASTIQUE SANS MATURATION

Plus de 90 % des cellules de la moelle sont des blastes. La maturation granuleuse (à partir du promyélocyte et au-delà) représente moins de 10 %. Le taux de blastes positifs pour la MPO est supérieur ou égal à 3 %.

Les myéloblastes peuvent contenir quelques granulations et/ou un corps d'Auer. Un corps d'Auer est formé par la coalescence de lysosomes réalisant un fin bâtonnet de 2 à 3 μm azurophile.

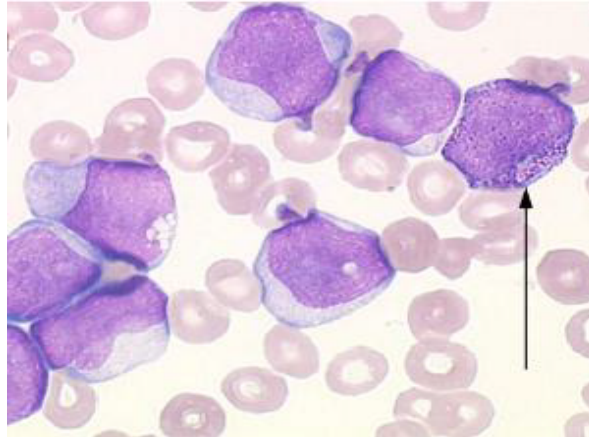
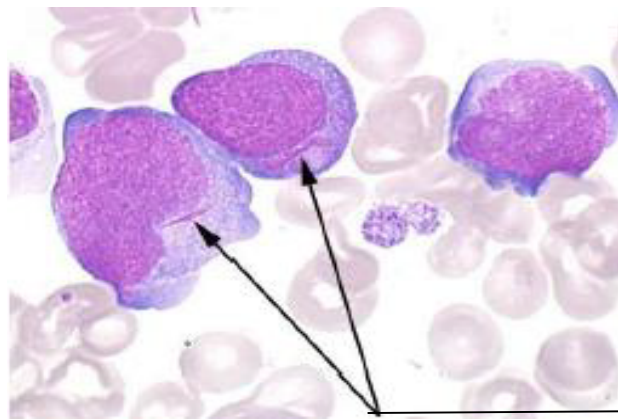


Figure 20 : LAM-M1 ; (Myéloblaste sans maturation) [51].

- LAM-M2 OU MYELOBLASTIQUE AVEC MATURATION

Elle est caractérisée par une blastose médullaire comprise entre 20 et 90 % des éléments nucléés, associée à une maturation granuleuse supérieure à 10 % montrant à des degrés divers des signes de dysgranulopoïèse.

Le taux de blastes positifs pour la MPO est supérieur ou égal à 3 %. Les blastes peuvent contenir un corps d'Auer volumineux. Une monocytose peut être présente mais elle est modérée (inférieure à 20 %).



corps d'Auer

Figure 21 : LAM-M2 (Myéloblaste avec maturation) [51]

- LAM-M3 OU PROMYELOCYTAIRE

Plus de 20 % des cellules nucléées de la moelle sont des promyélocytes morphologiquement anormaux. Ils présentent de nombreuses granulations volumineuses et atypiques, de teinte variant du rouge clair au rouge pourpre, cachant parfois les contours nucléaires. Par ailleurs, quelques blastes peuvent contenir plusieurs bâtonnets d'Auer.

Certaines cellules sont appelées cellules en oursin par le regroupement de corps d'Auer en fagots. Les peroxydases sont intensément positives.

A la présentation clinique, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est souvent associée, ce qui en fait la gravité et nécessite un traitement spécifique en urgence.

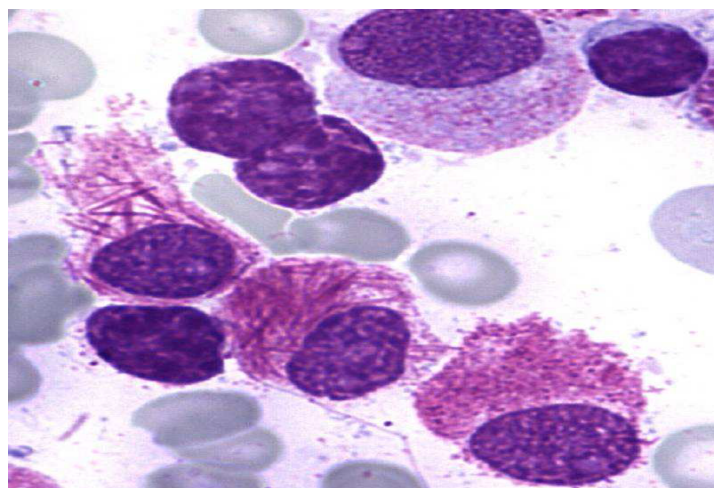


Figure 22 : LAM-M3 Blastes promyélocytaires : Cellules avec fagots de corps d'Auer, nombreuses granulations volumineuses [10].

- LAM-M4 OU MYELMONOCYTAIRE

Moelle > 30% de blastes. Un contingent myéloblastiques et un contingent monocyttaire représentant 20 à 80% des cellules médullaires, dont l'identification quelquefois difficile est confirmée par la réaction des estérases. La réaction de la myéloperoxydase est positive.

Une variété dite à <<différenciation éosinophiles>> (LAM4eo) présente dans la moelle (pas dans le sang), un excès d'éosinophiles anormaux :

Présence de grosses granulations violettes atypiques dispersées dans le cytoplasme au niveau des précurseurs, anomalies de segmentation et de condensation chromatinienne dans les granulocytes. La cytochimie révèle une forte activité estérasique.

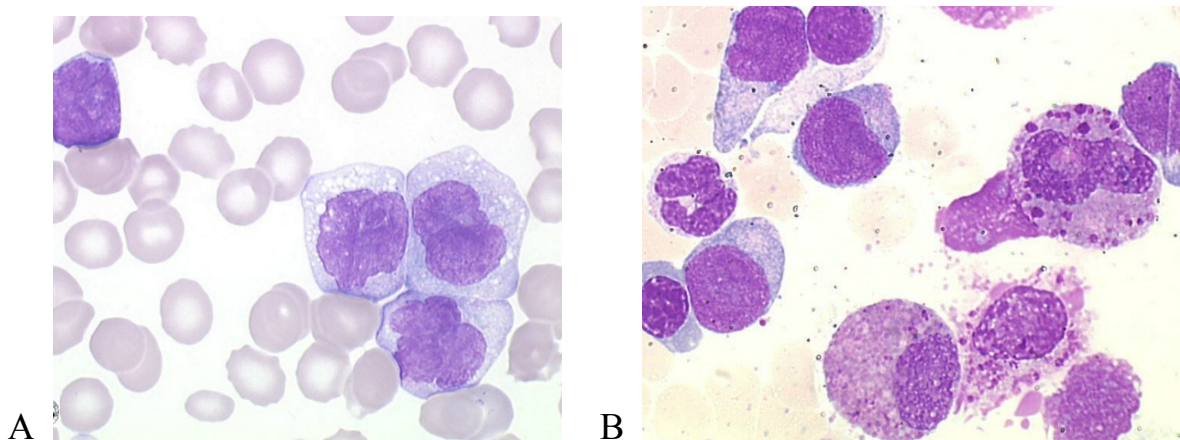


Figure 23 : A : LAM-M4 ; B : LAM-M4eo (présence d'éosinophiles anormaux avec volumineuses granulations violacées [52].

- LAM-M5 OU MONOBLASTIQUE

Plus de 80 % des cellules de la moelle sont des cellules monocytaires (monoblastes, promonocytes ou monocytes).

Selon que les blastes sont des monoblastes (peu différenciés) ou plutôt des monocytes / promonocytes (aspect différencié) on peut distinguer les LAM5a et les LAM5b.

La distinction de ces deux formes a peu d'intérêt pour le clinicien car le pronostic est identique. La MPO est faiblement positive en nombreux grains fins dispersés ou négative, et les NASDA estérases sont positives et inhibées par le fluorure de sodium (NaF).

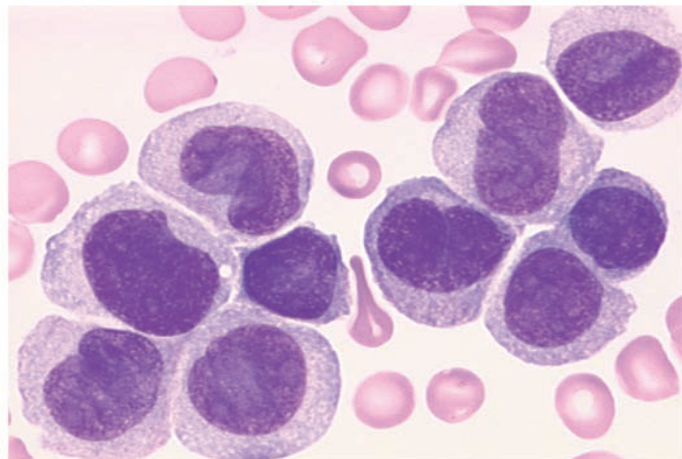


Figure 24 : LAM-M5 (Monoblastique) [33].

