

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI
FACULTE DE MEDECINE
DE TIZI-OUZOU
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

X-0A:EX C://:A .X C A.C-O



MÉMOIRE DE FIN D'ETUDE

N° d'ordre :

Présenté et soutenu publiquement le: 09 JUILLET 2018

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème:

*Etude descriptive des leucémie aigue secondaires au
niveau de service d'hématologie du CHU de Tizi-
Ouzou*

Réalisé par:

-Mr BOUDJELLOULI Abderrezak

-Mr BENAMIROUCHE Abdessamie

Encadrés par: D^r KESSAL Fatma

**Co-encadrés par - Dr AGOURNAZ Sonia
- D^r DAHLIZ Idir**

Membres du jury:

Président: D^r SI SMAIL Nedjma

Maitre assistant en Hémobiologie à l'UMMTO

Examineurs: D^r HADJ ARAB Dahbia

assistant en Hémobiologie à CHU-TO

D^r OUZID Samia

assistant en Hémobiologie à CHU-TO

Encadreur : D^r KESSAL Fatma

Maitre assistant en Hémobiologie à l'UMMTO

Co-Encadreur : D^r DAHLIZ Idir

Résident en Epidémiologie au CHU-TO

D^r AGOURNAZ Sonia

assistant en Hémobiologie à CHU-TO



Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.

*Nous remercions vivement notre promotrice **Dr KESSAL Fatma**, maitre assistante en hé-mobiologie, chef du département pharmacie qui a bien voulu nous encadrer et a veiller au bon suivi de notre travail par son expertise, ses précieux conseils et ses orientations.*

*Nous remercions aussi nos Co -promoteurs **Dr AGOURNAZ Sonia assistant en hé-mobiologie et Dr DAHLIZ Idir** résident en épidémiologie au CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou, et d'avoir accepté de diriger notre travail, pour sa patience et son aide précieuse.*

*Nous remercions **Dr SISMAIL Nedjma** maitre assistant en hé-mobiologie d'avoir accepté de présider ce jury de mémoire malgré ses multiples sollicitations. Soyez assurés, cher maître, de notre profonde gratitude.*

*Nous remercions **Dr HADJ ARAB Dahbia** et **Dr OUZID Samia** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail, nous avons été honoré de votre présence en ce jour très spécial pour nous. En plus de vos qualités scientifiques, nous gardons de vous l'image de maîtres aux qualités humaines inestimables.*

*Nos remerciements particuliers vont à la guise du **P' AIT ALI**; chef du service d'hématologie au CHU NEDIR Mohamed Tizi-Ouzou qui nous a permis de travailler au sein de son service.*

*Nous tenons à remercier, **P' TOUDEFT Fadila chef de service d'épidémiologie**, qui nous a permis aussi de travailler au sein de son service.*

Nous remercions tout le personnel des deux laboratoires d'hémobiologie et d'épidémiologie qui nous ont offert une ambiance de travail chaleureuse.

Nos remerciements les plus sincères vont à toute la faculté de médecine qui nous a fournie un enseignement de qualité et une volonté à travailler.

Nous remercions particulièrement nos très chers parents pour leur amour inestimable, leur confiance, leur soutien, leurs sacrifices et toutes les valeurs qu'ils ont su nous inculquer.

Enfin, nos adresses et nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui nous ont toujours encouragé, pour leur sincère amitié et confiance

À tous ces intervenants, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.





Je *dédie ce modeste travail ;*

A mes très chers parents << Laila et Abdelhamid >>

Aucun mot si sacré soit-il, ne suffit à apprécier à sa juste valeur, le soutien, les sacrifices que vous ne m'avez cessés de déployer.

Je vous offre en guise de reconnaissance, ce travail en vous souhaitant santé, bonheur et longue vie qu'on comble à notre tour.

A mes chères sœurs <<Randa et Nada >>

*J'offre ce travail spécialement à ma très chère Grand mère **Khadidja KHEROUFI** que dieu l'accueil dans son très vaste paradis qui était comme ma deuxième mère dès ma naissance*

Je vous dédie ce travail en témoignage du lien solide qui nous unis, vos encouragement en vous souhaitant un avenir prometteur plein de succès et de joie.

A mes chers oncles et tentes ainsi leurs enfants et à toute la famille Benamirouche et la famille Kheroufi

A mon binôme, my bro <<Riad >> et à toute la famille « Boudjellouli »

Je te dédie notre mémoire en témoignage de notre amitié, et tous les moments partagés ensemble, que dieu te garde pour moi.

A toutes mes amis, en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons partagé en particulier Nourredine, Abdelhamid, Fouad, Yacine, , Chabane, Amar, Karim, Farouk et Abdelhalim.

A toute ma promotion <<Pharmacie 2012-2013 >>.

*A tous les malades et le personnel du
CHU NEDIR, Mohamed de Tizi-Ouzou.*



Abdessamie

Table des matières

Remerciements	pages
Dédicaces	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introductions générale et objectifs du travail.....	01
Partie 1 : Revue de la littérature	
Chapitre I : Généralités sur les leucémies aigues	
1. Historique	02
2. Epidémiologie des leucémies aigue chez l'adulte.....	02
2.1. Les leucémies aigues myéloïde.....	02
2.2. Les leucémies aigues lymphoblastique.....	03
2.3. Epidémiologie des LA en Algérie.....	04
3. Physiopathologie.....	04
3.1. Rappel sur l'hématopoïèse.....	04
3.1.1. Définition.....	04
3.1.2. Etapes de l'hématopoïèse.....	04
3.1.3. Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse	04
3.2. Leucémogène.....	05
3.3. Les propriétés des cellules leucémiques.....	06
3.4. Les anomalies cytogénétiques.....	06
	07
Chapitre II : Diagnostic des leucémies aigues	
1. Aspects cliniques des leucémies aigues	08
1.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse.....	08
1.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral	09
1.3. Complication.....	10
2. Explorations para-cliniques :.....	11
2.1. Examen biologiques à visé diagnostique.....	11
2.1.1. Numération formule sanguine (NFS).....	11
2.1.2. Frottis sanguin (FS).....	11
2.1.3. Le myélogramme	13
2.1.4. Biopsie ostéoméduillaire.....	13
2.2. Les examens complémentaires permettant de typer et de classer la LA.....	13
2.2.1. Etude cytochimique et cytoenzymatique	13
2.2.2. Immunophénotypage.....	14
2.3. Examens biologiques à visée pronostique	15
2.3.1. L'étude cytogénétique	15
2.3.2. Biologie Moléculaire des LA.....	15
2.4. Bilan d'extension	16
2.5. Bilan de retentissement	17
3. Diagnostic différentiel	17
Chapitre III : Classification des leucémies aigue	
1. Les Leucémies Aigues Mésoblastiques (LAM).....	18
1.1. Classification cytologique (FAB).....	18
1.2. Classification Group for the Immunological Characterization of leukemia (EGIL)	20
1.3. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008.....	21
2. Les Leucémies Aigue lymphoblastiques.....	22
2.1. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008.....	23
2.2. La classification immunologique selon «EGIL ».....	23
2.3. La nouvelle classification OMS des LAL.....	24.

Chapitre IV: Leucemies aigue secondaires

1. 1. Définition	25
2. Etiopathogénie	25
3. Facteur de risque établis.....	26
3.1 Etats préleucémiques	28
3.2 Infections virales	29
3.3 Agent leucémogène	30
4. Facteurs de risques professionnels.....	30
5. Facteurs domestiques et environnementaux.....	31

Chapitre V : traitement et suivis thérapeutiques des leucémies aigues secondaires

1. Traitement des LAM	32
1.1 Traitement du patient de moins de 60 ans.....	32
1.2 Traitement du patient de plus de 60 ans.....	33
2. Traitement des LAL.....	34
2.1 Prise en charge des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LAL Philadelphie- (Ph-).....	34
2.2 Traitements des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LAL Ph1 +.....	35
2.3Prise en charge des LAL chez les patients âgés (> 60 ans).....	36

DEUXIEME PARTIE: pratique

I- Patient et méthodes

1. Objectif	38
2. Patients et méthodes.....	38
3. Méthodologie	39
3.1 analyse statistique	39
2.1.1 Définition des variables.....	40
2.1.2 La saisie des données et les outils statistiques utilisés.....	40
2.1.3. Considérations éthiques.....	41

II- Résultat

1. Description des caractéristiques sociodémographiques.....	42
1.1 Répartition des cas de LAs selon l'année de diagnostic.....	42
1.2. Répartition selon le sexe.....	43
1.3 Répartition selon les tranches d'âge.....	44
1.4 Répartition des patients atteints de LAs selon l'âge et le sexe.....	45
1.5 Répartition de la population selon le type de LAs.	46
1.6 Distribution de la population selon l'âge et le type de LAs	46
1.7 Distribution de la population selon leur provenance.....	46
2. Répartition des patients selon les circonstances de découverte	47
3. Répartition des patients selon les antécédents personnels	48
4. Répartition de LAsselon la pathologie primitive	49
5. La fréquence d'accutisation des différentes pathologies primitives	50
5.1 Fréquence d'accutisation des LMC.....	51
5.2 Fréquence d'accutisation des SMD	52
6. Analyse des données biologiques au diagnostic de la LAs.....	53
6.1 Le taux d'hémoglobine	54
6.2 Taux de globules (GB)	55
6.3 Taux de plaquettes.....	56
6.4 Etude cytomorphologique des cas de LAs	56

6.4.1 Etude du frottis sanguin coloré au MGG	57
6.4.2 Etude cytomorphologique du médullogramme et classification FAB des cas de LAs	57
6.4.3 Répartition des cas de LAs selon la classification FAB	58
6.4.4 Répartition des patients bénéficiant d'une CMF.....	59
7. Prise en charge thérapeutique des patients de la population étudiée	60
7.1 Evolution de la réponse au traitement par chimiothérapie.....	61
7.2 Résultats lors de la première phase du traitement	62
7.3 Résultats lors de la deuxième phase du traitement.....	63
8 Etude de la survie globale des patients de notre série d'étude	64
8.1 Répartition des causes de décès rapportés	65
8.2 Etudes de la survie globale de l'ensemble des patients de notre population d'étude	66
8.3 Etude comparative de la survie globale des patients sous chimiothérapie et qui non pas reçu une chimiothérapie	67
8.4 Etude comparative de la survie des patients selon l'âge.....	69

III- Discussion

1– Limites de l'étude.....	70
2– Biais de l'étude.....	71
3– Discussion des résultats et comparaison avec les études nationales et internationales	
Conclusion et recommandations.....	75
Références	
Annexes	
Résumé	

Liste des Figures

Figure 01 : exemple d'un schéma de l'hématopoïèse

Figure 02: Propriétés des cellules cancéreuses

Figure03 : Différents aspects de blastes circulants.

Figure 04: Leucémie aiguë lymphoblastique de type 1(LAL1 selon FAB)

Figure 05: Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type 2 (LAL2 selon FAB)

Figure 06: Leucémie aiguë Lymphoïde de type 3 (selon FAB) (Burkitt)

Figure 07 : Représentation de la distribution des cas atteints d'une LA selon les années d'études

Figure 08 : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon le sexe

Figure 09 : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon les différentes tranches d'âge

Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge.

Figure11. Répartition de la population selon le type de LA s

Figure12 : Répartition selon les tranches d'âge et le type de LA secondaire.

Figure 13. Représentation graphique des patients de notre population d'étude selon le lieu de résidence

Figure14 : Répartition des patients atteints de leucémie aiguë secondaire selon les circonstances de découverte.

Figure15 : Répartition selon les pathologies malignes

Figure16 : Répartition selon pathologies bénignes

Figure17 : Répartition de LA II selon l'origine

Figure18 : Répartition selon la fréquence d'accutisation des LMC

Figure19 : Répartition selon la fréquence d'accutisation des SMD

Figure20 : Répartition selon le taux d'hémoglobine

Figure21 : Le taux de GB au moment du diagnostic.

Figure 22 : Répartition le taux de plaquettes au diagnostic

Figure 23 : Répartition des patients selon le taux de blastes du sang

Figure 24 : Classification FAB des 20 cas de LAs

Liste des Figures

Figure 25 : Répartition selon la réalisation ou non de CMF

Figure 26 : Représentation des données de la première phase de la chimiothérapie.

Figure 27 : Représentation des données de la deuxième phase de la chimiothérapie.

Figure 28 : Répartition des causes de décès rapportées

Figure 29: courbe de survie globale de notre population d'étude

Figure 30 : Courbe de survie des patients sous chimiothérapie et qui n'ont pas subi une chimiothérapie.

Figure 31 : Courbe de survie des patients selon l'âge.

Liste des Tableaux

Tableau I : Système de score de l'EGIL pour les LA.

Tableau II : Classification de l'OMS 2008 des LAM.

Tableau III : Classification immunophénotypique des LAL B selon EGIL.

Tableau IV : Classification immunophénotypique des LAL T selon EGIL.

Tableau V: Classification OMS 2008 (Néoplasies à précurseurs lymphoïdes).

Tableau VI: Classification OMS 2008 ; leucémie aiguë de phénotype mixte.

Tableau VII : Distribution des cas de leucémie aiguë secondaire selon l'année de diagnostic.

Tableau VIII : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon le sexe.

Tableau IX : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon les tranches d'âge.

Tableau X : Répartition des patients atteints de la LA II d'étude selon l'âge et le sexe.

Tableau XI : Répartition selon le type de LA

Tableau XII : Répartition selon l'âge et le type de LA II.

Tableau XIII : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Tableau XIV : Répartition des patients atteints de LA II selon les antécédents de pathologies malignes.

Tableau XV : Répartition selon pathologies bénignes .

Tableau XVI : Répartition de LA II selon la pathologie primitive.

Tableau XVII : Répartition selon la fréquence d'accutisation de LMC.

Tableau XVIII : Répartition selon la fréquence d'accutisation de SMD.

Tableau XIX : Répartition selon le taux d'Hb.

Tableau XX : Répartition selon le taux de globules blancs.

Tableau XXI: Répartition selon le taux de plaquettes au diagnostic de la LA II.

Tableau XXII : Répartition selon le taux de blastes sanguins.

Tableau XXIII : Classification FAB des 20 cas de LA II de notre étude.

Tableau XXIV : Répartition selon la réalisation ou non de CMF

Tableau XXV : Répartition des causes de décès rapportés.

Tableau XXVI : Moyennes des délais de survie des patients atteints de LA II.

Liste des Tableaux

Tableau XXVII : comparaison globale des trois variables.

Tableau XXVIII:Représentation des Moyennes du délai de survie.

Tableau XXIX : comparaison globale des deuxvariables.

Liste des abréviations

LA: Leucémie aigue

LAL: Leucémie aiguë lymphoblastique

LAM: Leucémie aiguë myéloïde

LAs(II) : Leucémie aigüe secondaire

LAMs(II) : Leucémie aiguë myéloïde secondaire

LALs (II): Leucémie aiguë lymphoblastique secondaire

FAB: Franco-Américano- Britanique

IP: Immunophénotypage

CMF: Cytométrie en flux

EGIL: European Group for the Immunological Characterization of Leukemias

CIRC: Cancer in Africa – childhood cancer

IARC: Centre International de recherche sur le Cancer

EBV: virus d'Epstein Barr

HTLV-1: virus T-lymphotropique humain 1

CSH: Cellules souches hématopoïétiques

CFU-GEMM: colony forming unit- granulocytes-érythroblastes-mégacaryocytes-monocytes

CFU-GM: colony forming unit- granulo-macrophagique

CFU-G: colony forming unit- granulocytes

CFU-M: colony forming unit-macrophages

CFU-Mk: colony forming unit-mégacaryocytes

CFU-Eo: colony forming unit-eosinophiles

CFU-B: colony forming unit-basophiles Ac M: anticorps monoclonaux

FSH: facteurs de croissance hématopoïétiques

IL-3: Interleukine 3

IL-5: Interleukine 5

GM-CSF: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor

M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor

Epo: Erythropoïétine

Tpo: Thrombopoïétine

TGF: Transforming Growth Factor

MIP 1: Macrophage-Inflammatory Protein 1

FT: facteurs de transcription

ADN: Acide Désoxyribonucléique

PML: promyelocytic leukemia

RARA: récepteur alpha de l'acide rétinoïque

ATRA: l'acide tout-transrétinoïque

CBF α : core binding factor alpha

CBF β : core binding factor beta

RUNX1: Runtrelated transcription factor 1

MLL: mixed-lineage leukemia

NPM 1 : nucleophosmine 1

FLT3 : FMS-like tyrosine kinase 3

EBP α : enhancer-binding protein

BCR: Breakpoint Cluster Region

ABL: Abelson

TCR: T cell receptor

SCL : Stem Cell Leukemia

LMO1/2: LIM only protein

t: translocation inv: inversion

CIVD: Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

LCR: Liquide céphalorachidien

NFS: Numération formule sanguine

GR: Globule rouge

T/L: Tera par litre

Hb: Hémoglobine

g/dl: gramme par décilitre

SC: Système classique

VGM: Volume Globulaire Moyen

μ³: Micromètre cube

fl: Femto litre

CCMH: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

%: Pourcentage

TGMH: Teneur Globulaire Moyenne en Hémoglobine

Pg: Pictogramme

Mm³: Millimètre cube

VN: Valeur normal

G/L: Giga par litre

PNN: polynucléaire neutrophile

Ly: Lymphocyte

Mo: Monocyte

OMS: Organisation mondiale de santé

MGG: May Grunwald Giemsa

MO: Moelle osseuse

NS: Noir soudan

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

NASDA: Naphtol ASD acétate

NaF: fluorure de sodium

MPO: Myéloperoxydase

CD: Cluster de différenciation

HLA: Human leukocyte antigen

NK: Naturel killer

CEBPA: CCAAT/enhancer-binding protein alpha

RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction

PDF: Produits de dégradation de fibrine

ECBU: Examen cytbactériologique des urines

RAI: Recherche d'agglutinines irrégulières

RAA: Rhumatisme Articulaire Aigue

LAB: Leucemie aigue biphénotypique

TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transferase

C: intracytoplasmique

S: surface

SMD: Syndrome myélodysplasique

TCL1: T-cell leukemia/lymphoma protein 1

SIg: Immunoglobuline de surface

SIgM: Immunoglobuline M de surface

AUL:L'indifférenciée

MPAL: Mixed-phenotype acute leukemia

NCI: National cancer institute

PPR: Poor Prednisone Responder

CNS: système nerveux central

P-gp: P-glycoprotéine

ATP: Adenosine triphosphate

MDRI : Multi Drug Resistance I

ELN : l'European Leukemia Net

VEGF: vascular endothelium growth factor

MR: maladie résiduelle

RQ-PCR: Real-Time Quantitative Polymerase Chain Reaction

WT-1: Wilms' tumor gene 1

EDTA: Ethylène-diamine-tétra-acétique

FITC: isothiocyanate de fluorescéine

PE: R-Phycoérythrine

ECD: R- Phycoérythrine Texas Red - X

PC5: R- Phycoerythrincyanine 5.1

GGT: gamma-glutamyl transpeptidase

LDH: Lactate déhydrogénase

TQ: Temps de Quick

TCA: Temps de céphaline activée

HCV: Hepatitis C virus

VIH: human immunodeficiency virus

IC: Intervalle de confiance

RC: Rémission complète

OS: La survie globale

ADP: Adénopathies

SPMG: Splénomégalie

HPMG: Hépatomégalie

DC: difficile à classer

PEC: Prise en charge

CGR: Concentré de globule rouge

CPS: Concentré plaquettaire standard

ATCD : antécédents



Introduction



La leucémie aiguë (LA) se caractérise par une infiltration blastique $\geq 20\%$ de la moelle osseuse ou du sang; avec ou sans stigmates de différenciation myéloïde (granulations azurophiles, corps d'Auer). Ceci est à l'origine des symptômes et des signes de la défaillance médullaire.