- LAM-M6 OU ERYTHROBLASTIQUE

C'est une prolifération associant une population érythroblastique majoritaire supérieure ou égale à 50 % et une composante granuleuse comportant une blastose supérieure ou égale à 20 %.

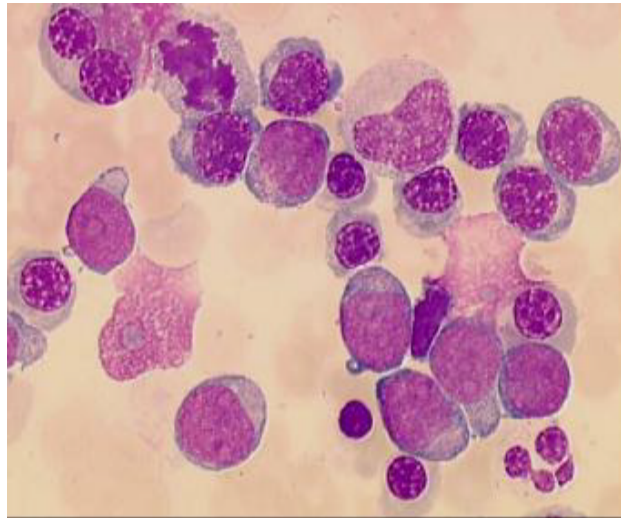


Figure 25 : LAM-M6 ou Erythroblastique [51].

- LAM-M7 OU MEGACARYOBLASTIQUE

Les cellules blastiques sont peu différenciées, pouvant montrer des « blebs » cytoplasmiques.

les MPO sont négatives ; Présence des micromégacaryocytes.

Cette entité est souvent associée à une myélofibrose ce qui rend utile BOM et la CMF pour confronter le diagnostic.

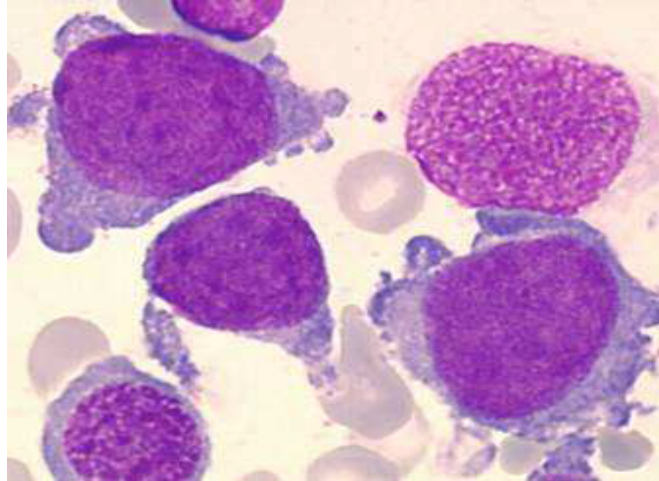


Figure 26 : LAM-M7 (Mégacaryoblastes avec expansions cytoplasmique)s [10].

2. CLASSIFICATION FAB DES LAL

La classification cytologique (FAB) reconnaît, en fonction de la morphologie des blastes, trois types de LAL : L1, L2, L3. La forme L3 est la mieux individualisée (l'aspect des cellules est celui observé dans le lymphome de Burkitt) [13].

- LAL type 1: LAL I

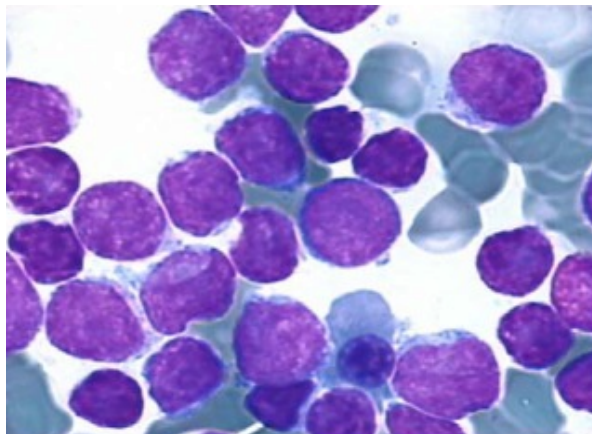


Figure 27 : Leucémie aiguë lymphoblastique de type 1[53].

Les lymphoblastes sont petites et les caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques apparaissent uniforme avec un cytoplasme bleu peu, la forme nucléaire régulière, partiellement chromatine condensée avec nucléoles à peine visible et rapport nucléocytoplasmique élevé.

- LAL type 2: LAL II

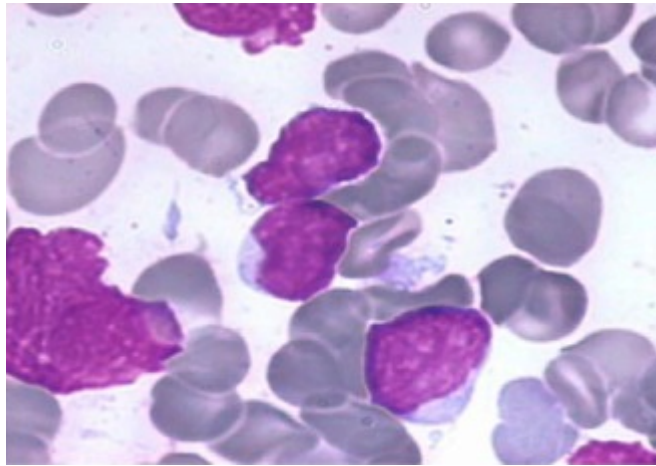


Figure 28 : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type 2 [53].

Les lymphoblastes sont variables taille avec des contours nucléaires irréguliers, hétérogènes chromatine en dentelle, modérément abondant cytoplasme faiblement basophiles et rapport nucléocytoplasmique variable.

- LAL Type 3: LAL III

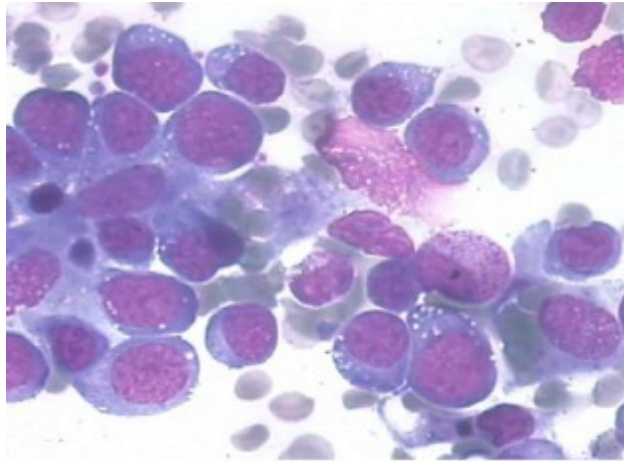


Figure 29 : Leucémie aiguë de type Burkitt [53].

Grandes cellules avec nucléole bien visible, mal structurés et cytoplasme basophile comportant souvent des vacuoles.

II. (CLASSIFICATION DE L'EUROPEAN GROUP FOR IMMUNOPHENOTYPING OF LEUKEMIA (EGIL).

1. CLASSIFICATION (EGIL) DES LAL

Les LAL peuvent être classées selon l'EGIL, qui se calque sur les étapes de différenciation lymphoïde mentionnées plus haut.

Tableau VII: Classification de l'European Group for Immunophenotyping of Leukemias

(EGIL) des leucémies lymphoblastiques (LAL) [13].

Type		Critères
B**		≥2 marqueurs positifs : CD19+, CD79a+, CD22+
LAL pro-B cellules B	B-I	Pas d'autres marqueurs positifs de
LAL commun (LAL-c)	BII	En plus de : CD10+
LAL pré-B	B-III	En plus de : IgM+ cytoplasmique
LAL-B mature	B-IV	Cytoplasmique/membranaire, Kappa+ou lambda+
T*		CD3+ cytoplasmique ou membranaire
LAL-pro-T	T-I	CD7+
LAL pré-T	T-II	CD2+ /CD5+/CD8+
LAL-T cortical	T-III	CD1a+
LAL-B mature	T-IV	CD3+ et CD1a- membranaires
LAL-T α/β	T-IVa	TCR α/β
LAL-T γ/δ	T-IV b	TCR γ/δ

**Généralement TdT+ (excepté B-IV)

*Généralement TdT+, HLA-DR- et CD34-

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.

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 [54].

2. CLASSIFICATION (EGIL) DES LAM

Tableau VIII : Caractéristiques phénotypiques des leucémies aiguës myéloïdes [55].

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

CD : classe ou « cluster » de différenciation.

MPOcy : myéloperoxydases intracytoplasmiques.

AGA : glycophorine A.