La majorité des LA n'ont pas d'étiologie clairement identifiée. Elles sont communément appelées « *de novo* ». Les LA peuvent cependant compliquer l'évolution des syndromes myélodysplasiques et des syndromes myéloprolifératifs; elles sont dites secondaires (LAs). Les traitements anticancéreux standard (chimiothérapies, radiothérapies) peuvent également être en cause. On parle alors de LA liées à un traitement ou chimio-induite. [1]

Comme la LA de *Novo*, le diagnostic et le pronostic reposent sur l'examen morphologique des blastes du sang et de la moelle osseuse, l'immunophénotype, l'étude cytogénétique et moléculaire. Le traitement repose sur la polychimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques.[2]

En l'absence de traitement, la leucémie aiguë secondaire est une maladie au décours foudroyant dont l'issue est fatale en quelques semaines ou quelques mois. .[3]

Des études ont été faites sur les pathologies primitives de la LAs, et le suivi des patients telle que l'étude Française de E.Nicolas-Virlizier et A-Belhabri [4] et Algérienne de H.Mehennaoui-Toumi et A.Guemriche [5] qui ont montré une prédominance respectivement des syndromes lymphoprolifératifs avec 29.3% et de la LMC avec 52% . La médiane de survie globale est de 6mois dans l'étude de E.Nicolas-Virlizier et de 10 mois dans l'étude de H.Mehennaoui-Toumi.

Enfin, par manque de données à l'échelle nationale, nous avons jugé utile de réaliser notre étude rétrospective sur 20 patients, atteints de LAs, pris en charge au service d'hématologie clinique du CHU Tizi Ouzou de 2006 à 2017 et dont l'objectif est de réaliser une étude descriptive des différentes étiologies primitives de la LAs et d'étudier le taux de survie globale de ces patients, afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique.



*Première partie : Synthèse
bibliographique*





*Chapitre I : Généralité des
leucémies aiguës*



1. Historique (Annexe II)

1827 : l'anatomiste français Alfred DONNE (1795 – 1867) a publié un premier cas de leucémie à la suite de l'examen du cadavre d'un homme âgé de 63 ans décédé suite à une maladie qui a duré 2 ans. L'autopsie a retrouvé une hépato splénomégalie (probablement une transformation aiguë d'un processus myéloprolifératif chronique). [6]

1845 : BENNET (Ecoissais) a publié deux cas associant adénopathies, splénomégalie avec présence de « pus » dans le sang, et pour désigner la maladie il proposa le nom de « leucocytémie ».

1821 – 1902 : Virchow (Allemand) a proposé le nom de « leucémie » devant un tableau d'adénopathies et de splénomégalie et conclue en **1856** que la maladie était due à un excès de production de globules blancs. [7]

1869 : Ernst Neumann découvre la fonction hématopoïétique de la moelle osseuse ce qui a conduit au concept de leucémie myélogène et à une classification en trois formes: myélogène pure, splénique ou lymphatique.

1889 : Wilhelm Epstein a différencié la « leucémie aiguë » de la leucémie chronique.

1898 : Otto Naegeli a identifié les « myéloblastes » qu'il a distingués des « lymphocytes » et a décrit la « leucémie myéloblastique », une entité qui se substituait naturellement au diagnostic du mélange de deux leucémies.

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

- Leucémie hyper aiguë ou hémocytoblastique ;
- Leucémie aiguë ou myélo- ou lymphoblastique ;
- Leucémie subaiguë ou à types cellulaires mélangé.

1976 : un groupe de travail constitué de chercheurs Franco-Américano-Britanniques propose la classification dite « FAB », fondée sur l'examen cytomorphologique et cytochimique des frottis médullaires, et qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies non myéloïdes « Lymphoblastiques » [8].

1995: L'European group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) propose la classification immunophénotypique. La classification EGIL a permis de

standardiser les critères de définition d'une leucémie myéloïde, lymphoïde de lignée T ou B et biphénotypique [9].

2001 : l'OMS a proposé une classification qui a regroupé les critères de la classification FAB et EGIL en ajoutant des données cytogénétiques et moléculaires. Cette classification a été modifiée en 2008 donnant lieu à la classification **OMS 2008 des LA** [10].

2. Epidémiologie des leucémies aiguës chez l'adulte

Les leucémies aiguës, lymphoïdes et myéloïdes représentent 10 à 15 % des hémopathies malignes et sont des affections rares selon la définition donnée par le groupe européen de surveillance des cancers rares : RARE-Care [11].

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification (FAB) : [12]

- Les LAL (15 à 20% des cas de LA de l'adulte) ;
- Les LAM (80 à 85% des cas de LA de l'adulte).

2.1. Les leucémies aiguës myéloïdes

Les LAM s'observent surtout chez l'adulte (90 % des cas au-delà de 20 ans). L'âge médian de survenue est de 63 ans. [13] [14]

Sa fréquence croît avec l'âge, la moitié des cas étant diagnostiqués après l'âge de 60 ans. [15] [16]

Le sex-ratio (homme/femme) est de 0,95. Les types M1 (30,1 %) et M2 (30,5 %) selon la classification FAB sont prédominants, les types M3, M4 et M5 sont retrouvés dans 4,1 %, 7 % et 6 % respectivement. Les autres types plus rarement retrouvés sont, M0 (3,8 %), M6 (4,3 %) et M7 (1,9 %). [16]

2.2. Les leucémies aiguës lymphoblastiques

Les LAL sont nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte [17] [18].

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

Les LAL de l'adulte sont légèrement plus fréquentes après l'âge de 50 ans. Cette augmentation est constatée pour les deux sexes avec cependant une légère prédominance masculine. [15]

2.2. Epidémiologie des LA en Algérie

Les différentes approches épidémiologiques effectuées entre 1994 et 2010 placent les LA de l'adulte au 1^{er} rang des hémopathies malignes avec une incidence de 1.28/100000ha en 2010, au cours de cette même période une augmentation de l'incidence des LAM a été constatée passant de 0.69 à 0.91 alors que celle des LAL est restée stable à 0.32. [19].

3. Physiopathologie

3.1. Rappel sur l'hématopoïèse [20] [21]

3.1.1. Définition

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

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

3.1.2. Etapes de l'hématopoïèse

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse (MO), seules les cellules terminales vont passer dans le sang. Durant ces périodes, plusieurs événements moléculaires sont observés: hématopoïèse primitive et définitive.

L'hématopoïèse primitive débute au 19^{ème} jour de la vie embryonnaire et se poursuit jusqu'à la fin de la 8^{ème} semaine. Elle est d'abord mésodermique, mais dès que les cellules hématopoïétiques primitives sont formées, elles migrent rapidement dans le foie fœtal puis dans la rate. Vers 4 mois, elles commencent à coloniser la moelle osseuse qui sera le site exclusif de l'hématopoïèse à la naissance et pour toute la vie (hématopoïèse définitive).

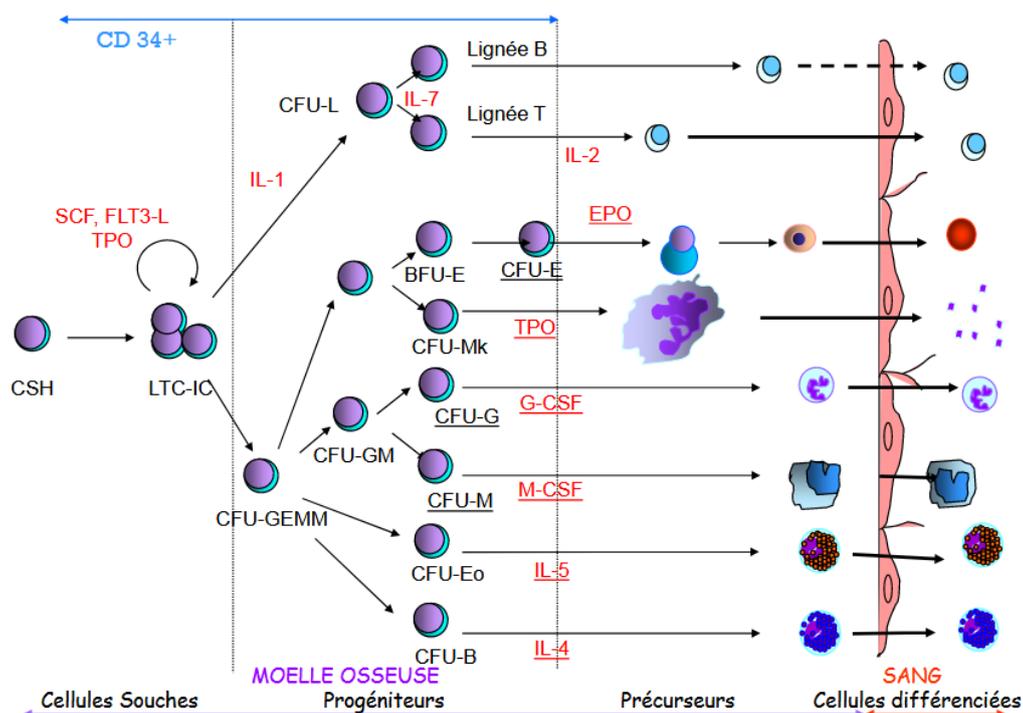


Figure 01 : exemple d'un schéma de l'hématopoïèse [21]

3.2. Leucémogénèse

Au cours de la leucémie aiguë, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de leucémie aiguë. [22]. Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse. [23]

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

3.3. Les propriétés des cellules leucémiques [24].

Les cellules leucémiques présentent plusieurs caractéristiques :

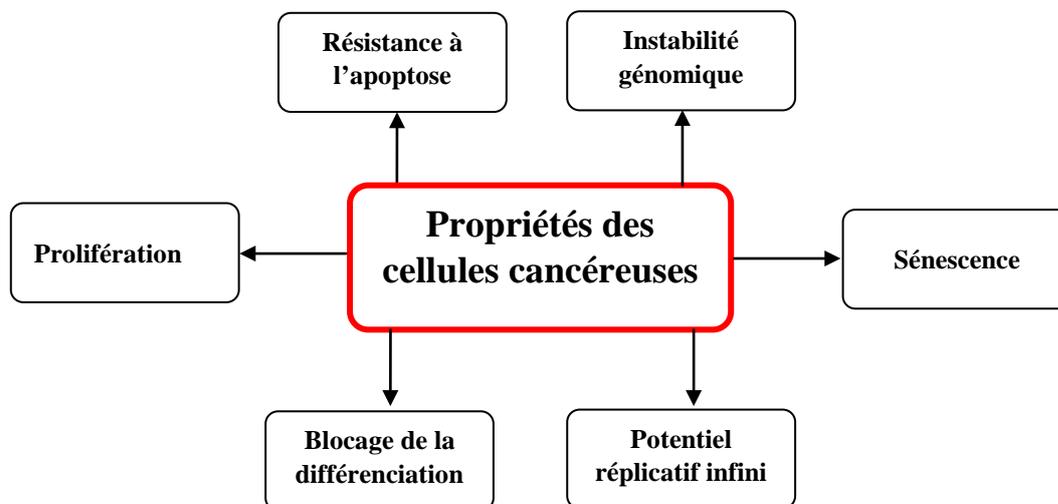


Figure 02: Propriétés des cellules cancéreuses [24]

3.4. Les anomalies cytogénétiques

La leucémie est associée à l'augmentation de l'expression ou la fonction de gènes (proto-oncogènes) suite à des mutations, des translocations ou encore des amplifications géniques. Leur hyper activation les transforme en oncogènes qui agissent de manière dominante, c'est-à-dire que l'altération d'une seule copie du gène est suffisante au phénotype.

Plusieurs approches de classification des anomalies génétiques sont possibles :

– Cas des LAM

■ Les translocations récurrentes

Elles vont conduire à la surexpression de protéines oncogéniques ou à la production de protéines de fusion jouant un rôle dans l'hématopoïèse.

Par exemple :

- ✓ **La t (15;17) (q24; q21)** : La translocation t (15;17) est spécifique des LAM3.

Elle fusionne le gène promyelocyticleukemia (PML), sur le chromosome 15 et celui du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) sur le chromosome 17 [25] [26].

La protéine de fusion PMLRARA exerce un effet dominant négatif sur l'activité de RARA.

- ✓ **Le core binding factor (CBF)** : est la cible de nombreuses translocations chromosomiques dont les plus fréquentes sont:

Chapitre I : Généralités sur les leucémies aiguës

- La t (8 ; 21) impliquant la protéine de fusion ETO-AML1 retrouvée dans les LAM 2
- L'inv (16) impliquant la protéine de fusion CBF β -MYH11 dans les LAM 4 variant éosinophile. [27]

■ Les mutations ponctuelles, insertions et délétions :

Elles concernent essentiellement les mutations de gènes impliqués dans la transduction du signal (N-Ras, K-Ras) ; les mutations de récepteurs à activité tyrosine kinase (FLT3 : FMS-like tyrosine kinase 3, c-kit) ; les mutations de facteurs de transcription impliqués dans l'hématopoïèse (C/EBP α : enhancer-binding protein, AML1).

– Cas des LAL

■ LAL B (Annexe III)

Les LAL-B ont fait l'objet d'études poussées, par microarray [28]. Une partie des LAL-B expriment la fusion BCR-ABL1. Celle-ci est en général associée à des anomalies inactivatrices du gène IKAROS. La délétion d'IKAROS semble constituer un facteur de mauvais pronostic.

■ LAL T

La porte d'entrée des études sur les LAL-T a longtemps été les anomalies de gènes qui codent pour les chaînes du récepteur à l'antigène : TCR.

Le gène NOTCH1 a été isolé chez l'homme du fait de son implication dans des translocations rares t (7 ; 9) (q35; q34) spécifiques des LAL-T. Il existe quatre gènes de la famille NOTCH chez l'homme [29]. NOTCH1 est essentiel pour la différenciation lymphoïde T. [30]



*Chapitre II : Diagnostic des
leucémies aigues*



1. Aspects cliniques des leucémies aiguës

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

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

1.1. Signes en rapport avec l'insuffisance de l'hématopoïèse

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

Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

- Un syndrome anémique ;
- Un syndrome infectieux ;
- Un syndrome hémorragique.

1.1.1. Syndrome anémique

L'anémie peut s'exprimer par : [32]

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée ;
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale ;
- Une dyspnée d'effort voir de repos ;
- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor.

1.1.2. Syndrome infectieux

■ Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon... [31]

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

1.1.3. Syndrome hémorragique

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

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

1.2. Signes en rapport avec le syndrome tumoral

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang ou à d'autres organes hématopoïétiques (rate, ganglion et foie) et non hématopoïétiques (peau, gencives, SNC...) ce qui est responsable du syndrome tumoral.

Le syndrome tumoral est plus fréquent dans la LAL (quasi-constant) que dans la LAM (50% des cas). [31]

1.2.1. Hypertrophie des organes hématopoïétiques

■ Adénopathies

Les ADP superficielles (cervicales, inguinales, axillaires...) sont d'avantage observées dans les LAL (80 % des cas). Les ADP profondes (médiastinales, abdominales) sont très évocatrices de LAL de type T et peuvent occasionner un syndrome compressif.

■ Splénomégalie

C'est un élément commun au cours des LAL (75 % des cas), et des LAM (50 %) dans les formes monocytaires.

■ Hépatomégalie

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

1.2.2. Localisations extra hématologiques

■ Localisation neuroméningée

L'atteinte du LCR s'observe plus spécialement dans tous les types de LAL (et à des fréquences extrêmes dans la LAL3), les LAM à composante monocyttaire (LAM4, LAM4 à éosinophiles, LAM5) et de façon générale en cas d'hyperleucocytose. [28]

■ **Atteinte osseuse**

C'est un élément relativement fréquent dans les LAL et beaucoup plus rare dans les LAM. [30]

■ **Atteintes cutanéomuqueuses**

L'infiltration leucémique de la peau est souvent un signe d'une large dissémination de la maladie, elle est fréquente au cours de la LAM surtout M4 ou M5. [31]

Elle est de plus en plus rare au cours de la LAL. [35] [36]

■ **Atteintes gonadiques**

Elles sont classiquement décrites au cours des LAL. L'atteinte du testicule (hypertrophie indolore) est beaucoup plus fréquente que celle de l'ovaire. [37]

■ **Autres atteintes**

D'autres organes peuvent être atteints par le processus leucémique, en particulier :

- Les reins conduisant à une hypertrophie due à une infiltration blastique corticale au cours des LAL. [36]
- Les LAL-T peuvent s'accompagner d'un épanchement pleural. [38]

1.3. Complications

Plusieurs cas imposent une prise en charge diagnostique et thérapeutique en urgence :

- **Signes de complications métaboliques** : Les cellules tumorales sont capables d'induire spontanément des complications métaboliques liées à la libération massive de produits de lyse cellulaire (syndrome de lyse tumorale) ;
- **Un syndrome de défibrination** lié à la libération de facteurs cellulaires à activité procoagulante. On observe cliniquement un syndrome hémorragique sévère témoin d'une CIVD ou d'une fibrinolyse ;
- **Un syndrome d'hyperviscosité** ou de leucostase lors de la présence de blastes sanguins dépassant 100 Giga/l.

2. Explorations paracliniques

2.1. Examens biologiques à visée diagnostique

2.1.1. Numération formule sanguine (NFS) [39]

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

Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang et éventuellement le nombre de blastes circulants. La sémiologie complète comporte :

- Une anémie d'importance variable, présente dans 90 à 95% des cas, généralement de type normochrome normocytaire arégénérative.
- Une thrombopénie présente dans 90% des cas, souvent inférieure à $50000/\text{mm}^3$. Quand le taux de plaquettes est inférieur à $20000/\text{mm}^3$, il faut craindre une hémorragie grave surtout cérébro-méningée. Dans quelques cas : le nombre de plaquettes est normal voir augmenté, mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie)
- Un chiffre variable de leucocytes qui peut être normal (de 15 à 20 % des cas), diminué (25% des cas) ou augmenté (de 50 à 60% des cas), il existe donc des formes pancytopéniques et des formes hyperleucocytaires.
- Une blastose périphérique, que lorsqu'elle existe ; permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de LA. Son absence est possible et n'exclut pas ce diagnostic. Elle peut aussi être méconnue, lorsque les blastes leucémiques échappent aux compteurs automatiques d'où l'intérêt du frottis sanguin devant toute formule suspecte.

2.1.2. Frottis sanguin (FS)

La présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de l'hémogramme rend indispensable l'examen du FS au microscope optique. Il est au centre du diagnostic. [32] [39]

L'étude du FS permet de :

- **Détecter des blastes**

Les cellules blastiques peuvent avoir de multiples aspects cytologiques, notamment une taille variable, un noyau régulier ou irrégulier, une chromatine de densité variable, pouvant renfermer un ou plusieurs nucléoles, et un cytoplasme d'abondance variable, pouvant être à peine visible, de basophilie variable, pouvant renfermer des granulations.

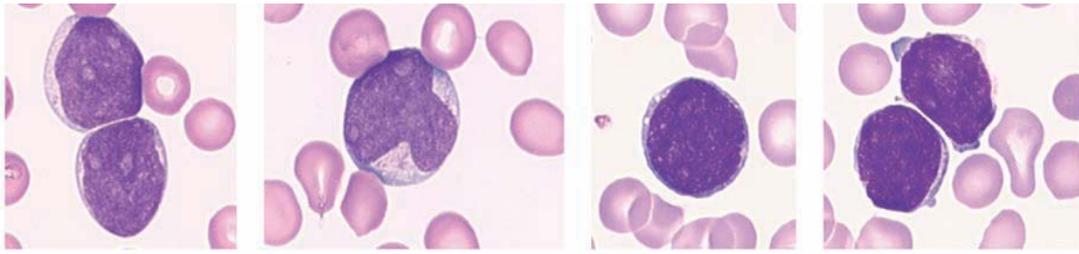


Figure03 : Différents aspects de blastes circulants. [40]

- **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. Selon l’OMS [53], un pourcentage \geq à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA. [40]

- **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, elle signe à la fois le caractère malin des blastes et leur nature myéloïde. [32]

Quant à la présence de corps d’Auer en fagots, associée à l’aspect bilobé des blastes, elle caractérise la leucémie aiguë promyélocytaire et elle est d’une très grande utilité pour le diagnostic de cette forme de leucémie souvent pancytopénique.

- **Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés**

Il convient de rechercher des polynucléaires dégranulés et/ou au noyau hypo segmenté, ainsi que des anomalies des hématies (macrocytose, ponctuations basophiles). Leur présence pose le problème d’une myélodysplasie préexistante ou associée.

- **Suspecter une myélofibrose**

La présence d’une myélémie ou d’une érythro-myélémie, de dacryocytes et parfois de schizocytes fait suspecter une fibrose médullaire et craindre un myélogramme difficile à réaliser. Elle est plus fréquente dans les LAL.

2.1.3. Myélogramme

Il est l'examen-clé du diagnostic. Il permet la réalisation d'une étude cytologique, immunophénotypique, cytogénétique et de biologie moléculaire. [39]

Il existe une blastose médullaire, par définition supérieure à 20% dans la classification récente de l'OMS [41]. Les lignées normales résiduelles sont soit pratiquement absentes (en cas de blastose médullaire proche de 100 %), soit nettement diminuées. [42]

2.1.4. Biopsie ostéoméduallaire

Rarement nécessaire pour le diagnostic, elle est surtout effectuée en cas d'échec de la ponction de la moelle osseuse, ou dans certaines formes dans lesquelles l'os est trop dur et la moelle inaspirable témoignant en général d'une myélofibrose associée. [43]

2.2. Les examens complémentaires permettant de typer et de classer la LA

Des examens complémentaires peuvent être envisagés sur un prélèvement sanguin lorsque la population blastique circulante est suffisante ou sur suc médullaire :

2.2.1. Etude cytochimique et cytoenzymatique

■ Colorations cytochimiques

Basées sur les propriétés chimiques des substances que l'on veut mettre en évidence.

Réaction au noir soudan (NS) : Le noir soudan possède une forte affinité pour les lipides et donne une coloration intense. Les lipides sont présents dans le cytoplasme des granuleux et des monocytes. La réaction positive au NS se traduit par la présence de grains bruns foncés, est considérée comme positive si le taux de blastes positives est $\geq 3\%$ des cellules blastiques. Elle est positive dans les LAM $\geq 3\%$ et négative dans les LAL $\leq 3\%$.

■ Colorations cytoenzymatiques

L'enzyme que l'on veut révéler est mis en présence de son substrat ; les réactions les plus utilisées sont :

– Myéloperoxydase (MPO)

- Mise en évidence de la MPO dans le cytoplasme des granuleux et des monocytes.

- En présence de peroxydase leucocytaire, la benzidine est oxydée par le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et donne un composé de couleur bleu vert, qui s'oxyde rapidement donnant une coloration brune.

- La réaction est positive si le % des blastes contenant des grains bleu est $\geq 3\%$.
- Elle est négative dans les LAL ($<3\%$) et positive dans les LAM ($\geq 3\%$).

- Les estérases non spécifiques

- Cette réaction permet la mise en évidence des estérases « enzymes qui catalysent l'hydrolyses des esters ». Le substrat utilisé est le Naphtol ASD acétate (NASDA) avec ou sans fluorure de sodium : NaF qui est positif dans toutes les lignées granuleuses et monocytaires et apparaît sous forme de granulations rouges ou bleues.

- Seuil de positivité $\approx 3\%$

2.2.2. Immunophénotypage : [44]

Réalisé par cytométrie de flux, il apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants. Il permet de déterminer, à l'aide d'anticorps monoclonaux, le type, le stade de maturation, ainsi que l'existence ou non de marqueurs associés de chaque lignée.

La détermination du phénotype immunologique d'une leucémie répond à plusieurs objectifs : [45] [46]

- Identifier la lignée en cause : les marqueurs les plus spécifiques sont l'expression intracytoplasmique de **CD79a** pour la lignée B, **CD3** pour la lignée T, **MPO** pour la lignée myéloïde (mais certaines LAM sont MPO négatives [LAM0, LAM7]). [47] [48]
- Déterminer le niveau de différenciation des cellules blastiques,
- Faire le diagnostic de certaines formes rares mais de pronostic péjoratif tel que les leucémies biphénotypiques (LAB) exprimant à la fois des marqueurs de lignées myéloïdes et lymphoïdes B ou T.
- Rechercher un phénotype aberrant propre aux cellules leucémiques, utile dans le suivi du patient pour la détection d'une maladie résiduelle.

Cette analyse comporte la recherche systématique de:

- Marqueurs d'immaturation : HLA-DR, CD34, CD38
- Marqueurs associés à la lignée lymphoïde T : CD2, CD3, CD4, CD5, CD7
- Marqueurs associés à la lignée lymphoïde B : CD10, CD19, CD20, CD22
- Marqueurs associés aux cellules NK : CD56
- Marqueurs associés à la lignée myéloïde : CD33, CD13, CD14, CD15, CD117, CD11b, CD65.

2.3. Examens biologiques à visée pronostique

2.3.1. Cytogénétique : [49] [50]

Le caryotype est devenu un examen obligatoire dans toute LA car il constitue un des plus puissants facteurs pronostiques. Ses résultats, permettent de déterminer certaines entités pathologiques :

- Pour la (LAL), l'hyperdiploïdie confère un bon pronostic. À l'inverse, la t (9;22) ou chromosome Philadelphie (Phi) est un élément de pronostic très péjoratif. Sa fréquence augmente avec l'âge et 1/4 des LAM de l'adulte ont une t (9;22).
- Dans la (LAM) l'existence d'anomalies clonales peut être démontrée dans 70 à 90% des cas. Ce sont des anomalies acquises, et certaines parmi elles sont spécifiques du type de LAM:
 - La t (8;21) se retrouve typiquement dans les LAM2 ;
 - La t (15;17) se retrouve presque toujours dans les LAM3 ;
 - L'inversion du chromosome 16 est associée aux LAM4 à éosinophiles.

2.3.2. Biologie Moléculaire des LA

- **Anomalies moléculaires observées**
 - Dans les LAL, les anomalies moléculaires découvertes sont essentiellement celles qui résultent de translocations. Ces gènes du fait de la translocation, peuvent être dérégulés de plusieurs façons, ils peuvent se voir juxtaposés à un gène qui augmente leur activité. C'est le cas du gène c abl (situé en 9q22) lorsqu'il est juxtaposé au gène bcr (situé en 22q11) dans la LAL à t (9;22). [51]

- Dans les LAM, de nombreuses mutations somatiques acquises ont été décrites. En routine, il est recommandé de réaliser dans le cadre des LAM à caryotype normal, la recherche de trois mutations : NPM1, CEBPA et FLT3 [52].

2.4. Bilan d'extension : [53]

2.4.1. Etude du liquide céphalorachidien (LCR)

Elle permet de chercher la présence de cellules blastiques au niveau du(LCR), témoignant d'une atteinte neuroméningée de mauvais pronostic.

2.4.2. Radiographie thoracique

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

2.4.3. Echographie abdominale

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

2.5. Bilan de retentissement : [39] [46]

2.5.1. Bilan d'hémostase

Doit être fait de façon systématique pour dépister une CIVD, une complication fréquente au cours de certains types de leucémies : LAL, LAM 4 et 5. Elle est quasi constamment observée au cours de la LAM3. Il comporte : le temps de Quick, le dosage des cofacteurs II, V, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF).

2.5.2. Bilan biochimique: [46]

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

- L'urée et la créatinine sanguine qui reflètent une insuffisance rénale secondaire à l'infiltration par des cellules blastiques.
- Une hypo- ou une hyperkaliémie, pouvant également entraîner une insuffisance rénale.

- La calcémie : souvent diminuée due à l'hyperphosphorémie libérée par les blastes.

2.5.3. Bilan microbiologique

En cas de fièvre, l'adulte doit subir les prélèvements selon les données cliniques (ECBU, prélèvement de gorge et de tout foyer infectieux, coproculture si diarrhée), et de façon systématique, des hémocultures répétées.

3. Diagnostic différentiel

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

Lorsque le tableau associe au premier plan des ADP, SPMG, asthénie, fièvre associées ou non à des anomalies de la formule sanguine, il faut distinguer les infections virales type mononucléose infectieuse (EBV) ou cytomégalovirus (CMV), et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale, le frottis sanguin éliminera le syndrome mononucléosique, et le médullogramme tranchera en cas de leishmaniose viscérale. [47]



*Chapitre III : Classification des
leucémies aigues*



Nombreuses classifications ont été proposées par des groupes de travail pour affiner le diagnostic :

- La classification morphologique et cytochimique, tel que proposé par le groupe (FAB) [54];
- La classification FAB associée à l'immunophénotypage pour inclure des types de leucémies qui ne pouvaient être identifiés avec précision (LAM0, LAM7) [55];
- La classification immunophénotypique seul, tel que proposé par le European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) [56] ;
- En 2001 l'OMS a proposé une classification qui a regroupé les critères de la classification FAB et EGIL en ajoutant des données cytogénétiques et moléculaires. [57] [58]. Cette classification a été modifiée en 2008 donnant lieu à la classification OMS 2008 des LA.[59]

1. Leucémie Aigue Myéloblastique : [60].

1.1. Classification cytologique du FAB

Elle est établie après coloration du frottis au May-Grünwald-Giemsa (MGG) qui montre une infiltration blastique par définition ≥ 20 % avec des stigmates de différenciation myéloïde (granulations azurophiles, corps d'Auer). La cytologie est couplée à une analyse cytochimique devant identifier une activité myéloperoxydase (MPO) dans plus de 3% des cellules leucémiques pour affirmer leur caractère myéloïde. La réaction des estérases est utile pour distinguer l'origine monocytaire des blastes dans les LAM 4 et M5.

■ LAM0 ou myéloblastique indifférenciée

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 MPO. Le taux de blastes positifs pour la MPO est inférieur à 3 %.

■ LAM1 ou myéloblastique sans maturation granuleuse

Plus de 90 % des cellules de la moelle sont des blastes. La maturation granuleuse (promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte) représente moins de 10 %. Le taux de blastes positifs pour la MPO est supérieur ou égal à 3 %

- **LAM2 ou myéloblastes avec maturation granuleuse**

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.

- **LAM3 ou promyélocytaire**

Plus de 20 % des cellules nucléées de la moelle sont des promyélocytes morphologiquement anormaux. Ils présentent de nombreuses granulations volumineuses et atypiques. Par ailleurs, quelques blastes peuvent contenir plusieurs bâtonnets d'Auer en fagots. Les peroxydases sont intensément positives.

A côté de la forme classique il existe une forme "variante" ou LAM3v, dont les blastes sont soit dépourvus de granulation, soit présentant quelques fins grains azurophiles. Les blastes peuvent prendre des aspects monocytoïde voire bilobés, multilobés ou réniformes. Cette forme micro granulaire contient de très rares cellules avec fagots de corps d'Auer.

- **LAM4 ou myélo-monocytaire**

Cette entité ressemble à la LAM2 avec un contingent monocytaire sanguin supérieur à 5 G/L ou un contingent monocytaire médullaire supérieur à 20 % (monocytes et précurseurs monocytaires). La cytochimie révèle une forte activité estérasique.

La variante M4 à éosinophiles (LAM4eo) présente dans la moelle, un excès de précurseurs d'éosinophiles anormaux > 5% : présence de grosses granulations violettes atypiques dispersées dans le cytoplasme au niveau des précurseurs, anomalies de segmentation et de condensation chromatinienne dans les granulocytes.

- **LAM5 : LA 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 MPO est faiblement positive en grains fins dispersés ou négative, et les estérases sont positives et inhibées par le fluorure de sodium (NaF)

- **LAM6 ou érythroleucémie**

C'est une prolifération associant une population érythroblastique majoritaire $\geq 50\%$ et une composante granuleuse comportant une blastose $\geq 20\%$. Une proportion de 30% d'érythroblastes associée à plus de 20% de cellules blastiques suffit pour s'orienter vers une LAM6.

- **LAM7 : LA mégacaryoblastique**

Plus de 20% des cellules de la moelle sont des blastes à différenciation mégacaryocytaire. Les mégacaryoblastes présentent un noyau ovale, nucléolés, à cytoplasme basophile avec souvent des expansions cytoplasmiques très évocatrices de la lignée. La MPO est négative. Cette entité est souvent associée à une myélofibrose ce qui rend indispensable l'immunophénotypage pour conforter le diagnostic.

1.2. Classification d'European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL)

Plusieurs groupes, dont le groupe EGIL, ont proposé des critères d'immunophénotypage et de classification par cryométrie en flux [61].

La classification immunologique est basée sur les résultats du score EGIL, un score utilisé pour déterminer l'appartenance des cellules blastiques à une lignée ; ainsi il faut au moins un score de 02 dans une lignée pour affirmer l'appartenance à cette lignée.

La classification (E.G.I.L) [56] a permis de standardiser les critères de définition d'une leucémie myéloïde, lymphoïde de lignée T ou B et biphénotypique. Elle possède des critères permettant de distinguer la leucémie biphénotypique des LAM avec expression aberrante des antigènes lymphoïdes, et les LAL avec expression aberrante des antigènes myéloïdes. Le consensus considère un seuil minimum de 20% pour définir une réaction positive des cellules blastiques à un anticorps monoclonal donné.

Tableau 01 : Système de score de l'EGIL pour les LA [56].

Score	Marqueurs B	Marqueurs T	Marqueurs myéloïdes
2	CD 79ac CIgM CCD22	CD3 c/s TCR	MPO c (lysozymes)
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8	CD13 CD33 CD65
0,5	TdT CD24	TdT CD1a CD7	CD14 CD15 CD64

Tdt : terminal desoxyribonucleotidyl transférase, c: intra cytoplasmique ; s: surface

1.3. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Le développement des méthodes de cytogénétiques, de l'immunophénotypage puis de la biologie moléculaire a mis en évidence l'existence d'anomalies récurrentes d'importance pronostique majeure [62]. L'OMS a souhaité intégrer ces anomalies récurrentes dans une nouvelle classification en 2001, révisée en 2008.

Cette classification permet la détermination du pronostic à long terme.

Tableau 02 :Classification del'OMS 2008 des LAM [63]

<ul style="list-style-type: none"> ■ LAM avec anomalies génétiques récurrentes -LAM avec t (8;21) (q22; q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> -LAM avec inv (16) (p13.1q22) ou t (16;16) (p13.1; q22); <i>CBFB-MYH11</i> -LAM avec t (15;17) (q22; q12); <i>PML-RARA</i> -LAM avec t (9;11) (p22; q23); <i>MLLT3-MLL</i> -LAM avec t (6;9) (p23; q34); <i>DEK-NUP214</i> -LAM avec inv (3) (q21q26.2) ou t (3;3) (q21; q26.2); <i>RPNI-EVII</i> -LAM (mégacaryoblastique) avec t (1;22) (p13; q13); <i>RBM15-MKLI</i> -Entité provisoire : <i>LAM avec mutation de NPM1</i> -Entité provisoire : <i>LAM avec mutation de CEBPA</i>
<ul style="list-style-type: none"> ■ associées à des anomalies de type myélodysplasie

- **LAM thérapie-induites**

- **LAM sans spécificité particulière**

- LAM avec différenciation minimale
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- Leucémie aiguë myélo-monocytaire
- Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire
- Leucémie aiguë érythroïde
- leucémie aiguë érythroïde pure
- érythroleucémie, érythroïde et myéloïde
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique
- Leucémie aiguë basophilique
- Panmyélose aiguë avec myélofibrose

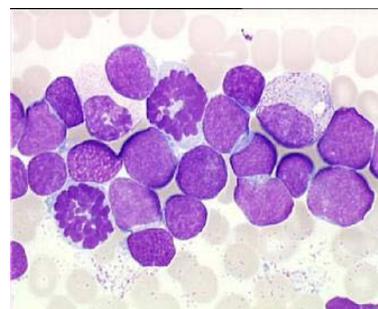
2. La classification des LAL

2.1. La classification morphologique

Le diagnostic de LAL a été longtemps fondé sur la simple morphologie des blastes et la négativité de la cytochimie et de la MPO. La classification « FAB » distinguait 3 types de LAL: L1, L2 et L3 ; la LAL-L3 étant la LAL à cellules de Burkitt.