La caractérisation immunologique reste déterminante pour la reconnaissance des LAM indifférenciées : LAM0, LAM6, LAM7 ou BAL.

L'immunophénotypage par CMF permet aussi de distinguer les LAM4/LAM5 à différenciation monocyttaire des LAM2/LAM3 à différenciation granulocytaire.

Les cellules blastiques des LAM expriment HLA-DR, CD13, CD33, CD117 et MPO intracytoplasmique, négatif uniquement dans les LAM0, CD14 est spécifique des LAM4 et LAM5, CD36 exprimé fortement dans les LAM6 ainsi que la glyophorine A et les CD41, CD42, CD61 spécifiques des LAM7 [54].

3. CLASSIFICATION (EGIL) DES LEUCEMIES AIGUE BIPHENOTYPIQUES(LAL)

L'EGIL, avait établi un système de scoring pour l'identification des rares formes de leucémies dites biphénotypiques, associant des marqueurs de plusieurs lignées, sur les mêmes cellules, (Tableau IX).

Tableau IX: Identification de BAL par détermination du score immunologique de l'EGIL
«Valeur en points attribuée à chaque marqueur pour les lignées B, T et Myéloïde» [56].

Lignées et marqueurs			Score
Lymphoïde B (Ly B)	Lymphoïde T (Ly T)	Myéloïde (My)	
CD79a CD22cyt C μ	CD3 TCR	MPO (lysosyme)	2 Points
CD19 CD10 CD20	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD117 CDw65	1 Point
TdT CD24	TdT CD7 CD1a	CD14 CD15 CD64	0.5Point

Le système de score permet de déterminer les formes biphénotypique ou (triphénotypique) caractérisées par un score supérieur à 2 dans plus d'une lignée B, T ou myéloïde.

III.CLASSIFICATION OMS

1) CLASSIFICATION OMS (2008) DES LAM

En 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) propose une nouvelle classification des LAM prenant en compte les données cytogénétiques et moléculaires des blastes. Cette classification qui n'est plus seulement morphologique permet de définir des entités distinctes dont la valeur pronostique, en termes d'évolution et de réponse au traitement, est mieux définie.

La révision 2008 de la classification de l'OMS incorpore de nouvelles anomalies génétiques récurrentes et modifie la notion de dysplasies multilignées en intégrant les données de la cytogénétique (tableau X) [46].

Tableau X: Classification OMS 2008 des leucémies aiguës myéloïdes sur la présence d'anomalies génétiques récurrentes [33].

• LAM avec translocations/inversions équilibrées ○ LAM t (8; 21) (q22; q22) ; RUNX1-RUNX1T1 ○ LAM inv(16) (p13.1q22) ou t (16; 16) (p13.1; q22) ; CBFB-MYH11 ○ LAM t (15; 17) (q22; q12) ; PML-RARA ○ LAM t (9; 11), (MLLT3 ou AF9) : composante monocyttaire fréquente. ○ LAM t (6; 9), (DEK-NUP 214) : cytologie variable (sauf M3 et M7) ; basophilie et dysmyélopoïèse fréquentes ○ LAM inv3 ou t (3; 3), (RPNI-EVII) : souvent dysplasie multilignée et anomalies des mégacaryocytes (hypolobés) ○ LAM t (1; 22), (RBM15-MKL1) : Composante mégacaryoblastique prédominante. • LAM avec mutation génique ○ LAM avec mutation NPM1 ○ LAM avec mutation CEBPα
- LAM avec anomalies associées à la Myélodysplasies.
- LAM associées à la thérapie.
- LAM NOS (25-30% des LAM) ○ LAM avec différenciation minimal (FAB M0) ○ LAM avec mutation (FAB M1) ○ LAM avec maturation granulocytaire (FAB M2) ○ LA Myélomonocytaire (FAB M4) ○ LA Monoblastique /Monocytaire (FAB M5) ○ LA Erythroïdes (FAB M6) ○ LA Mégacaryoblastiques (FAB M7) ○ LA panmyelosis avec myélofibrose ○ LA basophilique
- Sarcome Myéloïde
- Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down ○ Anomalies myélopoïèse transitoires ○ Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down
- Néoplasie à cellules blastiques dendritiques plasmacytoïdes.

2) CLASSIFICATION OMS (2008) DES LAL

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont classées par l'OMS selon leur nature T ou B (définie par l'immunophénotypage) et en tenant compte, pour les LAL B, d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes (**tableau XI**).

Parmi ces anomalies, une des plus informatives est la présence d'un transcrit *BCR-ABL*, plus fréquemment observé chez l'adulte que chez l'enfant, qui relève d'une thérapeutique ciblée [33].

Tableau XI : Classification OMS 2008 néoplasie à précurseurs lymphoïdes

III - Classification OMS 2008

Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B (sans autre précision)
Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes. - t (9;22) (q34;q11.2) ; <i>BCR-ABL</i> - t (v;11q23) ; réarrangement MLL - t (12;21) (p13;q22) ; <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i> - avec hyperdiploïdie - avec hypodiploïdie (LAL hypodiploïde) - t (5;14) (q31;q32) ; <i>IL3-IGH</i> - t (1;19) (q23;p13.3) ; <i>E2A-PBX1</i>
Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique T

Néoplasies à précurseurs lymphoïdes.

3) CLASSIFICATION OMS (2008) DES LIGNEES AMBIGUES

L'OMS 2008 a défini également une catégorie particulière de leucémies aiguës, dites de phénotype ambigu (tableau XII), en redéfinissant notamment les LA de phénotype mixte, lymphoïde et myéloïde.

Tableau XII : Classification OMS 2008 leucémie aiguë de lignée ambiguë

- Leucémie aiguë indifférenciée
- Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t (9;22) ou *BCR-ABL*
- Leucémie aiguë de phénotype mixte avec t (v;11q23) ou réarrangement *MLL*.
- LA de phénotype mixte, B/myéloïde
- LA de phénotype mixte, T/myéloïde
- LA de phénotype mixte, autres
- Leucémies de lignée ambiguë, autres

L'élément important par rapport à la précédente classification EGIL des LA biphénotypiques est la présence de la myéloperoxydase (mise en évidence par technique cytochimique ou immunologique) comme critère unique d'appartenance à la lignée myéloïde.

Les marqueurs CD3 et CD19 restent les plus importants pour caractériser l'appartenance à lignée T et B, respectivement, même si d'autres marqueurs sont nécessaires pour définir l'appartenance à la lignée B (tableau XIII).

Tableau XIII : Leucémie aiguë de phénotype mixte

Critères pour assigner une population blastique à plus d'une lignée
• Lignée myéloïde : - Myéloperoxydase (cytochimie, cytométrie en flux, immunohistochimie) - ou différenciation monocyttaire (au moins deux des critères suivants : estérases non-spécifiques, CD11c, CD14, CD64, lysozyme).
• Lignée lymphoïde T : - CD3 cytoplasmique - ou CD3 de surface (rare dans les LA de phénotype mixte).
• Lignée lymphoïde B : - CD19 fort avec au moins une des molécules suivantes exprimée fortement : CD79a, CD22cy, CD10. - ou CD19 faible avec au moins deux des molécules suivantes exprimées fortement : CD79a, CD22cy, CD10.

G. PRONOSTIC

Le pronostic des patients atteints de leucémie aiguë (LA) s'est amélioré de façon hétérogène durant les dernières décennies. Les progrès les plus importants ont été réalisés dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant avec des taux de guérison actuels proches de 80 %.

Les progrès réalisés dans la LAL chez l'adulte, où les formes agressives sont plus fréquentes, sont moins encourageants [2].

L'identification des facteurs pronostics est essentielle pour l'adaptation du traitement.

Ces facteurs peuvent être classés selon qu'ils soient liés à l'hôte, à la maladie et à la réponse initiale au traitement.

d. LEUCEMIE AIGUE LYMPHOIDE (LAL)

Les principaux facteurs pronostiques dans la LAL sont l'âge, l'atteinte du système nerveux central, le taux des globules blancs, le phénotype immunologique, les anomalies génétiques et la réponse à la corticothérapie ou à la chimiothérapie d'induction (tableau IVX) [13].

Tableau IVX : Facteurs pronostiques de leucémies aiguë lymphoblastique

Facteurs	Favorable	Défavorable
Age Sexe Globules blancs Type immunologiques Anomalies génétiques Réponse à la prédnisone Réponse à la chimiothérapie Maladie résiduelle	1-9 ans Féminin <50 000/mm ³ Pré-B CD10+ hyperdiploïdie (>50chromosomes), TEL/AML1 ou t(12,21). <1000 blastes circulants/mm ³ à J8 <5% blastes médullaires à J15 de l'induction <10-4 blastes médullaires après 5 semaines de l'induction	<1ou>9ans Masculin >50 000/mm ³ Pré-B CD10-, T Hypodiploïdie (<45chromosomes) ; t(9,22) ou BCR/ABL ; t(4,11) ou MLL/AF4 ≥1000 blastes circulants/mm ³ a J8 ≥ 25% blastes médullaires à J15 de l'induction ≥ 10-3 blastes médullaires après 5 semaines de l'induction

e. LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM)

▪ Facteurs pronostiques

- Facteurs pré thérapeutiques :

✓ Cytogénétique

Il s'agit du facteur pronostique le plus discriminant, prédictif des chances d'obtention d'une RC mais aussi du risque de rechute. Les anomalies clonales acquises détectées dans les cellules blastiques comportent des pertes ou des gains de chromosomes, des translocations chromosomiques aboutissant à la création de gènes de fusion ou à la dérégulation de l'expression de gènes, des délétions (del) ou une inactivation fonctionnelle de gènes suppresseurs de tumeur.

Trois groupes sont dégagés :

– groupe de pronostic favorable (20 % des cas chez les 15-60 ans) incluant: t(8;21) ; t(15;17) ; inv(16) ou t(16;16). Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets jeunes, les taux de RC sont élevés (85 %). La guérison semble pouvoir dépasser 2/3 des cas voire plus (environ 75 % en cas de LAP). Dans ces cas, une allogreffe n'est pas indiquée en première RC ;

– groupe de pronostic défavorable (30 % des cas chez les 15-60 ans) incluant : caryotypes complexes (trois anomalies différentes associées ou plus) ; monosomies 5 ou 7 ; délétion 5 q ; anomalies en 3q ; anomalies en 11q ; del (9q); t (6;9) ; t (9;22) ; anomalies en 17p. Ce type d'anomalies est plus fréquent chez les sujets plus âgés et en cas de LAM secondaire. Les taux de survie à cinq ans sont inférieurs à 20 % ;

– groupe de pronostic intermédiaire (50 % des cas chez les 15-60 ans) : caryotypes normaux et anomalies à l'exclusion de celles précitées. Les taux de survie à cinq ans sont de l'ordre de 40 à 50 %.

✓ Hyperleucocytose

Les patients avec hyperleucocytose ont un risque élevé de rechute.

✓ Résistance multidrogue (MDR1)

Codée par le gène *mdr1*, la Gp 170 (ou P-glycoprotéine [PGP]) est une protéine transmembranaire qui fonctionne comme une pompe à efflux ATP-dépendante.

Elle diminue la concentration intracellulaire des agents anticancéreux réduisant ainsi leur activité antitumorale.

La résistance conférée par l'expression de la PGP est dite multidrogue car elle concerne différentes classes d'agents anticancéreux tels les vinca-alcaloïdes, les anthracyclines et dérivés et les taxanes. La présence de blastes de phénotype MDR est corrélée à des taux de RC significativement inférieurs et à un risque de rechute significativement supérieur.

✓ Âge

L'âge est un pronostic défavorable. La tolérance à la CT est inférieure et les LAM des sujets âgés sont souvent associées à des caractéristiques clinico-biologiques péjoratives : fréquence de précession par un SMD, expression du gène MDR1 et caryotypes défavorables (anomalies des chromosomes 5 et/ou 7 et caryotypes complexes). Au total, les patients âgés de plus de 65 ans ont des taux de survie à cinq ans inférieurs à 10 %.

- LAM secondaires

Les résultats de la chimiothérapie intensive sont moins bons dans les LAM précédées par une phase de SMD que dans les LAM *de novo* puisque les taux de RC sont de 40–60 % et que seul 10 % environ des patients obtiennent une rémission prolongée. L'allogreffe reste le seul traitement véritablement curatif.

En cas de LAM CT-induites après utilisation prolongée d'agents alkylants, la réponse à la CT est mauvaise et la survie est généralement courte (médiane ≈ 8 mois).

La réponse à la CT, en cas de LAM CT-induites après utilisation d'inhibiteurs de topo-isomérase II, est similaire à celle des LAM *de novo* ayant les mêmes anomalies cytogénétiques : favorable si in (16), (8;21), (15;17) ; variable si anomalies en 11q23, défavorable si (8;16) [57].

H. TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUËS

Le traitement symptomatique revêt une grande importance et en particulier durant la phase initiale.

Il doit comporter en priorité la prévention et le traitement du syndrome de lyse, la transfusion appropriée et la prévention et le traitement de l'infection.

Ces patients doivent être pris en charge dans des unités spécialisées on oncologie pédiatrique avec possibilité d'admission dans une unité de soins intensifs.

1. Principe de traitement des LAM

La prise en charge des LAM est adaptée à l'âge et aux comorbidités du patient d'une part et aux caractéristiques de la maladie d'autre part, dont les anomalies cytogénétiques et moléculaires présentes au diagnostic.

Les comorbidités et les facteurs pronostiques sont soigneusement analysés en particulier chez les sujets âgés avant de débiter une chimiothérapie intensive, en raison de l'importante toxicité liée à ce traitement avec un nombre non négligeable de décès précoces même si le taux de décès à l'induction ne cesse de diminuer avec le temps.

a) Induction

La première phase est le traitement d'induction dont l'objectif est d'obtenir la rémission complète (RC), condition nécessaire à une survie prolongée, et *a fortiori* à la guérison, dont la définition d'usage est la persistance de la rémission complète pendant plus de cinq ans.

La combinaison de 3 jours d'une anthracycline avec 7 jours de cytarabine (dite « 3+7 ») constitue le traitement-type d'induction depuis plus de quarante ans. Certains groupes coopérateurs utilisent une induction séquentielle comportant systématiquement de fortes doses de cytarabine en bolus en deuxième partie d'induction (groupe ALFA) ou une troisième drogue (étoposide, thioguanine, lomustine, 2-cda).

C'est ce schéma de dose constituant le « 3+7 » traditionnel, qui est actuellement le plus utilisé.

Les anthracyclines les plus utilisées dans le traitement des LAM sont la daunorubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone. Leur mécanisme d'action passe par un effet inhibiteur de topoisomérase-II.

Si l'indication de la chimiothérapie intensive ne se discute pas chez les sujets jeunes, elle est plus délicate chez les sujets âgés. En effet, si le standard de traitement reste toujours la chimiothérapie intensive pour l'obtention de la rémission complète surtout si le pronostic cytogénétique n'est pas défavorable, la toxicité potentielle du traitement et la qualité de vie des sujets âgés entrent aussi en jeu dans la décision.

Des alternatives thérapeutiques sont en cours d'évaluation (azacitidine, Vidaza®) et permettront d'améliorer la qualité de vie et probablement la survie des patients âgés ne pouvant pas recevoir de la chimiothérapie intensive, ou dont les caractéristiques laissent présager une mauvaise réponse.

b) Consolidation

Une fois la rémission complète atteinte, la deuxième phase du traitement consiste en un traitement de consolidation, qui a pour but de réduire le risque de rechute. Différentes stratégies existent et la décision est guidée par l'état général du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques de la maladie (indications d'allogreffe en première RC en fonction des caractéristiques cytogénétiques et plus récemment moléculaires).

La poursuite de la chimiothérapie est une des possibilités de traitement de consolidation. Chez les sujets jeunes, des cures répétées de cytarabine à haute dose (3 g/m²/12 h pendant 3 ou 4 jours) sont administrées pour un total de trois cycles généralement. Cette stratégie bénéficie particulièrement aux LAM de bon pronostic cytogénétique.

Cependant, il a été récemment montré que des doses intermédiaires de cytarabine induisaient un contrôle de la maladie aussi efficace que les très fortes doses, plus toxiques.

Les patients ayant un profil cytogénétique ou moléculaire défavorable se voient proposer, lorsqu'elle est possible, une greffe allogénique, qui reste la stratégie de choix pour prévenir la rechute, *via* l'effet du greffon contre la leucémie.

Les études comparant la survie des patients ayant été greffés à ceux n'ayant pas de donneur trouvent un bénéfice à l'allogreffe pour les groupes de risque intermédiaire ou défavorable, et en particulier avant l'âge de 40 ans.

L'autogreffe est un autre moyen d'intensifier le traitement de consolidation.

À l'heure actuelle, l'autogreffe garde une place plus que modeste pour le traitement de consolidation des patients à risque intermédiaire ou défavorable ne pouvant pas recevoir d'allogreffe.

Le bénéfice de la chimiothérapie intensive en consolidation pour les sujets âgés reste discuté, sauf peut-être pour le sous-groupe minoritaire de patients avec des caractéristiques de bon pronostic, comme le suggèrent les données d'une large série rétrospective de LAM CBF du sujet âgé, où le traitement de consolidation intensif confèrait un avantage aux LAM avec t (8;21) (q22;q22).

c) Entretien

Dans la majorité des cas, un traitement d'entretien comportant des réinductions ambulatoires avec une dose d'anthracycline et de la cytarabine à faible dose par voie sous-cutanée (50-60 mg/m²/12 h pendant 5 jours) est proposé pour six cycles [58].