La classification L1/L2 reposait sur un système de score fondé sur quatre critères : le rapport nucléo cytoplasmique, le contour du noyau, la présence de nucléoles et la taille cellulaire [54].

Figure 04: Leucémie aiguë lymphoblastique de type 1 (LAL1 selon FAB) : La morphologie correspond ici à celle de petits lymphoblastes (petite taille, rapport N/C très élevé, chromatine fine, pas de nucléole visible).



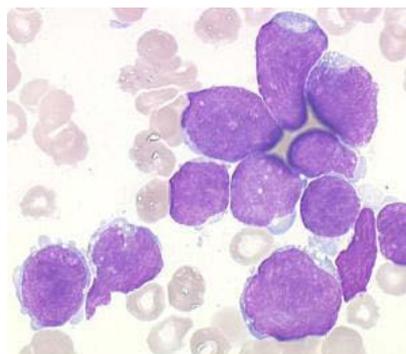
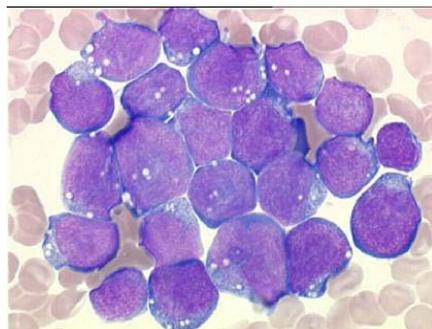


Figure 05: Leucémie Aiguë Lymphoblastique de type2 (LAL2 selon FAB) Moelle envahie de blastes : ils ont une taille variable, un noyau de contour souvent irrégulier avec une chromatine claire, et un cytoplasme réduit sans granulations visibles.

Figure 06: Leucémie aiguë Lymphoïde de type 3 (selon FAB) (Burkitt) : grands blastes à chromatine hétérogène, plusieurs nucléoles, cytoplasme intensément basophile et multiples petites vacuoles.



2.2. La classification immunologique selon « EGIL »

La mise en évidence par CMF de marqueurs cellulaires membranaires et intra cytoplasmiques a permis d’affirmer la nature lymphoïde des blastes, de distinguer les LAL à précurseurs B (LAL-B) et les LAL à précurseurs T (LAL-T) puis d’individualiser différents sous-groupes à partir des différents stades physiologiques de la maturation des cellules lymphoïdes.

Tableau 03 : Classification immunophénotypique des LAL B selon EGIL

EGIL	Autre classifications	Marqueurs communs	Autre marqueurs
B-I	PRO B	CD19+, cCD79a+, CD22+ (s ou c) (au moins 2 des 3 marqueurs), DR+	TdT+ CD10- cIgM- sIg-(κ,ou λ)
B-II	Commune		TdT+ CD10+ cIgM- sIg-(K ou λ)
B-III	Pré B		TdT+ CD10+ cIgM+ sIg-(κ ou λ)
B-IV	B mature		TdT- CD10+/- cIgM+ sIg + (K ou λ)

Tableau 04 : Classification immunophénotypique des LAL selon EGIL

EGIL	Autre classifications	Marqueurs communs	Autre marqueurs
T-I	Pro-T	CD3 ^{cyt+} , CD7 ⁺ , TdT ⁺ , DR ⁺	Aucun
T-II	Pré- T		CD2 ⁺ CD5 ^{+/-} sCD3 ⁻ CD1a ⁻
T-III	Cortical		CD2 ⁺ CD5 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD1a ⁺ sCD3
T-IV	Mature		T-IVa: CD2 ⁺ CD5 ⁺ sCD3 ⁺ CD4 ⁺ ou CD8 ⁺ T-IV b : CD5 ⁺ + CD2, CD4 ⁻ , CD8 ⁻

2.3 La nouvelle classification de l’OMS ;

La classification OMS [57] [58] des LAL actualise la classification FAB en tenant compte des éléments de la morphologie, de l’immunophénotype, des caractères cytogénétiques et du tableau clinique. La distinction L1/L2 de la classification FAB n’ayant pas de pertinence thérapeutique et pronostic, contrairement à la classification immunophénotypique discernant les LAL-B et T, a été abandonnée.

Il ne restait plus que l’entité L3 qui est désormais appelée lymphome de Burkitt et reclassée parmi les tumeurs à cellules B matures. La notion d’envahissement primaire d’un site ganglionnaire ou extra nodulaire est ajoutée par l’OMS en introduisant le terme de lymphome/leucémie lymphoblastique.

- Leucémie aiguës / lymphomes lymphoblastique B
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T

Tableau 05: Classification OMS 2008 (Néoplasies à précurseurs lymphoïdes)

- **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B (sans autre précision)**
- **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes**
 - t (9;22) (q34;q11.2)
 - t (v;11q23) ; réarrangement MLL
 - t (12;21) (p13;q22) ; *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
 - avec hyper diploïdie
 - avec hypo diploïdie (LAL hypo diploïde)
 - t (5;14) (q31;q32) ; *IL3-IGH*
 - t (1;19) (q23;p13.3) ; *E2A-PBX1*
- **Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique T**



*Chapitre IV: Leucémie aigüe
secondaire.*



1. Définition

Le terme LA secondaire a été proposée par l'organisation mondiale de la santé dans "la classification OMS 2001 " modifiée en 2008 donnant lieu à « la classification OMS 2008 des LA », pour désigner les LA succédant à une anomalie hématologique considérée comme état préleucémique, tels que les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes myélodysplasiques ou d'exposition à des thérapies ou agents potentiellement leucémogènes. Leucémie aigue secondaire. [64]

2. Etiopathogénie

Toute LAM survenant dans le contexte d'un traitement anticancéreux (agents alkylants, inhibiteurs de topo-isomérase II, rayonnements ionisants), de l'évolution d'un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif chronique (thrombocytémie essentielle, polyglobulie primitive, myélofibrose, leucémie myéloïde chronique) est communément appelée secondaire [65].

Dans ces formes secondaires, les anomalies chromosomiques sont fréquentes et souvent complexes :

- Des chromosomes uniques (monosomies)
- Une délétion del (5q) ou -5
- Une délétion del (7q) ou -7
- Un réarrangement chromosomique, comme par exemple : 6p, 12p, 17p, 11q23

On distingue deux types de LAs :

2.1. LAM secondaires

Globalement, les LAM secondaires ont un plus mauvais pronostic que les LAM *de novo*. Ce pronostic défavorable est directement lié à une fréquence accrue d'anomalies cytogénétiques complexes et à l'expression de phénotype de résistance aux drogues (*MultidrugRésistance* : MDR).

Schématiquement, les agents alkylants induisent des leucémies précédées par une phase plus ou moins prolongée (3 à 5 ans) de myélodysplasie avec un caryotype complexe ou comportant des anomalies des chromosomes 5q, 7q et 17p.

A l'inverse, les inhibiteurs de topo-isomérase II sont associés à des LAM sans myélodysplasie préalable et à des anomalies centrées sur la région 11q23 impliquant le gène MLL (MixedLinéageLeukemia) qui règle positivement l'expression des gènes homéotiques et il est impliqué dans plus de 40 translocations différentes, également de mauvais pronostic. [66]

2.2. LAL secondaires

Les exceptionnelles formes secondaires succèdent à une exposition aux agents génotoxiques professionnels, environnementaux, radio-chimiothérapiques. Contrairement à certaines formes de l'enfant, les cellules leucémiques ne semblent pas alors être issues de clones cellulaires porteurs de réarrangements géniques apparus durant la vie *in utero*. La leucémie myéloïde chronique (LMC), lors de son accutisation, peut réaliser une phase blastique lymphoïde, plus rarement myéloïde. [67]

3. Facteurs de risque établis

3.1. Etats préleucémiques

3.1.1 Les syndromes myéloprolifératifs

- La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique : la translocation t(9;22) conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. En l'absence de traitement, la LMC évolue en 3 à 5 ans vers une leucémie aiguë rapidement mortelle.
- La maladie de Vaquez est une maladie clonale de la moelle osseuse qui touche les cellules souches hématopoïétiques. À ce niveau, une mutation de la kinase JAK2 (V617F principalement) provoque l'activation de plusieurs voies de signalisation de récepteurs aux cytokines, dont le récepteur de l'érythropoïétine, entraînant une prolifération cellulaire échappant au contrôle des ligands habituels

— La leucémie myelomonocytaire juvénile (LMMJ) est un syndromemyéلودysplasique/myéloprolifératif agressif de la petite enfance lié a uneHyper-activation de la voie de signalisation RAS/MAP-kinase.

Elle représente environ 2 % des hémopathies malignes et 30 % des syndromes myéلودysplasiques de l'enfant, Il s'agit d'une hémopathie rare et difficile à diagnostiquer du fait de la grande hétérogénéité des présentations cliniques et de l'absence de test diagnostique spécifique. Le myélogramme est systématiquement réalisé, l'intérêt principal de ce dernier réside dans l'évaluation du pourcentage de blastes, qui reste par définition inférieur à 20 % dans la LMMJ. Cependant l'accutisation en leucémie aigue myéloblastiques (LAM) peut être un mode d'entrée dans la pathologie.

3.1.2. Syndromes myéلودysplasiques.

Les syndromes myéلودysplasiques (SMD) sont des hémopathies myéloïdes qui présentent une grande diversité clinique et biologique et dont le diagnostic repose dans la plupart des cas sur l'examen du sang et de la moelle. Les classifications successives (FAB-1982, OMS-2001, OMS-2008) ont eu pour but de préciser les critères essentiels de diagnostic des SMD

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

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

3.2. Infections virales

Les virus, en particulier les rétrovirus à ARN, causent de nombreux néoplasmes chez les animaux de laboratoire, y compris la leucémie. Cependant, à notre connaissance, une cause rétrovirale claire de la leucémie myéloïde aiguë chez l'homme n'a pas encore été identifiée. [68]

Une association entre l'exposition à certains virus et le développement de la LAM a été suggérée. Le Parvovirus B19 pourrait donc jouer un rôle dans la pathogenèse de la LAM. [69]

À notre connaissance, cependant, il n'a pas été démontré jusqu'à présent qu'une simple infection par un virus à base d'ARN ou d'ADN seul est une cause de leucémie myéloïde aiguë.

Certains virus sont connus pour augmenter le risque de LA : L'Epstein Barr Virus(EBV) et LAL3.

3.3. Agents leucémogènes

Les patients exposés, ont un risque élevé de développer une LAM. Les cellules des malades présentent des aberrations et des cassures chromosomiques spontanées ainsi que des anomalies du cycle cellulaire.

Une grande variété d'expositions environnementales et chimiques est supposée être associée à un risque plus élevé de développer la LAM chez les adultes. Seul un nombre limité de facteurs sera mentionné ici.

— Irradiation

L'exposition aux rayonnements ionisants est liée à la LAM. Parmi les survivants des explosions de bombes atomiques au Japon, une incidence accrue de LMA a été observée, avec un pic entre 5 et 7 ans après l'exposition. De plus, on a découvert que le rayonnement thérapeutique augmente le risque de LAM secondaire. [70,71]

— Alkylants et inhibiteurs dutopo isomérase II

Il a été rapporté que des agents chimio thérapeutiques, tels que les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II, augmentent l'incidence de la LAM. [72,73]

La topo-isoméraseII nucléaire assure la relaxation de l'ADN et permet le bon déroulement de la transcription et de la réplication ainsi que leur coordination. Elle joue également un rôle dans la recombinaison et la détection des dommages de l'ADN. Ces différentes propriétés ont une cible privilégiée pour le développement d'anticancéreux. Ces molécules piègent l'enzyme sur l'ADN et génèrent des lésions responsables de leurs effets cytotoxiques. Ils dérivent soit des épipodophyllotoxines soit des anthracyclines et de nombreux dérivés sont utilisés en clinique, parmi lesquels l'étoposide et la doxorubicine sont les chefs de file,

La compréhension de ces mécanismes représente un enjeu majeur pour le développement de nouveaux inhibiteurs plus ciblés et moins toxiques.

Les agents alkylants représentent la plus ancienne classe d'agents anticancéreux.

Agents alkylants : Busulfan • Carboplatine • Chlorambucil • Cisplatine • Cyclophosphamide • Fotémustine • Ifosfamide • Melphalan • Méchloréthamine etc...

Un certain nombre d'autres substances (thérapeutiques et professionnelles) ont été associées à un risque accru de LAM.

Les leucémies aiguës développées suite à ces traitements sont pratiquement toujours de type myéloïde ou biphénotypique.[74,75]

— **Toxiques :**

L'exposition chronique à certains produits chimiques montre clairement un risque accru pour le développement de la LAM.

Le benzène est l'agent potentiellement leucémogène le mieux étudié et le plus largement utilisé. Les personnes exposées aux fluides d'embaumement, aux oxydes d'éthylène et aux herbicides semblent également présenter un risque accru. De plus, le tabagisme a été discuté comme étant associé à un risque accru de développer la LAM, en particulier chez les personnes âgées de 60 à 75 ans.

Le benzène est une substance fortement leucémogène et son utilisation obéit à une réglementation stricte dans le code du travail. Si une LA se déclare parmi des personnels manipulant du benzène celle-ci peut être déclarée comme maladie professionnelle. [76]

4. Facteurs de risques professionnels

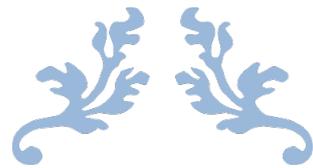
Dans l'industrie pétrolière, une étude a montré une association positive pour les LAM parmi les personnes exposées aux produits pétroliers par rapport aux personnes non exposées.

— (Odd Ratio) OR=2,8 (IC 95% 1,1-7,3) et cette association augmente en fonction du nombre d'années d'exposition.

— D'autres professions sont citées comme augmentant le risque de LA tel que les employés de l'industrie de la chaussure et les peintres. Ce risque est probablement dû à une exposition aux solvants (benzène, hydrocarbure aromatique...). [77]

5. Facteurs domestiques et environnementaux

Le rôle des champs électromagnétiques et la qualité des eaux de consommation dans la survenue des LA a donné lieu depuis une vingtaine d'années à un grand nombre d'études. Mais cette hypothèse reste controversée car il y a, à peu près autant de publications qui ont montré un lien que de publications n'en ayant trouvé aucun. [78]



*Chapitre V: Traitement de
leucémie aigüe secondaire*



1. Traitement des LAM

1.1. Traitement du patient de moins de 60 ans

1.1.1. Traitement en première ligne

Pour les patients aptes à recevoir de la chimiothérapie intensive, le traitement va comprendre un traitement d'induction suivi d'un traitement de consolidation.

■ Traitement d'induction

Trois jours anthracycline associés à 7 jours d'aracytine (100 à 200 mg/m²) en perfusion continue permet d'obtenir des taux de RC dans 60 à 80% chez les patients les plus jeunes et 40 à 60% de RC chez les patients plus âgés. Ce traitement doit être débuté dans les cinq jours qui suivent le diagnostic. [79]

■ Traitement de consolidation

Le traitement de consolidation est envisagé seulement en cas de rémission complète (RC) après le traitement d'induction. Celui-ci va être réalisé en fonction des risques cytogénétiques et moléculaires, des comorbidités du patient et l'existence ou non d'un donneur HLA-compatible.

■ LAM du groupe favorable

Une amélioration de la survie globale a été obtenue par l'utilisation de cycles répétés d'aracytine haute dose (ARAC HD, 3g/m²/12h) [80.81]

■ Groupe intermédiaire I et II

Pour la plupart des groupes d'experts, la consolidation par ARAC HD pour les groupes intermédiaires reste le standard de traitement. [82]

■ LAM du groupe défavorable

L'allogreffe de CSH permet de diminuer les rechutes en associant un effet myélo-ablatif par l'utilisation de fortes doses de chimiothérapie et un effet immunologique dit du greffon contre la leucémie. Si les comorbidités du patient le permettent, l'allogreffe de CSH est recommandée en RC1. [83.84]

1.1.2. Echec et rechute

Plusieurs cas de figures peuvent se présenter mais tous autant de mauvais pronostic à savoir la possibilité d'un échec primaire du traitement d'induction ou une rechute. [85,86 ,87]

Dans ces cas-là, une nouvelle induction est nécessaire afin d'obtenir une deuxième RC et de proposer chaque fois que possible une allogreffe de CSH. Cependant un patient présentant une rechute dans les 6 mois, une cytogénétique défavorable et/ou un âge supérieur à 45 ans présente un pronostic médiocre nécessitant une proposition d'inclusion dans un protocole thérapeutique en fonction des possibilités [87].

1.2. Traitement du patient de plus de 60 ans

1.2.1. Traitement intensif

Pour les patients en bon état général, un traitement de type « 3+7 » avec trois jours d'anthracycline et 7 jours d'aracytine (100 à 200 mg/m²) permet d'obtenir des taux de réponse complète dans 50% des cas [88].

En termes de traitement de consolidation, il n'y a pas de recommandation claire qui émane de la littérature. Plusieurs groupes ne retrouvent pas de bénéfice à une consolidation avec chimiothérapie intensive par rapport à une répétition de chimiothérapie à dose intermédiaire [89]. L'allogreffe de CSH reste à discuter chez le patient de plus de 60 ans avec le développement de conditionnement réduit [90].

1.2.2. Traitement des LAM à pronostic défavorable

Le traitement intensif n'a cependant pas sa place dans les LAM du sujet âgé à cytogénétique défavorable avec des taux de RC de moins de 30% et une survie globale (OS) très faible [91,88 ,92]. Le résultat du caryotype est nécessaire avant de débiter un traitement intensif chez le sujet âgé [79].

2. Traitement des LAL

2.1. Prise en charge des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LAL Philadelphie- (Ph-)

Le but premier de la chimiothérapie d'induction est d'éradiquer plus de 99 % de la masse tumorale initiale et de restaurer une hématopoïèse efficace, tout en engendrant une toxicité acceptable.

2.1.1. Protocoles de chimiothérapie d'induction inspirés des protocoles pédiatriques

Jusqu'à la fin des années 90, le traitement des LAL de l'adulte reposait sur une association de chimiothérapies à hautes doses (anthracycline et cytarabine notamment). Les schémas de type pédiatrique reposent sur une pré-phase de corticoïdes, à laquelle succède une induction associant des anthracyclines, du cyclophosphamide, des poisons du fuseau mais aussi de la L-asparaginase, et une prophylaxie méningée. Plusieurs groupes ont comparé les résultats obtenus chez des adolescents ayant reçu un schéma de type adulte ou de type pédiatrique [93].