2. Principe de traitement des LAL

1. Prise en charge initiale

Le traitement de la LAL doit être débuté d'autant plus rapidement après confirmation du diagnostic que la masse tumorale est importante, tout en contrôlant les éventuelles perturbations métaboliques, les troubles de

l'hémostase, ou les troubles liés à la leucostase en cas d'hyperleucocytose majeure. Ce traitement initial doit être assuré dans une unité spécialisée.

Les formes très hyperleucocytaires sont des urgences thérapeutiques du fait du risque de leucostase, qui peut se traduire par des troubles neurologiques, une détresse respiratoire ou un priapisme et sont habituellement contrôlées par les mesures préventives habituelles.

On se gardera de toute transfusion de concentrés globulaires tant que l'hyperleucocytose persiste pour éviter d'aggraver l'hyperviscosité [59].

2. Chimiothérapie

Le traitement de la LAL fait appel à la polychimiothérapie comportant plusieurs phases.

Ces phases sont l'induction visant à obtenir la rémission complète, clinique et cytologique avec normalisation de la numération formule sanguine et blastose médullaire inférieure à 5% dans une moelle de richesse normale.

La consolidation, l'intensification tardive et l'entretien. La durée totale du traitement est de 2 à 3 ans [59].

L'induction fait appel aux corticoïdes (prédnisone ou dexaméthasone), la vincristine, la L-Asparaginase et selon les cas une anthracycline (Daunorubicine ou doxorubicine) et dure 4 à 6 semaines.

L'évaluation de la réponse au traitement durant cette phase revêt une grande importance pour la suite du traitement et obéit à des critères précis.

La réponse à une semaine de corticothérapie seule, à la chimiothérapie d'induction par myélogramme ou mieux par une étude de la maladie résiduelle sont utilisés pour compléter l'évaluation du pronostic.

Dans 98% des cas une rémission complète est obtenue lors de cette phase du traitement.

L'intensité et la durée des phases thérapeutiques post-induction sont fonction du groupe pronostique.

La phase de consolidation et l'intensification tardive comportent de nouveaux produits visant à vaincre la résistance des cellules leucémiques résiduelles.

Le traitement d'entretien comporte la 6-mercaptopurine quotidienne associée au methotrexate à faible dose et des injections mensuelles de vincristine associées à des corticoïdes.

La prophylaxie méningée est systématique à toutes les phases du traitement.

En effet, le système nerveux central est considéré comme un sanctuaire pour les cellules blastiques du fait de la barrière physiologique hémato-méningée limitant la pénétration des antimitotiques donnée par voie générale.

Cette prophylaxie associe le methotrexate, la cytarabine et l'hydrocortisone par voie intra-théchal et dans les formes à haut risque, le methotrexate à hautes doses.

Le taux de rechutes dépend certes du traitement local, mais également du traitement systémique. L'intensification de ce dernier a contribué à la diminution de l'atteinte du système nerveux central [59].

L'irradiation prophylactique a été abandonnée dans la majorité des protocoles du fait des séquelles neurocognitives tardives et du risque de cancer secondaire.

Dans les formes à haut risque avec une mauvaise réponse initiale, l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques est préconisée. Par ailleurs, chez les patients présentant une translocation t(9,22), le traitement par imatinib, inhibiteur de tyrosine kinase BCR/ABL est recommandé.

Les rechutes de LAL sont moins fréquentes après transplantation de moelle osseuse, mais les greffes présentent encore de nombreux effets secondaires délétères, responsables d'une mortalité liée directement à la procédure et pouvant atteindre un taux de 30%, du fait de réactions immunologiques (réaction du greffon contre l'hôte), de la toxicité directe du conditionnement (maladie véino-occlusive) ou de complications infectieuses favorisées par une immunodépression profonde et prolongée, notamment aux décours de greffes réalisées à partir de donneurs non apparentés [59].

I. SUIVI BIOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES

Le suivi en milieu hospitalier permettra d'évaluer la réponse au traitement sur les données de l'hémogramme, du myélogramme et, avec une plus grande sensibilité, sur les marqueurs cytogénétiques et moléculaires lorsqu'ils étaient présents initialement ou sur l'immunophénotypage en cas de LAIP identifié lors du diagnostic.

○ Hémogramme

- ***Le suivi immédiat d'une chimiothérapie***

Il est utile de comparer la cytologie des blastes à celle du prélèvement de départ et de rechercher la présence de corps d'Auer s'il y en avait initialement. De plus, en cas de sortie d'aplasie en rémission complète, l'hémogramme se normalise dans les jours qui suivent avec une disparition de la monocytose, de la myélémie et des blastes.

- ***Le suivi au long cours du patient pendant le traitement d'entretien ou après son arrêt***

La persistance de cytopénies à distance des cures de chimiothérapies ou l'apparition d'une hyperleucocytose fait suspecter deux types de complications :

- Une rechute débutante, et la mise en évidence de blastes circulants d'aspect comparable à celui des blastes initiaux est l'élément clé du diagnostic.
- Une myélodysplasie ou une leucémie secondaire induite par le premier traitement, et l'examen du frottis peut déjà détecter des signes de dysmyélopoïèse qui n'existaient pas lors du diagnostic initial, associés parfois à quelques blastes.

- ***À tout moment du suivi***

Une infection virale intercurrente peut survenir. Le traitement des leucémies aiguës (chimiothérapies, parfois greffe de moelle) entraîne une immunosuppression qui favorise l'apparition d'infections virales. On observera alors des cellules lymphoïdes hyperbasophiles.

Elles ne doivent pas être confondues avec des blastes [33].

J. SURVEILLANCE DE TRAITEMENT

Le traitement chimiothérapie peut entraîner des complications immédiate ou retardées et nécessite donc une surveillance précise.

a. Complication précoces

Les complications ont initiales liées à la lyse blastique. D'autres sont liées à la toxicité directe des drogues et aux conséquences de l'aplasie et de l'immunosuppression, et doivent être prévenues.

b. Toxicité des chimiothérapies

Les traitements chimiothérapeutiques des LA comportent des toxicités immédiates métaboliques (asparaginase, corticoïdes, vincristine, cyclophosphamide), neurologiques (vincristine, méthotrexate, aracytine), hématologiques (troubles de coagulation induits par l'asparaginase) qu'il convient de surveiller et traiter.

f. Complications infectieuses

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

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

L'ensemble de ces thérapeutiques anti-infectieuses, préventives ou curatives ont permis une nette diminution de la mortalité infectieuse (environ 1%).

g. Complications tardives et séquelles

Les complications cardiaques sont dues à l'utilisation des anthracyclines et la toxicité de ces derniers est directement corrélée à la dose. Les complications devraient dans la forme standard de LAL où les doses d'antracyclines peuvent être réduites. L'utilisation de drogues cardioprotectrices (**Cardioxane***) est à l'étude.

Les complications endocriniennes sont en grande partie liées à la radiothérapie et leur incidence devrait également diminuer du fait de la moindre utilisation de cette modalité thérapeutique.

Les enfants présentant une LAL à très haut risque ou une rechute de LAL ont cependant fréquemment des troubles de croissance, des séquelles gonadiques et des anomalies thyroïdiennes, notamment après transplantation de moelle osseuse.

Les tumeurs secondaires sont notées avec une incidence de 0.9% à 4% à 15 ans. Les leucémies myéloïdes secondaires sont favorisées par l'utilisation du VP16 et l'incidence des tumeurs cérébrales, les plus fréquentes des tumeurs secondaires est accrue en cas d'irradiation cérébrales, notamment en association aux antimétabolites.

Les séquelles neuropsychiques sont plus fréquentes en cas de radiothérapie crânienne et l'utilisation d'un traitement systémique intensif et des injections intrathécales dans la prévention de l'atteinte méningée devraient faire diminuer leur incidence.

Des troubles neuropsychiatriques sont vraisemblablement plus fréquemment observés avec la dexaméthasone qu'avec la prédnisone.

Enfin des séquelles orthopédiques ont été décrites à type d'ostéonécrose, dont l'incidence pourrait également être accrue par la dexaméthasone [59].

➤ TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

1) Le syndrome de lyse tumorale

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

Il faut donc le prévenir et le traiter systématiquement avant de débiter la chimiothérapie d'induction [2-60-61].

1.1) Traitement préventif du syndrome de lyse tumorale

a) L'hyperhydratation alcaline

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

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

b) Traitement hypo-uricémiant

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

1.2) Traitement curatif

Poursuite de l'hyperhydratation en surveillant la diurèse. L'alcalinisation est à discuter, car elle peut favoriser la précipitation du produit phosphocalcique, en particulier lors d'hyperphosphorémie.

- Hyperuricémie :

Alcalinisation (évite la formation de cristaux d'urate dans les tubules) par la prise d'eau de Vichy par voie orale et/ou la perfusion de bicarbonate de sodium IV (bicarbonate de sodium à 14 ou 42 pour mille).

Urate oxydase (Fasturtec*) qui transforme l'acide urique en un produit plus soluble et plus vite excrété dans les urines.

- Hyperphosphorémie et hypocalcémie :

Chélateur du phosphore : Hydroxyde d'alumine (ne fait que chélater les apports oraux): inutile.

Calcium peros, le calcium (IV) est totalement proscrit du fait du risque de précipitation.

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

- Hyperkaliémie :

Arrêt des apports

Chélateurs du potassium

Gluconate de calcium si il existe des signes à l'ECG

Bicarbonate de sodium (agit sur l'hyperkaliémie via un transfert intracellulaire de K⁺)

Sérum glucosé hypertonique et insuline (permet de faire pénétrer le potassium dans les cellules, avec surveillance de la glycémie.

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

1.3) Surveillance

➤ Clinique :

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

➤ Biologique :

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

2. *Traitement de la CIVD*

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

3. *Traitement de l'infection* :

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

Bi-antibiothérapie bactéricide à large spectre (de type C3G ou Pénicilline à large spectre + Aminoside) visant les BG négatifs.

Si inefficace à 48h : ajout d'un anti-staphylococcique (glycopeptide)

Puis amphotéricine B à 72 heures si persistance de l'hyperthermie

Puis ajout d'un antiviral (aciclovir...).

K. LES RECHUTES

Après obtention de la RC, un traitement complémentaire est nécessaire pour éviter les rechutes. Celles-ci sont cependant fréquentes, survenant après une durée médiane de RC de 12 à 18 mois.

Elles traduisent la réapparition du leucémique à partir des cellules blastiques médullaires, résiduelle ou de sites extra médullaires.

L'obtention d'une seconde RC est rare : les rechutes médullaires peuvent se traduire par la réapparition des signes tumoraux ou de signes d'insuffisance médullaire, être dépistées par un hémogramme de surveillance ou être découverte par un myélogramme systématique ou effectuée devant une cytopénie inexpliquée.

Il peut s'agir de rechute extra médullaire, en particulier neuro-méningée (localisation fréquente dans les leucémies aiguës monocytaires), précédant de quelques semaines ou mois la rechute médullaire.

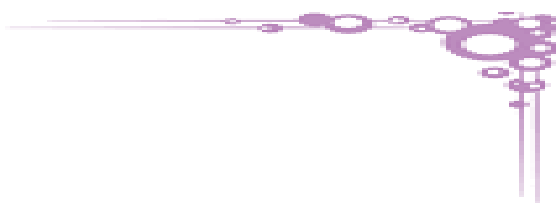
La médiane de survie des malades qui sont entrés en RC est de 2 ans [5].

Malgré les traitements intensifs de première ligne, une rechute de LAL survient dans environ 25% des cas. Le pronostic de ces rechutes est surtout fonction de la date et du site de la rechute, particulièrement mauvais dans les

rechutes précoces, survenant moins de 6 mois après la fin du traitement initial, et les rechutes médullaires.

Le traitement optimal reste à définir, mais la transplantation de moelle osseuse joue une place importante dans le traitement des formes les plus graves.

Pour les rechutes médullaires et les rechutes extra-médullaires tardives, une chimiothérapie de deuxième ligne intensive, associée à la radiothérapie locale permet d'assurer des deuxième rémissions prolongées, respectivement dans 50 et 75% des cas [59].



Conclusion

Les leucémies aiguës (LA) sont des proliférations malignes dans le sang, la moelle et éventuellement d'autres organes, de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur maturation (blastes).

Elles touchent toutes les tranches d'âge. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) touche particulièrement les adultes. Chez les enfants (jusqu'à 16 ans), la leucémie est en général de type lymphoïde (LAL).

La leucémie aiguë est caractérisée par la prolifération rapide de cellules immatures de la moelle osseuse, anormales sur le plan cytologique et non fonctionnelles.

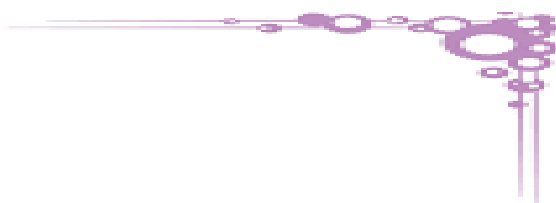
Le diagnostic doit être fait le plus précocement possible. La constatation d'un hémogramme discrètement perturbé ne doit pas être une cause de retard au diagnostic.

La place actuelle de la biologie est fondamentale, car elle permet d'établir le diagnostic, de recueillir les facteurs du pronostic afin d'adapter le traitement à la gravité prévisible de la maladie. De plus, elle permet le suivi des LA après instauration des traitements.

La cytologie tient une place importante dans le diagnostic des LA, mais cette dernière ne peut, à elle seule, permettre de porter un diagnostic de lignée même en cas d'aspect cytologique typique.

L'étude d'autres marqueurs tels l'immunophénotypage, la cytogénétique et la biologie moléculaire est devenue indispensable pour une meilleure prise en charge, notamment pour confirmer le diagnostic des LAL et pour identifier des LA d'aspect atypique.

Le traitement des LA repose avant tout sur la chimiothérapie, éventuellement complétée par l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, et dans certains cas par des thérapeutiques plus spécifiques. Si environ 3/4 des LA de l'enfant peuvent être guéries, ce n'est le cas que pour un tiers des LA de l'adulte environ.



Résumés

RESUME

Titre : La discordance entre la cytologie et l'immunophénotypage à propos de six cas de leucémie aiguë.

Auteur: Mellahi Samira

Mots clés : Leucémie aiguë- Diagnostic- Cytologie- Immunophénotypage.

Les leucémies aiguës constituent un groupe hétérogène d'affections hématologiques caractérisées par une prolifération maligne dans le sang et/ou la moelle osseuse d'un clone de cellules immatures appelées blastes. Elles représentent 30 à 40% des cancers pédiatriques, et posent un double problème, la mortalité initiale et les rechutes.

Il s'agit d'un travail descriptif dont le but est de rapporter le diagnostic, de six observations d'enfants atteints de leucémie aiguë suivis au service d'hémo-oncologie pédiatrique (CHOP) du CHU Ibn Sina.

Dans cette étude on a analysé la discordance qui peut se voir entre les examens morphologiques et l'étude des marqueurs immunologique des cellules engagées dans le processus leucémique.

Le diagnostic des leucémies aiguës a été longtemps basé sur la simple morphologie des cellules cancéreuses (blastes) et la négativité ou la positivité de la myéloperoxydase (enzyme spécifique de la lignée myéloïde).

Cependant au cours des dernières décennies, la mise en évidence par cytométrie en flux (CMF) des marqueurs cellulaires a permis d'affirmer la nature de la lignée cellulaire et d'individualiser différents sous-groupes.

L'immunophénotypage n'a pas pour objet de remplacer les techniques traditionnelles utilisées pour le diagnostic des hémopathies malignes telles que la cytologie et la cytochimie qui restent jusqu'à présent les techniques pour la classification de ces entités.

Toutefois, il permet d'obtenir des informations complémentaires permettant de mieux définir cette pathologie et de fournir des éléments importants pour définir l'agressivité d'un processus néoplasique, de prédire la réponse à une thérapie particulière ou encore pour suivre l'évolution de la maladie au cours du traitement.

ABSTRACT

Titre: The discrepancy between cytology and immunophenotyping of six cases of acute leukemia.

Author: Mellahi Samira

Keywords: Acute leukemia, Diagnosis, cytology, Immunophenotyping

Acute leukemia is a heterogeneous group of hematological diseases characterized by malignant proliferation in the blood and / or bone marrow of a clone of immature cells called blasts. They represent 30 to 40% of pediatric cancers, and a twofold problem, the initial mortality and relapse.

This is a descriptive study aimed to report the diagnosis, six cases of children with acute leukemia followed in pediatric hematology-oncology (CHOP) CHU Ibn Sina.

In this study we analyzed the discrepancy can be occur between morphological examinations and the study of immunological markers of the cells involved in the leukemic process.

The diagnosis of acute leukemia has long been based on the simple morphology of cancer cells (blasts) and negativity or positivity of myeloperoxidase (specific enzyme of the myeloid lineage).

However, in recent decades, as evidenced by flow cytometry (FCM) cell markers allowed to affirm the nature of the cell line and individualize different subgroups.

Immunophenotyping is not intended to replace the traditional technique used for the diagnosis of hematologic malignancies such as cytology remaining far emergency techniques for classification of these entities.

However, it provides additional information to better define this disorder and provide important elements to define the aggressiveness of a neoplastic process, predict the response to a particular therapy or to monitor the disease during treatment.

ملخص

العنوان: دراسة التباين بين علم الخلايا وتقنية التعداد الخلوي المتعاقب بالنسبة لست حالات من سرطان الدم النخاعي الحاد

من طرف: ملاحى سميرة

الكلمات الرئيسية: سرطان الدم النخاعي الحاد, تشخيص, علم الخلايا, التعداد الخلوي المتعاقب.