L'adoption de protocoles de chimiothérapie de type pédiatrique permettait d'améliorer non seulement le taux de RC mais aussi la survie globale en comparaison au schéma adulte classique. Ces résultats ont été confirmés dans une étude observant les résultats à long terme des protocoles de chimiothérapie de type pédiatrique chez les adultes jeunes atteints de LAL [94].

2.1.2. Traitement de consolidation

Une fois la RC objectivée sur le myélogramme et l'hémogramme, les patients sont orientés vers deux axes de traitement.

Classiquement, les patients appartenant au groupe de haut risque sont dirigés vers l'intensification thérapeutique sous la forme d'une allogreffe de moelle osseuse, les patients appartenant au groupe de risque standard suivent un programme de chimiothérapie de consolidation intensive qui comporte entre six et neuf cures de chimiothérapie.

2.1.3. Traitement d'entretien

Cet entretien repose sur la chimiothérapie orale, par la prise quotidienne de purinéthol et hebdomadaire de méthotrexate, pendant au moins deux ans.

2.1.4. Intensification thérapeutique et greffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de CSH est une stratégie curative de la LAL, et c'est dans cette pathologie que l'effet anti-leucémique de l'allogreffe a été mis en évidence pour la première fois.

Toutefois, la toxicité de la procédure doit être prise-en compte dans la décision thérapeutique. En effet, le gain en survie sans progression est contre balancé par les risques inhérents au traitement que sont :

- La mortalité liée au traitement dans les 100 jours suivant la greffe est de l'ordre de 20 à 30% ;
- L'altération de la qualité de vie suite à la survenue de maladie du greffon contre l'hôte chronique ;
- La survenue d'infections (bactériennes, virales, fongiques...) durant la période de reconstitution immunitaire, soit dans les deux ans suivant l'allogreffe. [95]

2.1.5. Thérapies ciblées et LAL Ph 1-

Le risque de rechute rend d'autant plus séduisante l'idée d'adjoindre des traitements ciblés de la LAL aux protocoles de chimiothérapie conventionnelle, afin d'augmenter le taux de rémission moléculaire. En effet, les blastes leucémiques expriment fréquemment les marqueurs suivants :CD 19, CD 20, CD 22, CD 56 sont des cibles potentielles de thérapie ciblée.

Sur le modèle des hémopathies lymphoïdes B agressives, le groupe allemand GMALL a testé l'adjonction de rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD 20, à un protocole de chimiothérapie conventionnelle chez les patients atteints de LAL B Ph1- CD20+ en première ligne de traitement [96].

2.2. Traitements des adultes jeunes (< 60 ans) atteints de LAL Ph1 +

Le chromosome Philadelphie résulte d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, le point de cassure fusionnant le gène bcr (chromosome 22) et le gène abl (chromosome 9), formant un transcrite de fusion BCR-ABL1.

La protéine produite a une activité tyrosine kinase augmentée qui engendre une activation constitutionnelle de voies promouvant la prolifération cellulaire et apportant un avantage de survie à la cellule.

2.2.1. Association de chimiothérapie et d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK)

L'imatinib est un ITK de première génération. Son efficacité et son excellent profil de tolérance en font une thérapie ciblée de choix dans la prise en charge de la LAL Ph1+.

L'adjonction d'imatinib à de la chimiothérapie conventionnelle a permis d'améliorer les taux de rémission complète en fin d'induction ainsi que la survie sans rechute. [97], l'association de chimiothérapie et d'ITK a une toxicité acceptable, et elle permet d'obtenir des taux de RC > 95 %, et une survie sans progression à 18 mois de 51 %. [98]

2.2.2. Intensification thérapeutique et LAL Ph1+

Après cette première phase d'induction et de consolidation, se pose la question de l'intensification thérapeutique.

Malgré l'amélioration du pronostic des patients Ph1+ sous ITK, l'intensification thérapeutique reste le traitement de référence. Les résultats du GRAAPH 2003 en ce qui concerne la greffe, semblent montrer qu'à l'ère des ITKs, le bénéfice apporté par l'allogreffe est dépendant du statut de réponse moléculaire au moment de celle-ci. [99]

2.3. Prise en charge des LAL chez les patients âgés (> 60 ans)

Environ 2/3 des patients âgés atteints de LAL présentent des comorbidités qu'il s'agisse de diabète, de vascularopathie, d'insuffisance cardiaque [100]

Ceci implique une évaluation pré-thérapeutique soigneuse dans le but d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique ultérieure. En effet, le nombre de comorbidités, le performansStatus et l'âge au diagnostic de la maladie ont un impact pronostique significatif sur la mortalité précoce [101].

2.3.1. LAL Ph1-

Chez les sujets « âgés », la mortalité durant l'induction est élevée, notamment du fait de la survenue de complications infectieuses. On a donc étudié la possibilité de schémas thérapeutiques comportant une induction « allégée » suivie de consolidations intensifiées au sein d'essais cliniques prospectifs.

L'EWALL (European Working group of Adult ALL) a proposé une induction associant de la dexaméthasone, de la vincristine à doses réduites, suivie d'une phase de consolidation comprenant 6 cycles de chimiothérapie alternant de fortes de doses de méthotrexate associées

à des injections de L-asparaginase, et des fortes doses de cytarabine, suivies d'une phase de maintenance [102].

2.3.2. LAL Ph1+

La prise en charge des patients dits âgés présentant la t (9 ; 22) a été profondément améliorée par l'utilisation des inhibiteurs de tyrosine kinase, qui permettent d'obtenir un taux de rémission très élevé (> 90 %). Dans l'essai clinique EWALL Ph 01, il était proposé une induction d'intensité réduite associant des corticoïdes, de la vincristine, et un ITK. [103]



Deuxième partie : La pratique.



1- Objectifs

Objectif principal

Evaluer l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients atteints de leucémie aigue secondaire

Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de leucémie aigue secondaire
- Décrire les pathologies primitives
- Etudier la survie globale des patients

2- Patients et méthodes

1. Description de l'étude

1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective sur 20cas qui ont été hospitalisés au niveau du service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période allant de Mars 2006 jusqu'à Décembre 2017 (11ans).

1.2. Population de l'étude

Notre étude s'est portée sur des patients atteints de leucémie aigue secondaire hospitalisés au niveau du service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période de 11ans.

Critères d'inclusion :

Patients ayant 15 ans et plus ;

Patients atteints de LA secondaires :

- Transformation aigue de syndrome myéloprolifératif ou transformation aigue de syndrome myélodysplasique ;
- Patients ayant des antécédents de néoplasie traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie ou autre néoplasie évolutive ;

Patients et méthodes

Patients avec dossier médicale bien renseignées

Critères d'exclusion :

N'étaient pas inclus dans notre étude :

Les patients pour lesquels le diagnostic de LA de *Novo* a été retenu formellement ;

1.3. Lieu d'étude

Le laboratoire d'hémobiologie du CHU Tizi-Ouzou : nous avons sélectionné les patients à partir du registre des LA ayant bénéficié d'une étude cytomorphologique et immunophénotypique avec un diagnostic de LA confirmé ;

Service d'hématologie du CHU Tizi - Ouzou : consultation des dossiers des patients sélectionnés pour compléments de renseignements cliniques, biologiques et thérapeutique.

1.4. Période de notre étude

Cette étude s'est étalée sur une période de 07 mois; de Novembre 2017 à Avril 2018

2. Méthodologie

Les données de notre étude ont été recueillies à partir des dossiers des patients du Service d'Hématologie sur la base d'une **fiche d'enquête pré établie (Annexe I)**

2.4. Analyse statistique

2.4.1. Définition des variables

Nous avons étudiés les variables suivantes :

Variables qualitatives :

- *Sexe* : Masculin et Féminin.
- *Les antécédents personnels* : pathologies néoplasiques ...
- *Circonstances de découvertes* : fortuite, symptomatologie clinique ...

Variables quantitatives :

- *Age*
- *Taux de globules blancs, d'hémoglobine, de plaquettes*
- *Variables liées à la survie globale*

Patients et méthodes

Voici quelques définitions :

Date d'origine : la date de début de la chimiothérapie,

Date de point : la date à laquelle se termine le traitement (8 mois à plus après la fin de traitement,

Date des dernières nouvelles : est la date la plus récente à laquelle on a recueilli des informations sur la survenue; la persistance ou non d'une rémission complète chez le patient,

La rémission complète : (RC) se définit selon différents critères à la fin de l'induction : blastose médullaire inférieure à 5%, neutrophiles $>1000/\mu\text{L}$, plaquettes $>100000/\mu\text{L}$ et une durée minimale de l'état de RC pendant 4 semaines,

Perdu de vue : un sujet est dit perdu de vue lorsque sa surveillance est interrompue avant la date de point et que l'événement ne s'est pas produit,

Recul : Le recul est le délai entre la date d'origine et la date de point, c'est-à-dire le délai maximum potentiel de suivi pour un sujet. Les reculs minimum et maximum d'une série de sujets définissent donc l'ancienneté de cette série,

Délai de survie : c'est la différence entre la date des dernières nouvelles ou de décès et la date d'hospitalisation,

La survie globale (OS) est calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'au dernier suivi ou à la date du décès.

2.4.2. La saisie des données et les outils statistiques utilisés

Le traitement statistique des données à été effectuées sur le logiciel « IBM SPSS Statistics 20 ». Les tableaux et les figures ont été réalisés à l'aide de Microsoft Office Excel 2013.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage, et les variables quantitatives sous forme de moyenne avec l'écart type.

Les fonctions de survie (courbes de survie) ont été estimées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier.

Le test de log rank et le test de Chi² (χ^2) ont été utilisé pour la comparaison entre les survies.

La réponse au traitement a été évaluée pour chaque patient avant et après chaque phase thérapeutique.

Patients et méthodes

Le seuil d'erreur (p) retenu est de 0,05 couvrant un intervalle de confiance IC =95%

2.4.3. Considérations éthiques

Nos données ont été recueillies et traitées dans le strict respect du secret médical.

Voici quelques définitions :

Date d'origine : la date de début de la chimiothérapie,

Date de point : la date à laquelle se termine le traitement (8 mois à plus après la fin de traitement,

Date des dernières nouvelles : est la date la plus récente à laquelle on a recueilli des informations sur la survenue; la persistance ou non d'une rémission complète chez le patient,

La rémission complète : (RC) se définit selon différents critères à la fin de l'induction : blastose médullaire inférieure à 5%, neutrophiles $>1000/\mu\text{L}$, plaquettes $>100000/\mu\text{L}$ et une durée minimale de l'état de RC pendant 4 semaines,

Perdu de vue : un sujet est dit perdu de vue lorsque sa surveillance est interrompue avant la date de point et que l'événement ne s'est pas produit,

Recul : Le recul est le délai entre la date d'origine et la date de point, c'est-à-dire le délai maximum potentiel de suivi pour un sujet. Les reculs minimum et maximum d'une série de sujets définissent donc l'ancienneté de cette série,

Délai de survie : c'est la différence entre la date des dernières nouvelles ou de décès et la date d'hospitalisation,

La survie globale (OS) est calculée à partir de la date du diagnostic jusqu'au dernier suivi ou à la date du décès.

2.4.2. La saisie des données et les outils statistiques utilisés

Le traitement statistique des données a été effectuées sur le logiciel « IBM SPSS Statistics 20 ». Les tableaux et les figures ont été réalisés à l'aide de Microsoft Office Excel 2013.

Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage, et les variables quantitatives sous forme de moyenne avec l'écart type.

Les fonctions de survie (courbes de survie) ont été estimées par la méthode non paramétrique de Kaplan Meier.

Le test de log rank et le test de Chi2 (χ^2) ont été utilisés pour la comparaison entre les survies.

La réponse au traitement a été évaluée pour chaque patient avant et après chaque phase thérapeutique.

Patients et méthodes

Le seuil d'erreur (p) retenu est de 0,05 couvrant un intervalle de confiance IC =95%

2.4.3. Considérations éthiques

Nos données ont été recueillies et traitées dans le strict respect du secret médical.



Résultats



Durant notre période d'étude qui s'est étalée sur 7 mois, nous avons colligé 20 patients atteints de LAs et pris en charge au service d'hématologie du CHU TiziOuzou durant les dernières 11 années.

1. Description des caractéristiques sociodémographiques :

1.1 Répartition des cas de LAs selon l'année de diagnostic :

Tableau VII : Distribution des cas de leucémie aigüe secondaire selon l'année de diagnostic.

Années	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Effectif	1	0	0	1	2	2	2	5	3	3	1	0
Pourcentage	(5%)	(0%)	(0%)	(5%)	(10%)	(10%)	(10%)	(25%)	(15%)	(15%)	(5%)	(0%)

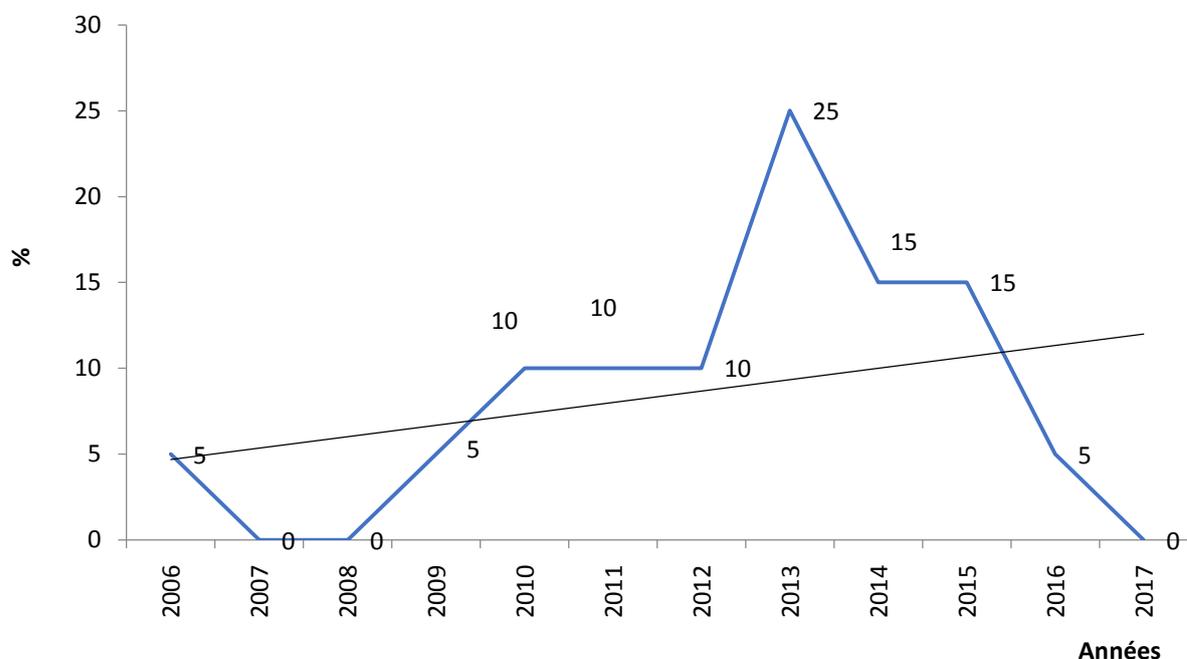


Figure 07 : Représentation de la distribution des cas atteint d'une LAs selon les années d'étude

Sur les 20 patients 5 (25%) ont été diagnostiqués en 2013. Aucun patient diagnostiqué de 2007 à 2008

1.2. Répartition selon le sexe :

Tableau VIII : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon le sexe.

sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	15	75
Féminin	05	25
Totale	20	100

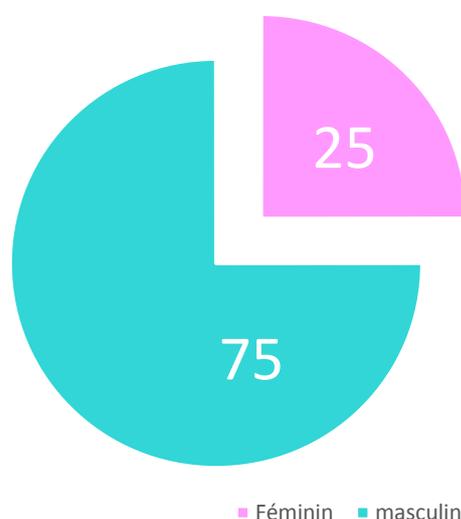


Figure 08 : Répartition des patients atteints de LAs selon le sexe

La majorité des patients sont de sexe masculin soit 75% avec un sex-ratio égale à 3.

1.3. Répartition selon les tranches d'âge :

L'âge moyen des patients de notre série d'étude a été de **43,35 +/- 17.44** ans avec un minimum de 19 ans et un maximum de 72 ans.

Tableau IX : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
[15-25[4	20
[25-35[5	25
[35-45[2	10
[45-55[3	15
[55-65[3	15
[65-75[3	15
Total	20	100

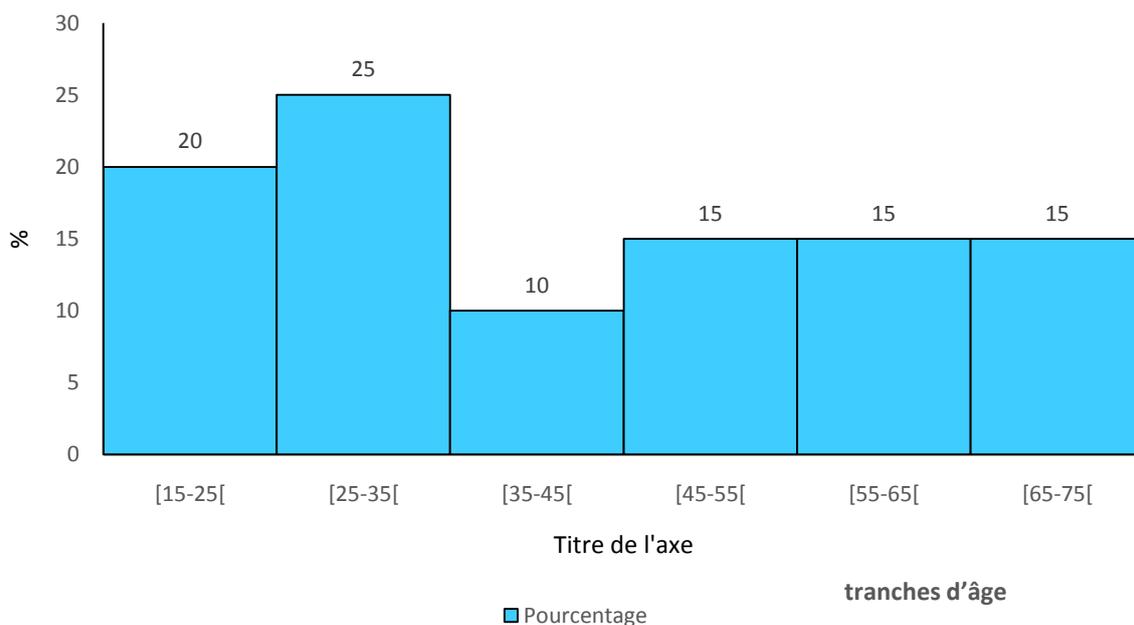


Figure 09 : Répartition des patients atteints de LA secondaire selon leurs tranches d'âge

La majorité des patients 25 % ont appartenu à la tranche d'âge [25-35[

1.4. Répartition des patients atteints de LAs selon l'âge et le sexe :

Tableau X : Répartition des patients atteints de LAs selon l'âge et le sexe

Tranche D'âge	Femmes		Hommes	
	Effectifs	pourcentages	Effectifs	pourcentages
[15-25[1	05	3	15
[25-35[1	05	4	20
[35-45[1	05	1	05
[45-55[2	10	1	05
[55-65[0	00	2	10
[65-75[0	00	4	20
Total	5	25	15	75

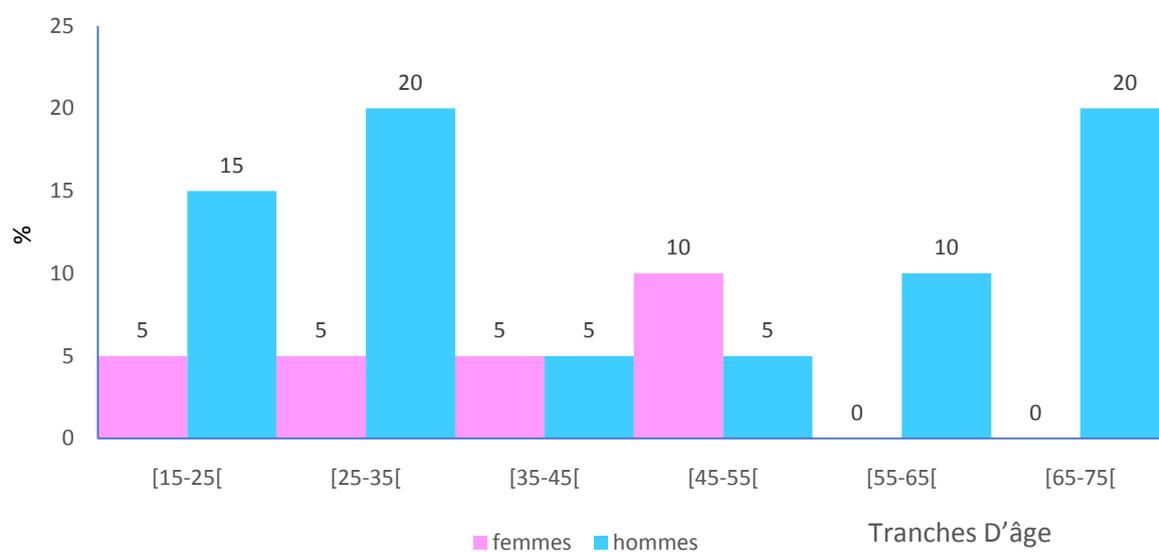


Figure 10 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge.

On note une fréquence élevée des cas de LAs chez les hommes aux tranches d'âge [25-35[et [65-75[ans, alors que chez les femmes celle-ci est située dans la tranche [45-55[, par ailleurs aucun cas de LAs n'a été diagnostiquée au-delà de 55ans.

1.5. Répartition de la population selon le type de LAs

Tableau XXII : Répartition des patients qui ont bénéficié d'un frottis sanguin

	Effectifs	Pourcentages
Patients bénéficiant d'un frottis sanguin	18	90
Pas de frottis sanguin	2	10
Totale	20	100

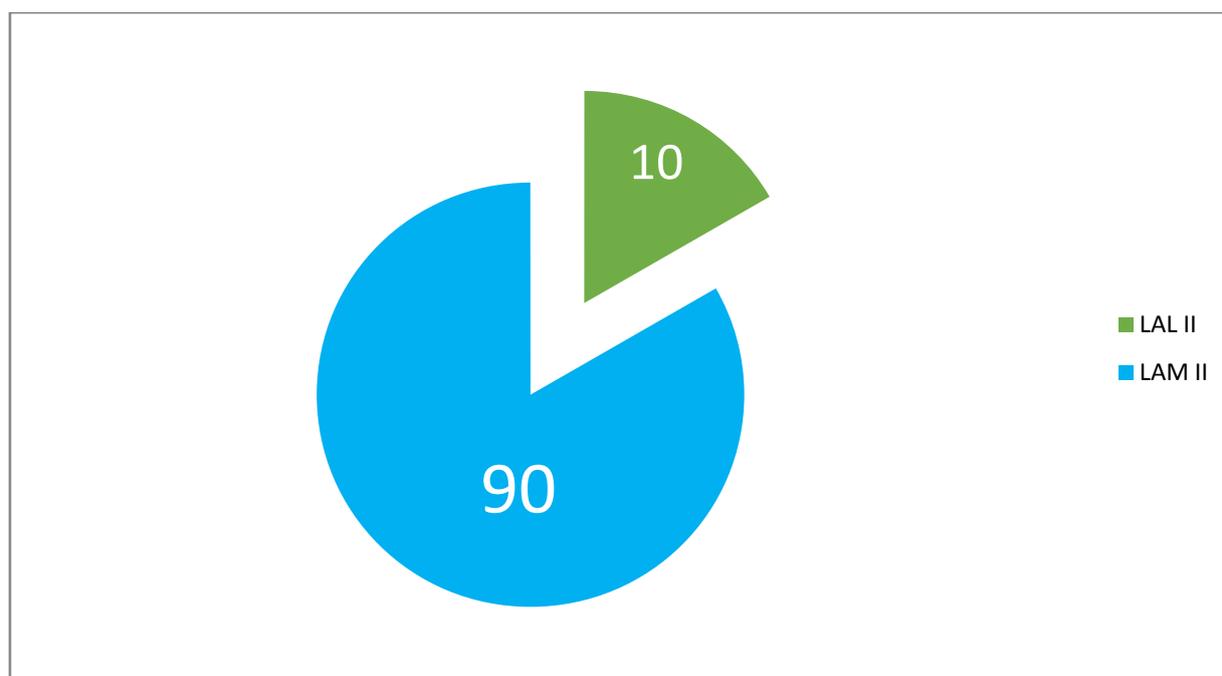


Figure 23 : Répartition des patients qui ont bénéficié d'un frottis sanguin

90% des LAs ont appartenu à la lignée myéloïde

1.5. Distribution de la population d'étude selon l'âge et le type de LA secondaire :

Tableau XII : Répartition selon l'âge et le type de la LAs

Tranche d'âge	LAL		LAM	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
[15-25[01	05	03	15
[25-35[01	05	04	20
[35-45[00	00	02	10
[45-55[00	00	03	15
[55-65[00	00	02	10
[65-75[00	00	04	20
Total	02	10	18	90

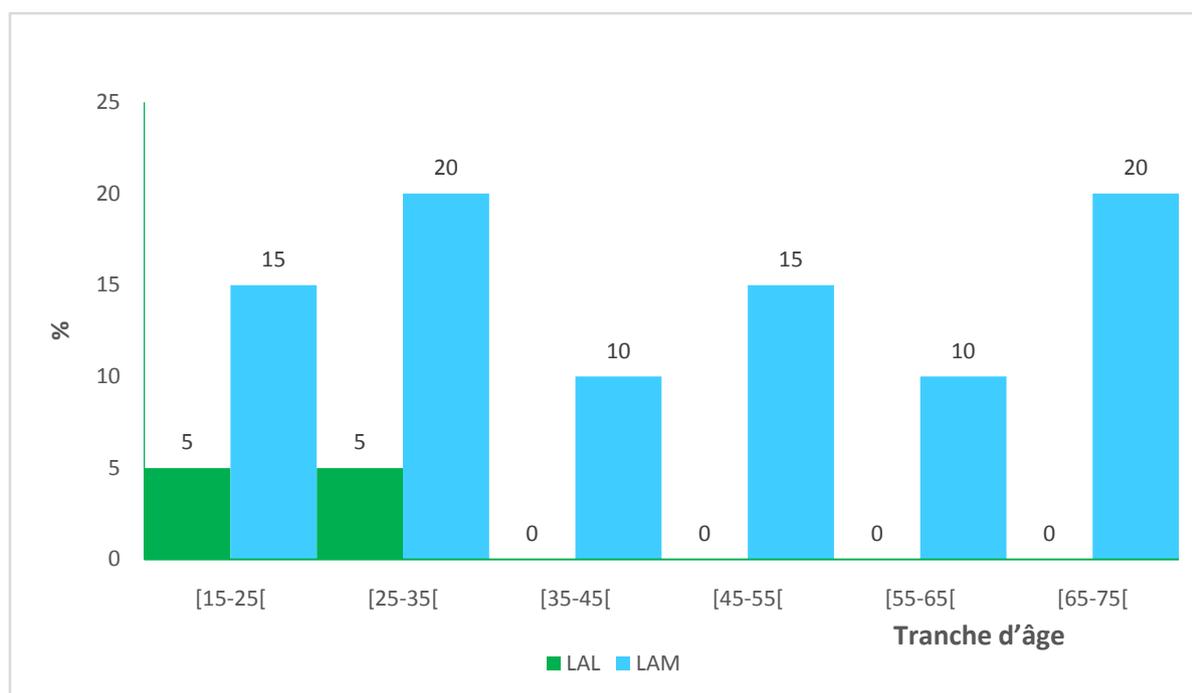


Figure 12 : Répartition selon les tranches d'âge et le type de LA secondaire.

On note que l'âge des 2 patients atteints de LAL est situé dans la tranche d'âge de [15-35[. Quant à la LAM elle présente deux pics de fréquence aux tranches d'âge [25-35[et [65-75[

1.6. Distribution de la population selon leur provenance

Les patients provenaient de la wilaya de Tizi-Ouzou pour la majorité avec un taux de **45%** contre **55%** de patients hors wilaya de Tizi-Ouzou : Bouira (**15%**), Boumerdes (**15%**), Béjaia (**15%**).

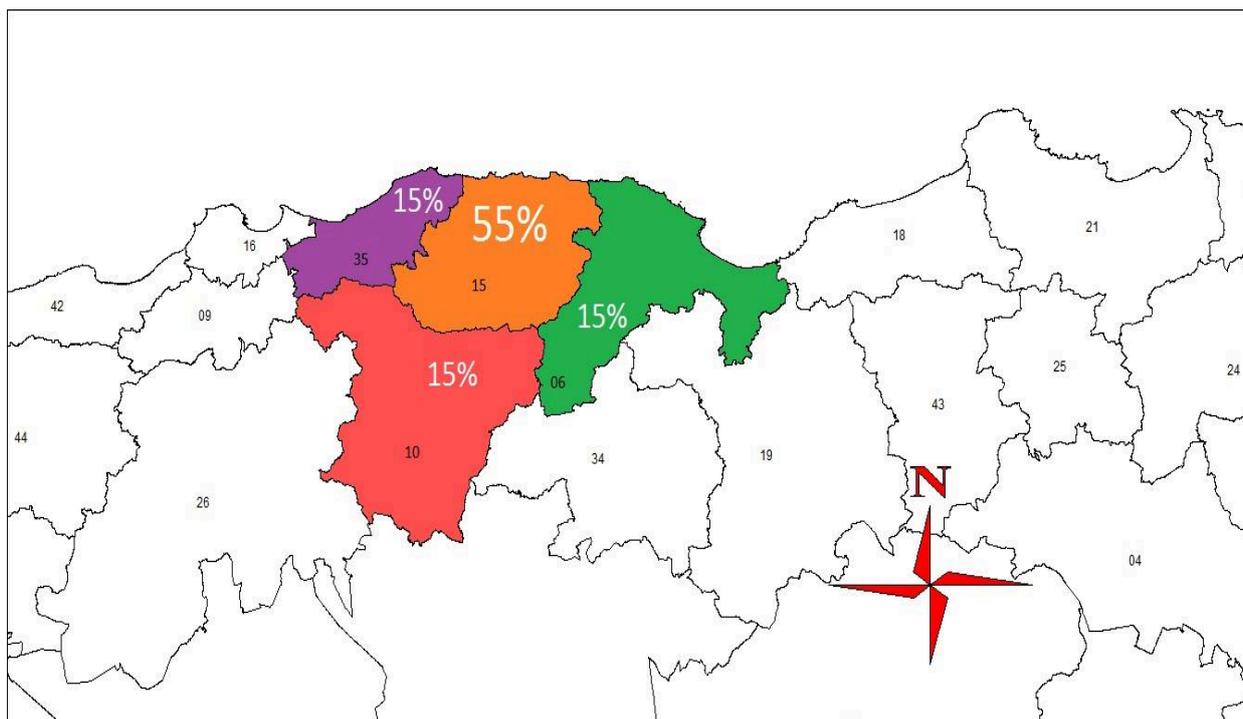


Figure 13. Cartographie des patients selon leur provenance

2. Répartition des patients selon les circonstances de découverte

Tableau XIII : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Circonstance de découverte	Effectifs	Pourcentage
Signes cliniques	7	35
Numération de contrôle	11	55
Fortuits	2	10
Total	20	100

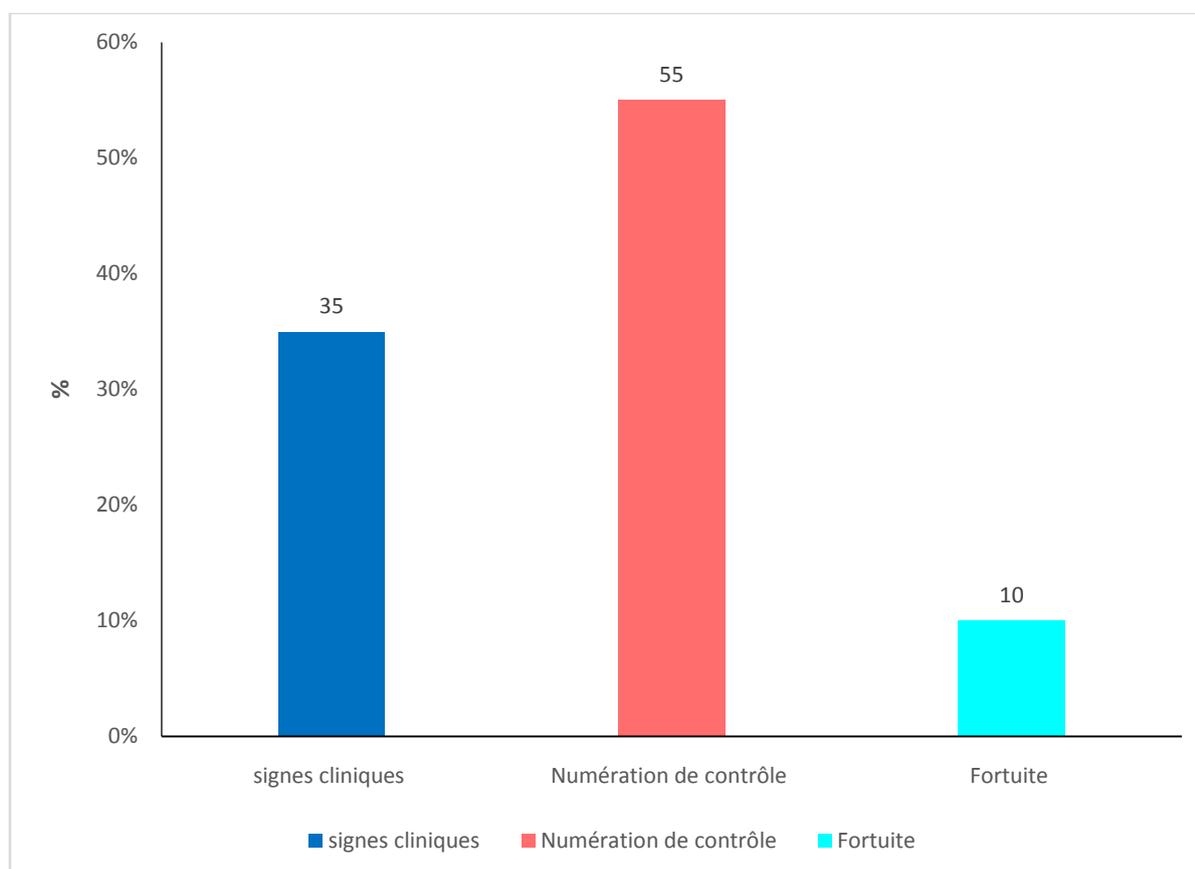


Figure 14 : Répartition des patients atteints de leucémie aigüe secondaire selon les circonstances de découverte.

Dans notre série, plus de la moitié des patients soit 55% ont été reçu dans le cadre de la surveillance de la formule de numération sanguine, 35% des patients ont été diagnostiqués pour LA suite a des signes cliniques (fièvre, asthénie, douleur abdominales, syndromes infectieux et hémorragique)

3. Répartition des patients selon les antécédents personnels

Nous avons répartis les antécédents pathologiques des patients en deux sous-groupes :

Pathologies malignes et bénignes.

3.1 Pathologies malignes :

Tableau XIV : Répartition des patients atteints de LAs selon les antécédents de pathologies malignes.