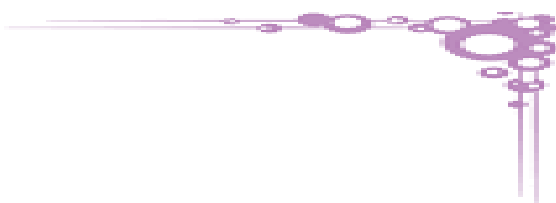
يشكل سرطان الدم النخاعي الحاد مجموعة غير متجانسة من الأمراض الدموية, الذي يتصف بانتشار خبيث في الدم أو في نخاع العظمي لخلايا الدم الغير الناضجة. حيث يمثل 30-40 ٪ من السرطانات التي تصيب الأطفال, و هو يعد المشكل الأول لوفيات الأطفال وظاهرة الانتكاس.

هذه دراسة وصفية تهدف إلى تشخيص ست حالات لأطفال يعانون من سرطان الدم النخاعي الحاد في قسم سرطان الدم للأطفال, بالمركز الاستشفائي ابن سينا.

في هذا العمل قمنا بدراسة الاختلاف الذي يمكن أن يحدث بين الدراسة المورفولوجية و تقنية التعداد الخلوي المتعاقب للخلايا السرطانية

منذ فترة طويلة, وتشخيص سرطان الدم النخاعي الحاد يعتمد على دراسة شكل الخلايا السرطانية. حيث في السنوات الأخيرة, تم تسليط الضوء على تقنية التعداد الخلوي المتعاقب التي تعمل على تأكيد وتحديد أصل الخلية السرطانية و التعرف على أصناف هذا المرض.

إن الهدف من استعمال تقنية التعداد الخلوي المتعاقب ليس تعويض التقنية التقليدية (علم الخلايا) بل لتوفير معلومات إضافية و لتشخيص أفضل لهذا المرض, حيث تمكن من تعريف كيانات نادرة ومتابعة المرض أثناء العلاج.



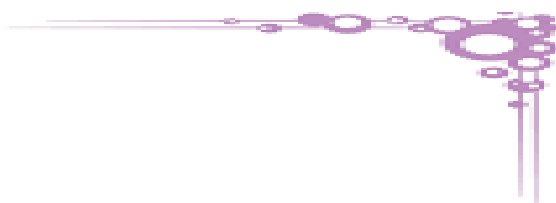
Annexe

ANNEXE 1 : Valeurs d'hémogramme selon l'âge [62]

		Naissance	1-3 jours	1 semaine	2 semaines	1 mois	2 mois
GR	T/L	3,7-7	4-6,6	3,9-6,3	3,6-6,2	3-5,4	2,7-4,9
Hte		0,42-0,75	0,45-0,67	0,42-0,66	0,39-0,65	0,31-0,55	0,28-0,42
Hb	g/L	135-237	145-225	135-215	125-205	100-180	90-140
VGM	fL	98-125	92-121	88-126	86-124	85-123	77-115
TCMH	pg	31-37	31-39	28-40	28-40	28-40	26-34
CCMH	g/L	300-360	290-370	280-380	280-380	281-370	283-370
Plaquettes	G/L	150-450	210-500	150-400	170-500	150-400	210-650
Leucocytes	G/L	9-30	7-34	5-21	5-21	5-20	5-15,4
PNN	G/L	2,7-26	3-21	1,5-10	1-9,5	1-9	0,7-5
		3 - 6 mois	0,5 - 2 ans	2 - 6 ans	6 - 12 ans	12 - 15 ans	
						Homme	Femme
GR	T/L	3,1-4,5	3,7-5,5	3,9-5,3	3,9-5,2	4,2-5,60	4-5,2
Hte		0,29-0,41	0,30-0,41	0,32-0,40	0,32-0,45	0,35-0,49	0,35-0,46
Hb	g/L	95-141	105-135	110-140	111-147	121-166	113-160
VGM	fL	68-108	68-86	72-87	75-95	77-98	75-102
TCMH	pg	24-35	23-31	24-30	25-33	25-35	25-35
CCMH	g/L	300-360	300-374	310-370	310-370	310-370	310-370
Plaquettes	G/L	200-550	200-550	193-558	166-463	166-395	160-439
Leucocytes	G/L	6-18	6-17,5	5-17	4-14,5	3,75-13	4,5-13
PNN	G/L	1-6	1-8,5	1,5-8,5	1,5-8	1,5-6,3	1,5-7,2
PNE	G/L	0,1-1	0,1-1	0,05-1,1	0,05-1,49	0,04-0,89	0,04-0,8
PNB	G/L	0-0,1	0-0,1	0,02-0,12	0,01-0,64	0,01-0,43	0,01-0,43
Lymphocytes	G/L	4-12	3-13,5	1,5-9,5	1-7	1,3-4,5	1,3-4,5
Monocytes	G/L	0,2-1,2	0,2-1	0,15-1,3	0,15-1,3	0,15-1,3	0,15-1,3

La discordance entre la cytologie et l'immunophénotypage à propos de six cas de leucémie aiguë.

		Adulte (15 - 69 ans)		Adulte (70 - 80 ans)	
		Homme	Femme	Homme	Femme
GR	T/L	4.28 - 6	3.8 - 5.9	4.08 - 5.60	3.84 - 5.12
Hte *		0.39 - 0.53 0.39 - 0.49	0.34 - 0.53 0.34 - 0.45	0.38 - 0.49	0.35 - 0.45
Hb *	g/L	130 - 180 134 - 167	115 - 175 115 - 150	129 - 167	118 - 150
VGM	fl	78 - 98	76 - 96	83 - 97	83 - 97
TCMH	pg	26 - 34	24.4 - 34	27.8 - 33.9	27.5 - 33.2
CCMH	g/L	310 - 365	310 - 360	323 - 361	319 - 359
Plaquettes	G/L	150 - 400	150 - 445	140 - 385	177 - 379
Leucocytes	G/L	4 - 11	3.8 - 11.0	3.8 - 10.0	3.8 - 9.1
PNN *	G/L	1.4 - 7.7 1.8 - 6.9	1.4 - 7.7 1.7 - 7.5	1.6 - 5.9	1.9 - 5.7
PNE	G/L	0.02 - 0.63	0.02 - 0.58	0.03 - 0.5	0.04 - 0.52
PNB	G/L	0 - 0.11	0 - 0.11	0 - 0.09	0 - 0.09
Lymphocytes	G/L	1 - 4.8	1 - 4.8	1.07 - 4.10	1.07 - 3.90
Monocytes	G/L	0.18 - 1.0	0.15-1	0.23 - 0.71	0.17 - 0.56



Références

- [1] Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca ; Journal Africain du Cancer. African Journal of Cancer 2012 ; 4 (2) : 79.
- [2] Boissel N. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. Réanimation 2006 ; 15(4):278-84.
- [3] Béné MC, Lacombe F. Place de la cytométrie en flux dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. Revue Francophone des Laboratoires. 2015 ; 471.
- [4] Béné MC, Lacombe F. leucémie aiguë. Immunophénotypage leucocytaire par cytométrie en flux. Biologie médicale 2013 ; 8(3) :1-11[Article 90-15-0096-J]
- [5] Carine O, M. N. B. Aspects épidémiologiques, diagnostics, et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'enfant dans les trois centres hospitaliers universitaires (CHU) du Burkina-Faso 2010.
- [6] Harif M. Le cancer chez l'enfant : Aspects pratiques. Ouvrage édité avec le soutien de la Fondation Sanofi-Espoir 2002.
- [7] Maynadié M , Troussard X. Epidémiologie des leucémies aiguës. Rev. Fr. Lab .2015; 471:29.
- [8] <https://www.google.com/> Hématopoïèse
- [9] Delphine R. Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aiguë. Human health and pathology. 2014. <dumas-01121172>.

- [10] Lydvine R. Epidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. Sciences pharmaceutiques. 2011. <Dumas-00593286>
- [11] Khattab M. Leucémies aiguës de l'enfant. Revue marocaine des maladies de l'enfant. 2004 ; 4 : 10-18
- [12] Leymarie V, Galois A-C, Falkenrodt A, Lessard M. Diagnostic des hémopathies malignes myéloïdes : Apports de la classification OMS 2001. Annales de Biologie Clinique. 2004; 62(5):513-520.
- [13] Mertelsmann R, Engelhardt M, Dietmar P-B, Moreau Ph. Leucémie aiguë; Précis d'hématologie et d'oncologie 2011; (7.1) :1046 pages.
- [14] Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 52 (1): 23–47.
- [15] Quessar A, Hda N, Rachid M, Zafad S, Madani A, et Benchekroun S. Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil cytogénétique à propos de 532 cas.
- [16] Döhner, H, Weisdorf, DJ, Bloomfield. Acute myeloïd leukemia. The New England Journal of Medicine 2015; 373 (12): 1136–52.
- [17] Brionne M., Nowoczyn M. Leucémies aiguës myéloïdes :Nouvelle classification OMS. Laboratoire Hématologie - CHU Caen. 2009.
- [18] Baruchel A. Biologie et leucémie aiguës lymphoblastique de l'enfant. Rev. Fr. des Lab. 2003. Supplément au No 349.