Antécédents personnels	Effectifs	Pourcentage
Pathologies hématologiques	18	90
Ostéosarcome	1	5
Cancer de la prostate	1	5
Total	20	100

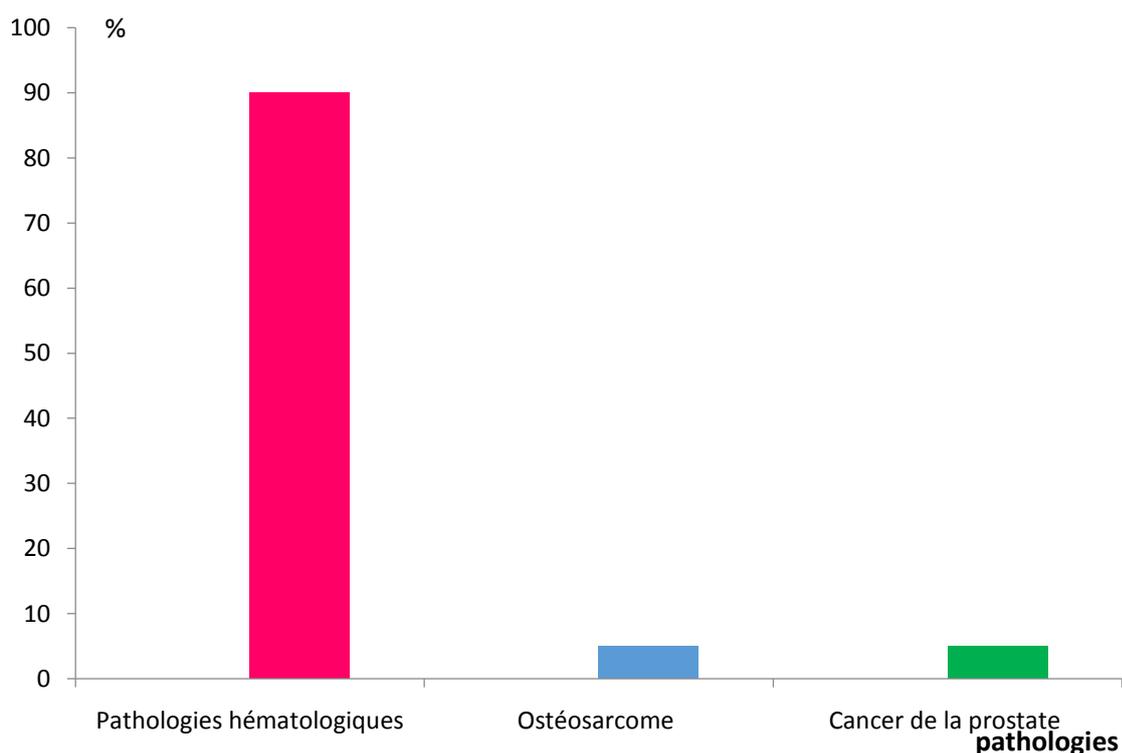


Figure 15 : Répartition selon les pathologies malignes

Dans la série d'étude 18(90%) ont présenté des pathologies hématologiques prédisposant à la leucémie aigüe secondaire à type de : **SMP, SMD, aplasie médullaire ...**

3.2 Pathologies bénignes :

Tableau XV :distribution selon les pathologies bénignes

	Effectifs	Pourcentages
Présence de pathologies	4	20
Absence de pathologies	16	80
Total	20	100

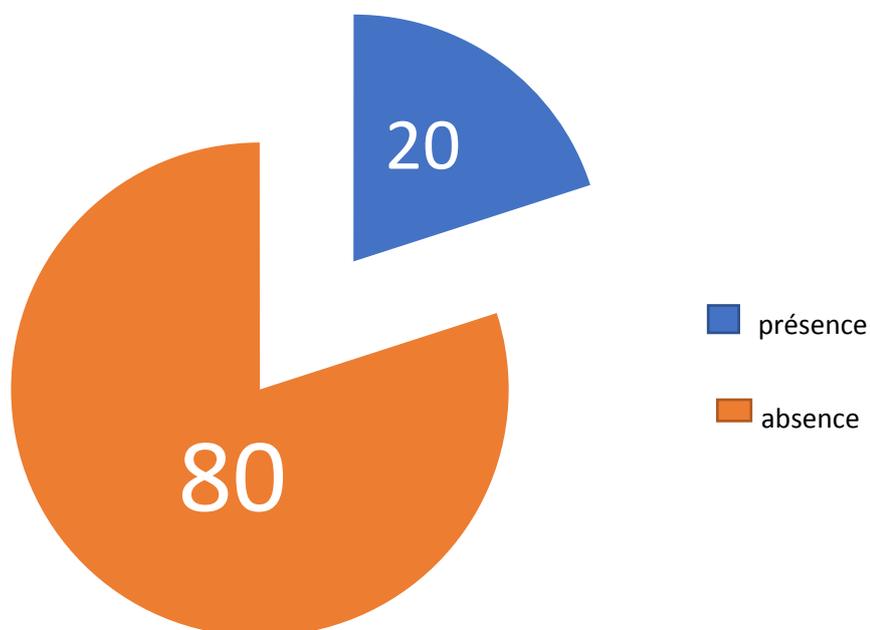


Figure 16 :Répartition selon les pathologies bénignes

Dans notre étude les patients avec des antécédents de pathologies bénignes sont de 20% avec 4 cas présentant chacun : (kyste ovarien, cholécystectomie, appendicectomie).

4. Répartition de LAs selon la pathologie primitive :

Tableau XVI : Répartition de LAs selon la pathologie primitive

L'origine de la LA II	Effectifs	Pourcentage
LMCacutisée	16	80
SMD	2	10
Chimiothérapie	2	10
Total	20	100

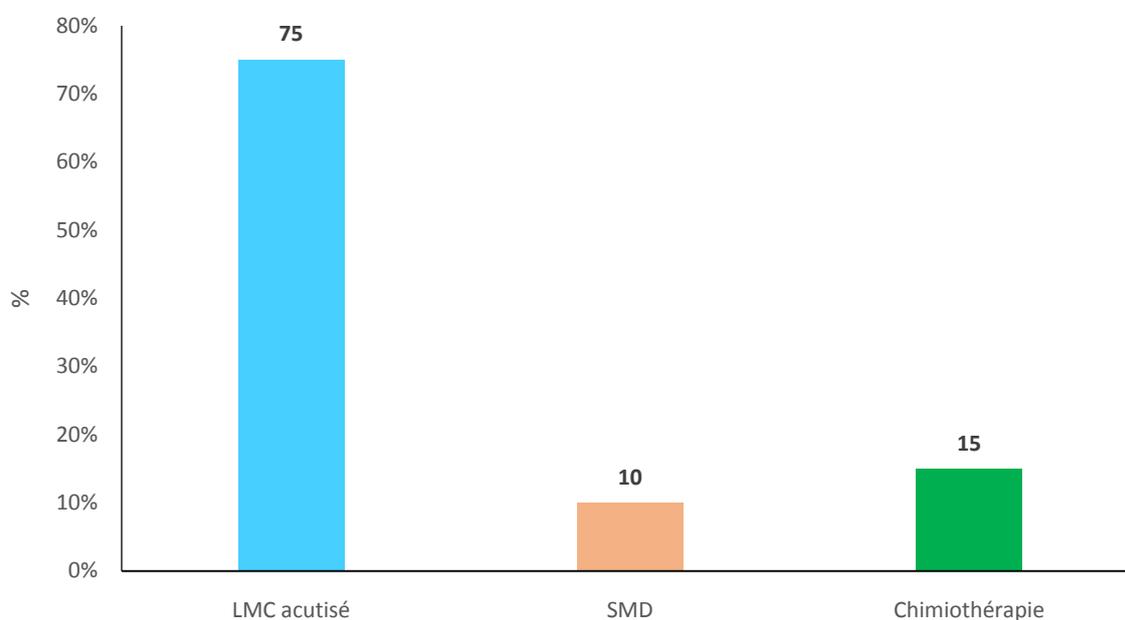
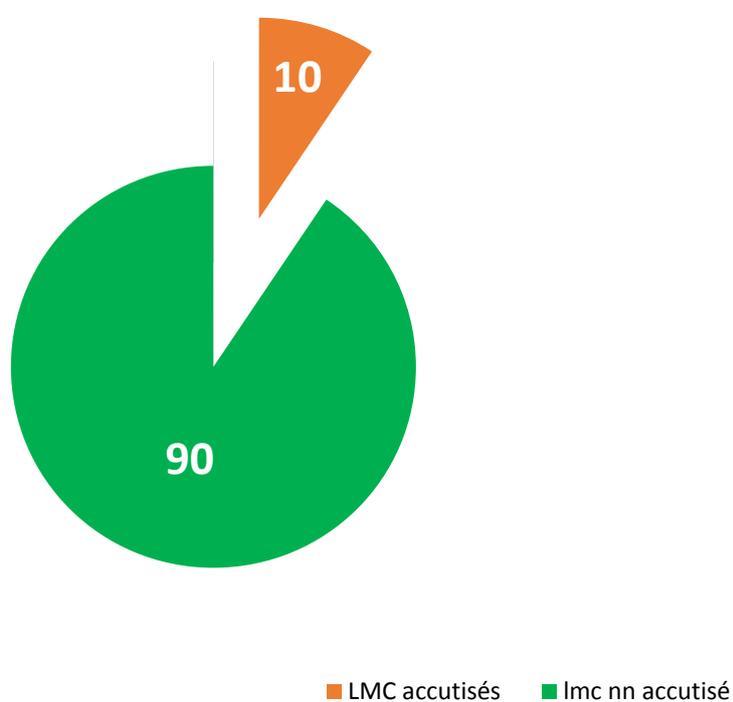


Figure 17 : Répartition de LAs selon l'étiologie primitive

La revue de dossiers des malades a révèlè que 16 patients ont eu la leucémie myéloïde chronique comme pathologie prédisposant a la leucémie aigüe secondaire, 2 patients ont été traités pour cancer de prostate et ostéosarcomes par chirurgie et chimiothérapie et/ou radiothérapie.

5. La fréquence d'acutisation des différentes pathologies primitives :**5.1. Fréquence d'acutisation des LMC :****Tableau XVII : Répartition selon la fréquence d'acutisation de LMC**

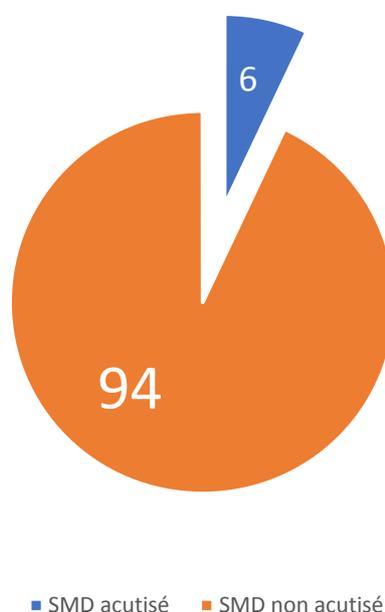
Nombre de cas	Effectifs	Pourcentage
LMC acutisé	16	10
LMC non acutisé	144	90
Total	160	100

**Figure 18 : Répartition selon la fréquence d'acutisation des LMC**

Sur l'ensemble des patients suivis pour LMC 10% ont vu leur maladie évoluer vers une leucémie aigüe.

5.2. Fréquence d'acutisation des syndromes myélodysplasiques (SMD) :**Tableau XVIII : Répartition selon la fréquence d'acutisation des SMD**

Nombre de cas	Effectifs	Pourcentage
SMD acutisé	2	6
SMD non acutisé	31	94
Total	33	100

**Figure 19 : Répartition selon la fréquence d'acutisation des SMD**

Sur 33 patients atteints de SMD, 2 (6%) ont évolué vers une LA

6. Analyse des données biologiques au diagnostic de LAs :

L'étude de la numération formule sanguine des patients atteints de LAs a conclu aux différentes anomalies décrites ci-dessus:

6.1. Le taux d'hémoglobine :

Tableau XIX : Répartition selon le taux d'Hb

Taux d'Hb (g/dl)	Effectif	Pourcentage
[2-7[3	15
[7-11[13	65
[11-14]	4	20
Total	20	100

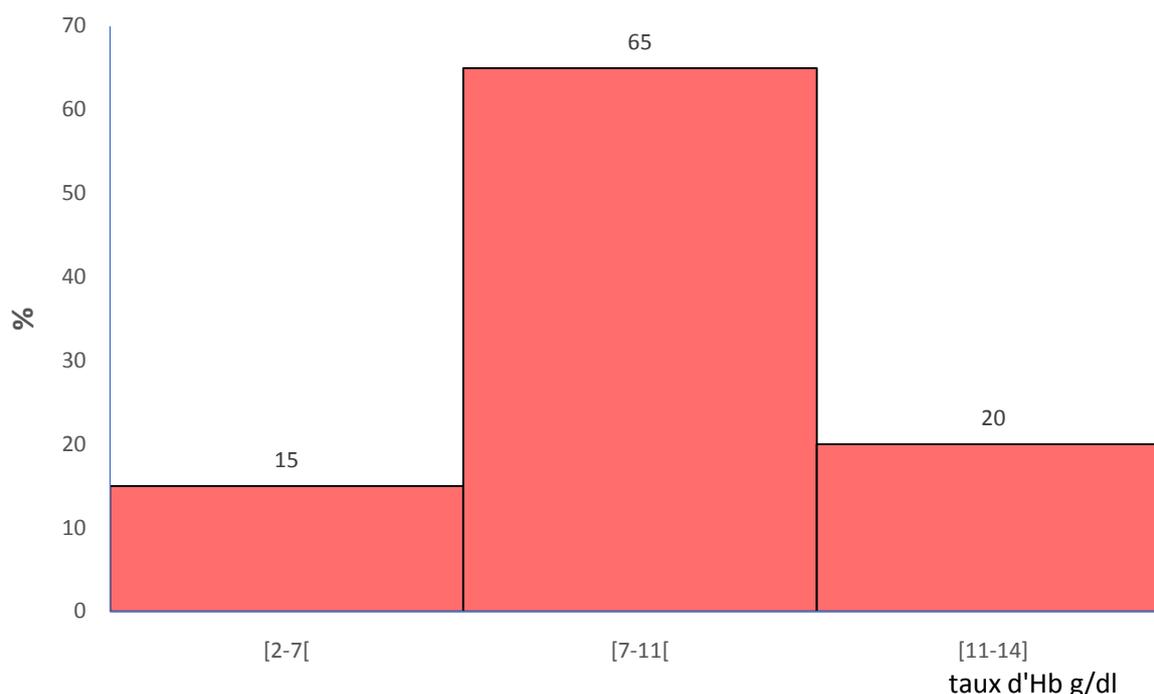


Figure 20 : Répartition selon le taux d'hémoglobine

Au total 65% ont présenté une anémie modérée, 15% ont eu une anémie sévère.

6.2. Taux de globules (GB) :

Le taux de GB a varié entre **3.8G/L** et **288G/L** ; avec une moyenne de **101.81 G/L ± 81.17**

Tableau XX : Répartition selon le taux de globules blancs

Taux de GB (G/L)	Effectif	Pourcentage
[0-4000[1	6
[4000-10000[1	6
[10000-50000[2	11
Sup à 50000	14	77
Total	18	100

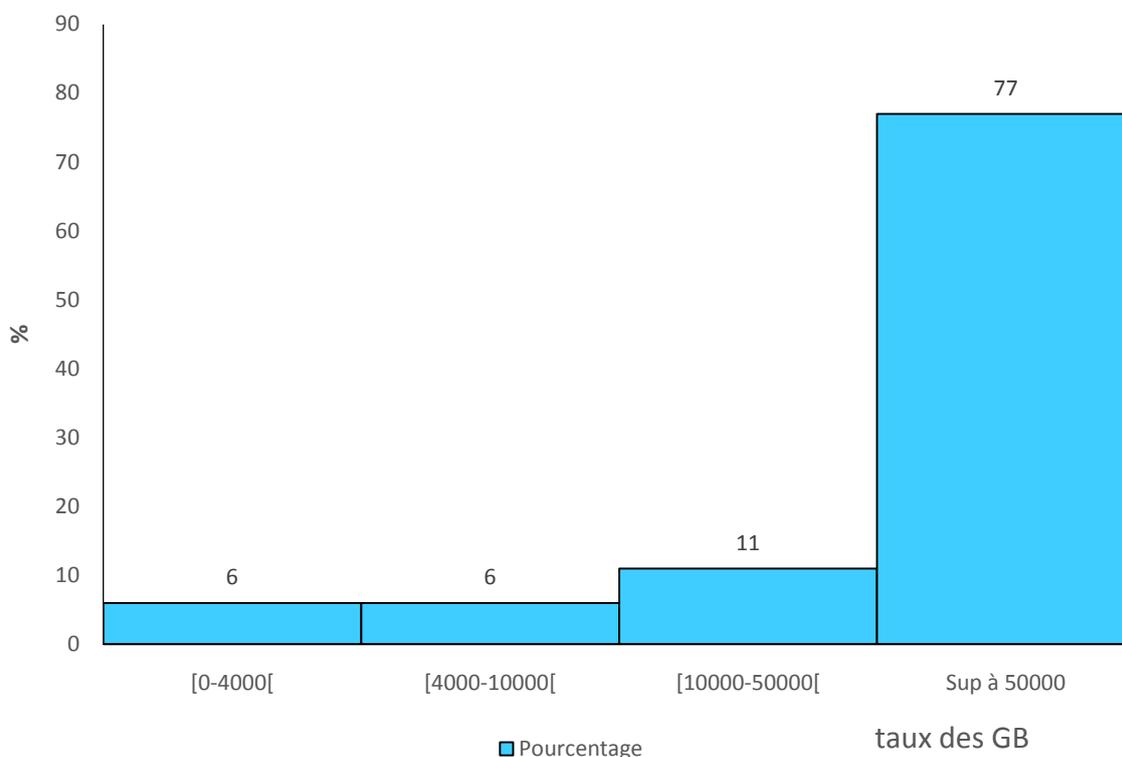


Figure 21 : Le taux de GB au moment du diagnostic de la LAs

On note que la majorité de la population d'étude soit **77%** ont présenté une hyperleucocytose dépassant **50 G/ L**, suivi par quelques cas leucopéniques **6%** nécessitant plus de vigilance pour un diagnostic précoce.