- [19] Valensi F. Classification des leucémies aiguës. Nouvelles propositions de l'OMS. Rev. Fr. des Lab. 2002 ; 344: (19-24)
- [20] El yachkouri H. Evaluation du protocole national de la prise en charge des leucémies aiguës Lymphoblastique : Expérience du service d'hématologie oncologie pédiatrique. Université sidi Mohammed ben Abdallah Faculté de médecine et de pharmacie Fès ; Année 2014 ; thèse n° 80/14
- [21] Khattar M. Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës chez l'enfant : étude rétrospective (juin 2012- mai 2014) .Etude effectuée au laboratoire central d'hématologie de l'Hôpital Ibn Sina Rabat .Thèse n °: 66 ; Année: 2014. Faculté de médecine et de pharmacie -Rabat
- [22] Kerbout M. Apport de la cytogénétique dans le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes de l'enfant; Thèse M046/2009. Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat.
- [23] Bouhnoun A. Leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant : Approches thérapeutiques : Étude Rétrospective Menée dans le Centre d'hématologie et d'oncologie Pédiatrique de Rabat à Propos de 146 Cas. Thèse n °: 21 ; Année: 2012.faculté de médecine et de pharmacie – Rabat
- [24] Demoor-Goldschmidt Ch, Fayeche Ch, Girard P, Plantaz D. Tumeurs secondaires : Incidence, facteurs de risque et recommandations de prévention. Bulletin du Cancer 2015. 102(7–8): 656-664.

- [25] Belson M, Kingsley B, Holmes A. Facteur de risque de leucémie aiguë chez l'enfant. Environ Health Perspect 2007 ; 115 (1): 138-145.
- [26] Clavel J, Brosselin P, Rudant J, Menegaux F. Exposition aux pesticides, agriculture, résidence dans une ferme: Épidémiologie des cancers de l'enfant ; (333-336)
- [27] Arock M, Gilbert Chemla G, Chemla J-P. Autoformation et aide au diagnostic en hématologie avec Logiciel ADH 2008 ; (251).
- [28] Bordessoule D. Diagnostiquer une leucémie aiguë lymphoblastique. Cancéro-onco hématologie UE N° 9 Université de Limoges 2013.
- [29] Castaigne S. Leucémie aigue myéloblastique : diagnostic et évolution. La revue du praticien. Hématologie.1999 ; 49 : 757-760.
- [30] Sepp N, Radasiewicz T, Meijer CJ et al. Specific skin manifestation in acute leukemia with monocytic differentiation. Cancer 1993; 71 p: 124-132.
- [31] Tallman MS, Hakimian D., Shaw JM. et al. Granulocytic sarcoma is associated with the (8; 21) translocation in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 1993; 11 p: 690-697.
- [32] Riccardo S, Cosimo G, Gianluca B, Stefania V, Luigi Z, Musculoskeletal S. Manifestations in Pediatric Acute Leukemia J Pediatr Orthop 2008; 28:20Y28.

- [33] Imbert M , wagner-ballon O. Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS ; Rev. Fr. des Lab. 2015 ; 471 : 83-90.
- [34] Wagner-Ballon O, Imbert M. Dysmélopoïèse et syndromes myélodysplasiques : description – démarche diagnostique. Rev.Fr.Lab. (2009) ; 413: 42-46.
- [35] Bauduer F. Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-10These : Prise en charge des leucémies aiguës de l'enfant dans un service de pédiatrie générale.
- [36] Jouault H. place de la cytométrie en flux pour le diagnostic et le suivi de LA. Rev. Fr. Lab. 2002; 344: 25-29.
- [37] Unal S, Cetin M. The prognostic impact of myeloid antigen expression in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: Turk J pediatric 2011: 50 (6):533-6.
- [38] Ivana Gojo X, York T, Ning Y, Baer M R. Diagnosis of biphenotypic acute leukemia: a paradigmatic approach. Int J Clin Exp Pathol 2010; 3(1):75-86.
- [39] Braham Jmili N, Souguir S, Yacoub S, Khelif A, Kortas M. Etude du profil antigénique des blastes au cours des leucémies aiguës lymphoblastiques : analyse de 152 cas par cytométrie en flux. Annales de Biologie Clinique. 2009;67(5):543-551.

- [40] Braham Jmili N, Ben Abdel Aziz A, Nagara M, Mahjoub T, Ghannem H, Mondher K. profil épidémiologique et cytologique des leucémie aiguës : A propos de 193cas. Rev. Fr. Lab. 2005 ; 369.
- [41] Qadir M., Barcos M , Stewart CC, Sait SNJ, Ford LA et Baer M. Immunophénotypage de routine dans les leucémies aiguës: Rôle dans l'attribution de la lignée et la réaffectation 2006. Cytometry, 70B: 329-334.
- [42] Ben Salah N, et al. Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës : confrontation entre cytologie et immunophénotypage. Pathol Biol (Paris) (2014).
- [43] Inwoley K A, Sawadogo D , Mizero L, Salou M., Karim N. et Sangare A. Biologie clinique.Bull Soc Pathol Exot 2004 ; 97(5), 319-322.
- [44] Ouarid R, Smyej I, Gamraoui K, Faiz S, Oukkache B. Leucémies aiguës : Aspects biologiques: Profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguës : à propos de 347 cas .2011; 17(1):102-122.
- [45] Dastugue N. Place de la cytogénétique conventionnelle et moléculaire dans l'étude des leucémies aiguës ; Pathologie Biologie.2003; 51 : 337–345.
- [46] Luquet I. Place de la cytogénétique dans le diagnostic des leucémies aiguës myéloïdes ; Rev. Fr. des Lab. 2015 ; 471.
- [47] Ayed W, Gouas L, Penault-Llorca F, Amouri A, Tchirkov A , Vago P. Trisomie 21 et cancers Morphologie. 2012 ; 96 (314–315) : 57-66.

- [48] Duployez N, preudhomme C. Place de la biologie moléculaire pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës; Rev. Fr. Lab. Avril 2015 ; 471.
- [49] Whitlock JA, Gaynon PS. Acute lymphocytic leukemia : Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams and Wilkins1999 : 2241-2271.
- [50] Bustany S, al. La leucémie aigue peu différenciée (M0) : Aspect hématologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques, incidence pronostique. Rev. Fr. Lab. (2007) ; 395 :54
- [51] Anonyme/Classification FAB des leucémies aiguës /fmc.med.univ-tours/hématologie
- [52] Haferlach et al. Leukemia 2009; 23:934-43.
- [53] Chiaretti S, Zini G , Bassan R . Mediterr J Hematol Infect Dis 2014; 6 (1): E2014073.
- [54] Han X, Bueso-Ramos CE. Advances in the pathological diagnosis and biology of acute lymphoblastic leukemia: Annals of Diagnostic Pathology 2005; 9: 239-257.
- [55] Bahafid. Thérapeutiques ciblées dans le traitement des leucémies aiguës de l'enfant. Thèse N °: 54 ; Année: 2009. Faculté de Médecine et de Pharmacie-Rabat.

- [56] Béné M.C, Lees O, Faure G et le GEIL. Immunophénotypage des leucémies : Recommandation. Rev.fr.lab. octobre 1996 ; 287.
- [57] Botton S, Fenaux P, Quesnel B. Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes. Réanimation 2002 ; 11(5) : 306-316
- [58] :Bertolia S, Réchera Ch. Nouvelles approches thérapeutiques dans les leucémies aiguës myéloïdes ; Rev. Fr. Lab. 2015 ; 471.
- [59] Bertrand Y. Nouvelles approches dans le traitement des leucémies aigue de l'enfant. Revue Française des Laboratoires 2002; 344.
- [60] Rosemarie F, Christiane S, Michaela B. Glucocorticoids in theTreatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Hodgkin's Disease Clin Cancer Res 2007; 13(23) .
- [61] Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Michel G, Reguerre Y, Vannier J-P. Treatment of childhood acute myeloblastic leukemia For the Group LAME of the Société Francaise des Cancers de L'enfant (SFCE), Leukemia (2005); 19: 2082–2089.
- [62] Zandecki M. Laboratoire d'hématologie cellulaire. Faculté de Médecine et CHU Angers
France; 2014.
<http://hematocell.univangers>.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاوّل 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 وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 61

سنة : 2016

**دراسة التباين بين علم الخلايا
وتقنية التعداد الخلوي المتعاقب بالنسبة
لست حالات من سرطان الدم الحاد**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سميرة ملاحبي

المزودة في 02 ماي 1987 بالمرتل

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: اللوكيميا الحادة - تشخيص - علم الخلايا - التعداد الخلوي المتعاقب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

مشرفة

أستاذ في علم الدم البيولوجي
السيدة: سعاد بنكيران

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيدة: مونة نزيه
أستاذة في علم الدم البيولوجي
السيد: عبد الله دامي
أستاذ في الكيمياء الحيوية