6.3. Taux de plaquettes:

Le taux de plaquettes a varié de **1 G/L à 275 G/L**, avec une moyenne de **68 G/L ± 75.16**

Tableau XXI : Répartition selon le taux de plaquettes au diagnostic de laLAI

Taux de PLQ	Effectifs	Pourcentages
< 20G/L	4	24
20-50 G/L	3	18
50-150 G/L	9	53
> 150 G/L	1	5
Total	17	100

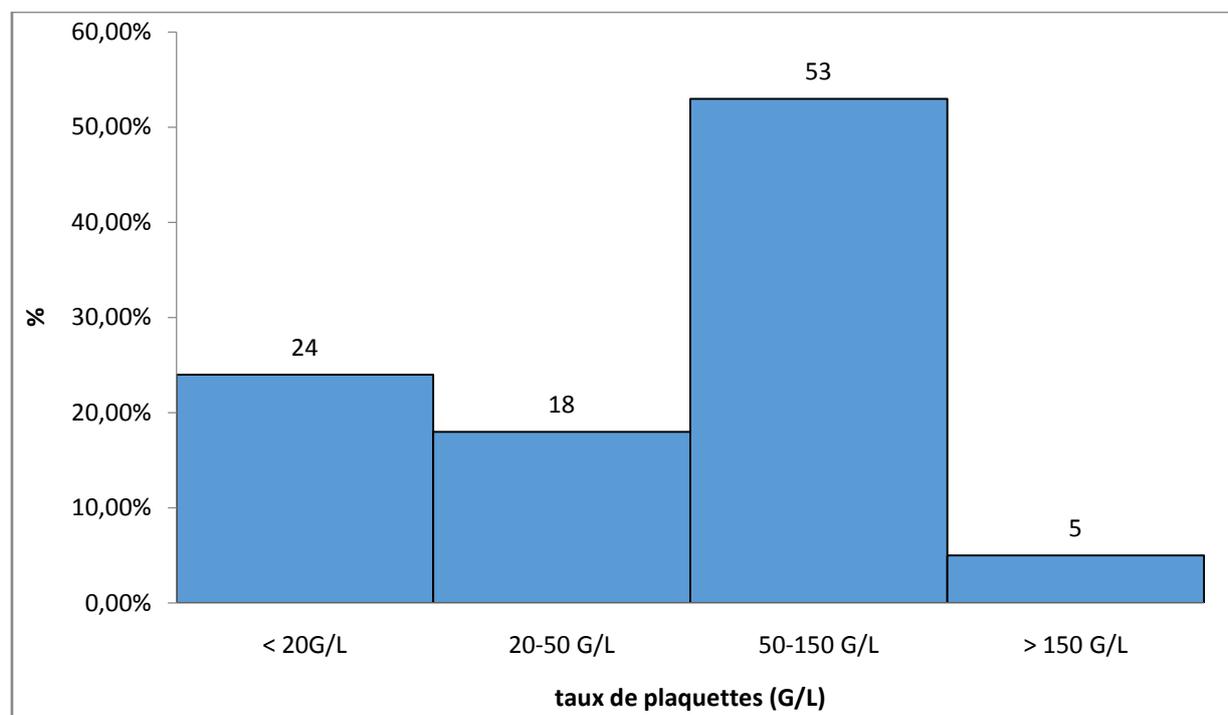


Figure 22 : Répartition du taux de plaquettes au diagnostic

La majorité des cas étudiés sont thrombopénique au diagnostic.

6.4. Etude cytomorphologique des cas de LAs :

6.4.1. Etude du frottis sanguin coloré au MGG :

16 (80%) des cas étudiés ont présenté une blastose sanguine. Chez ces patients le taux de blastes circulants a varié entre 14% et 83% avec une moyenne de 31%.

TableauXXII : Répartition des patients selon le taux de blastes dans le sang

	Effectifs	Pourcentages
blastose sanguine >20%	16	80
blastose sanguine <20%	4	20
Totale	20	100

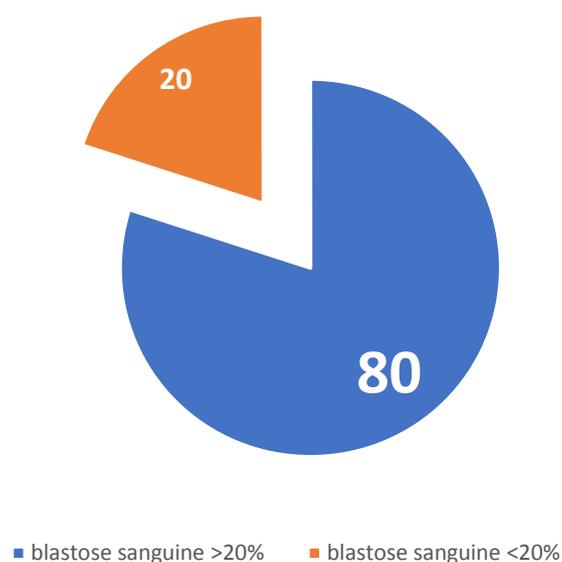


Figure23 : Répartition des patients selon le taux de blastes dans le sang

4 patients soit 20% parmi ceux atteints de LA s ont un taux de blastes <20%

6.4.2. Etude cytomorphologique du médullogramme et classification FAB des cas de LAs :

L'examen cytomorphologique des frottis de moelle osseuse colorés au **MGG** ont permis d'affirmer le diagnostic et de classer les 20 cas de la LAs, en se basant sur les critères descriptifs de la classification FAB, le taux de blastes dans la moelle a varié entre **16% et 92%** pour une moyenne de **46.25%± 18.20**

La coloration cytochimique au noir soudan (NS) :

Les cas étudiés ont bénéficié d'une coloration au noir soudan et nous avons retrouvé les résultats suivants :

- Réaction positive dans **90% (18 patients)** des cas : il s'agit des cas de LAM.
- Réaction négative dans **10% (2 patients)** des cas : il s'agit des cas de LAL.

L'étude cytomorphologique du frottis médullaire associée à la coloration cytochimique au **NS** a permis de classer **90%** des LAs de notre population d'étude en LAMs .

6.4.3 Répartition des cas de LAs selon la classification FAB :

Tableau XXIII : Classification FAB des 20 cas de LA II de notre étude

Type de LA	Effectif	Pourcentage
LAM 1	02	10
LAM 2	09	45
LAM 4	01	5
LAM 5	01	5
LAM-NC	05	25
LAL 2	02	10
Totale	20	100

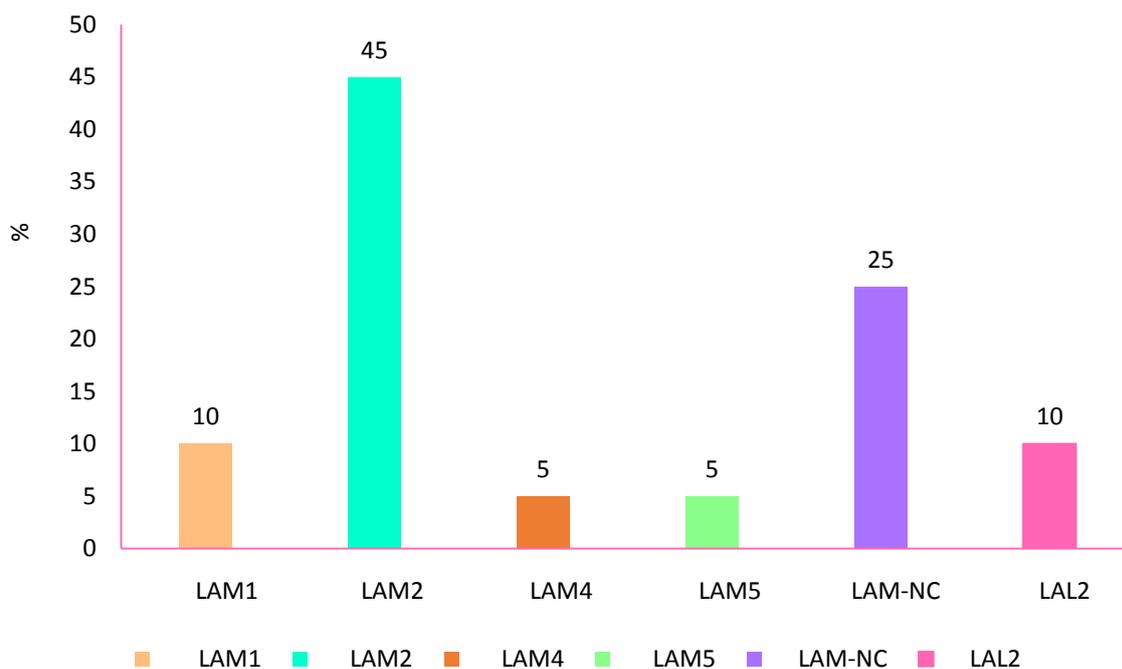
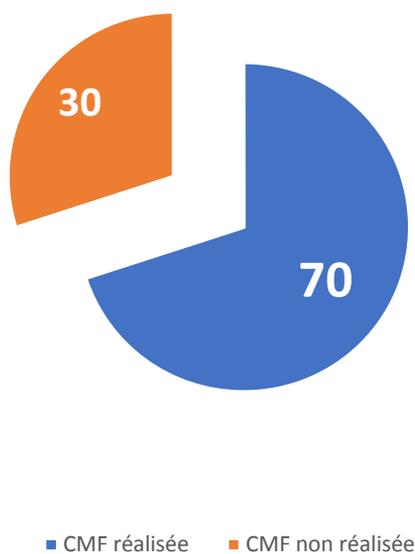


Figure 24 : Classification FAB des 20 cas de LAs

Sur les 20 cas de LAMs colligées, On note une prédominance des LAM2 avec 9 cas soit 45%, néanmoins on constate 5 cas qui n'ont pas été sous typé dans les LAM soit 25% de LAM non classables.

6.4.4. Répartition des patients bénéficiant d'une CMF :**Tableau XXIV : Répartition selon la réalisation ou non de CMF**

	Effectif	Pourcentage
CMF réalisée	14	70
CMF non réalisée	6	30
Total	20	100

**Figure 25 : Répartition selon la réalisation ou non de CMF**

14 cas soit 70% des patients ont bénéficié d'une CMF afin de typer la LAs

7. Prise en charge thérapeutique des patients de la population étudiée :

7.1. Evolution de la réponse au traitement par chimiothérapie :

Le protocole de chimiothérapie utilisée était identique chez tous LAMs.

Nous avons défini deux catégories d'évolution des patients traités : **Rémission complète (RC)**, et **décès (DCD)**.

7.2. Résultats lors de la première phase du traitement (induction) :

Sur les 20 patients de notre série, 11 cas soit 55% ont reçu une chimiothérapie, 7 patients sont décédés avant toute thérapeutique soit 35%.

On signale cependant le manque d'information sur les dossiers des 2 malades restants (absence de renseignements sur la thérapeutique).

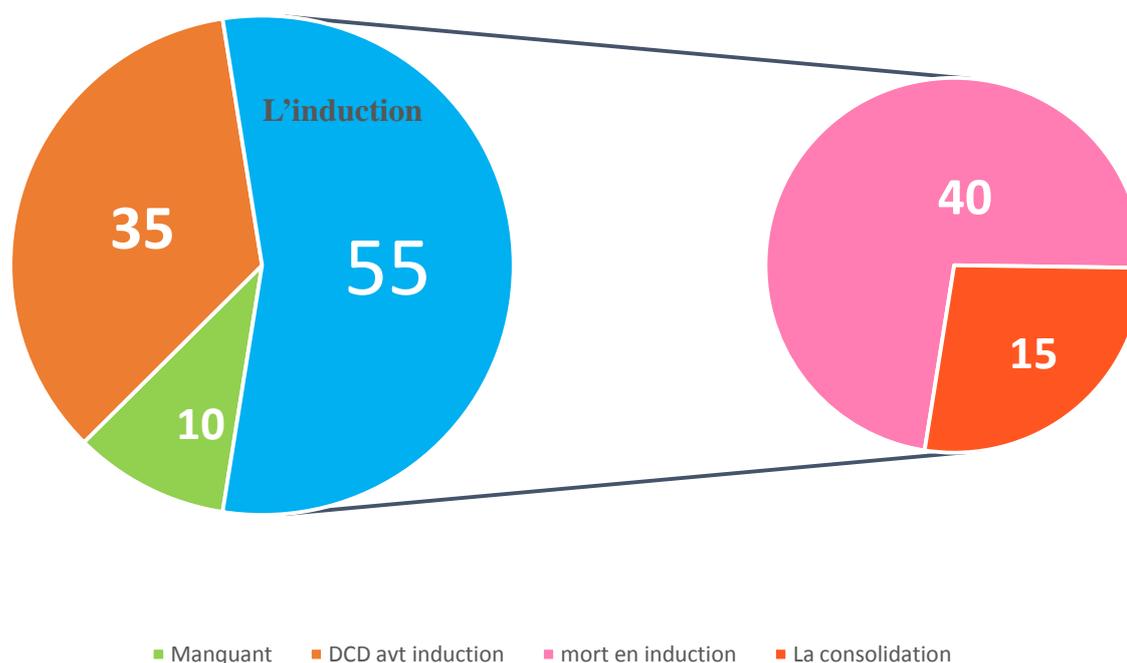


Figure 26 : Représentation des données de la première phase de la chimiothérapie

On a 11 patients (55%) qui ont fait une induction et 3 patients (15%) qui ont fait une consolidation.

7.2.Résultats lors de la deuxième phase du traitement (consolidation et intensification)

-Consolidation

Seulement 3 patients soit 15% ont reçu une consolidation.

☞ Les résultats de la consolidation

-Rémission complète : **2**

- Décès : **1**

-Intensification

2(10%) ont bénéficié de l'intensification, ces deux cas étaient vivants jusqu'à leur dernière nouvelle, ce sont les seuls cas qui ont présenté un très bon pronostic durant la phase du traitement.

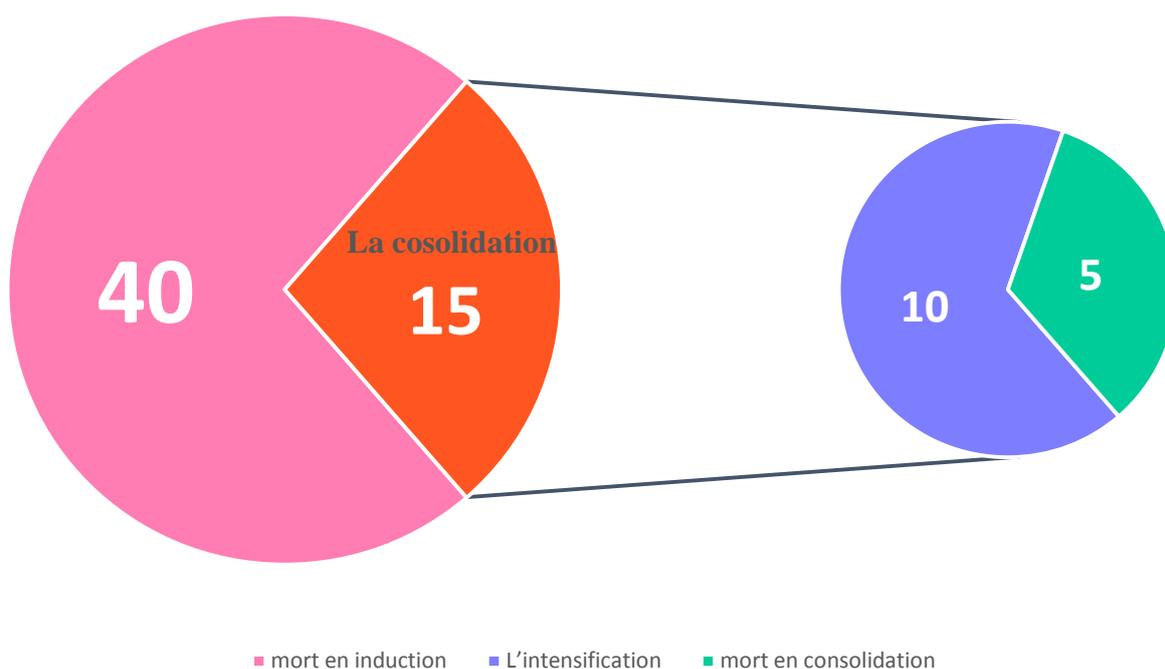


Figure 27 : Représentation des données de la deuxième phase de la chimiothérapie.

2 (10%) seulement ayant reçu un traitement d'intensification avec une survie jusqu'à la date des dernières nouvelles.

8. Etude de la survie globale des patients de notre série d'étude :

8.1. Répartition des causes de décès rapportés :

Sur l'ensemble de la population étudiée :

16 patients sont décédés

2 patients perdus de vue

2 patients qui ont survie jusqu'à la date des dernières nouvelles

Tableau 18 : Répartition des causes de décès rapportés.

Causes de décès	Effectifs	Pourcentages
Hémorragies	9	56.
Infections	5	31
Complications cardiovasculaires	2	13
Total	16	100

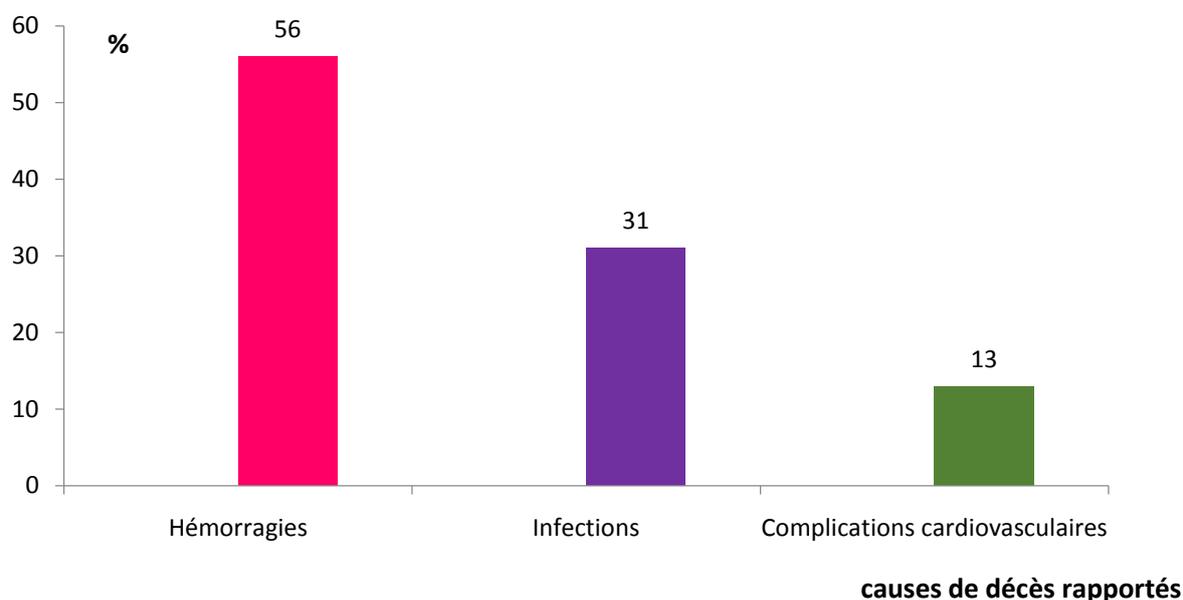


Figure 28 : Répartition des causes de décès rapportés

Les hémorragies ont été les complications les plus fréquentes des sujets atteints de LAs avec un taux de 56%.

8.2. Etudes de la survie globale de l'ensemble des patients de notre population d'étude :

Nous avons étudié la survie globale des 20 patients

Le délai moyen de survie est de **101, 33±29,58 jours** avec une limite inférieure de 43, 34 jours et une limite supérieure de 159, 32 jours pour un IC: 95% et un recule de 8 mois

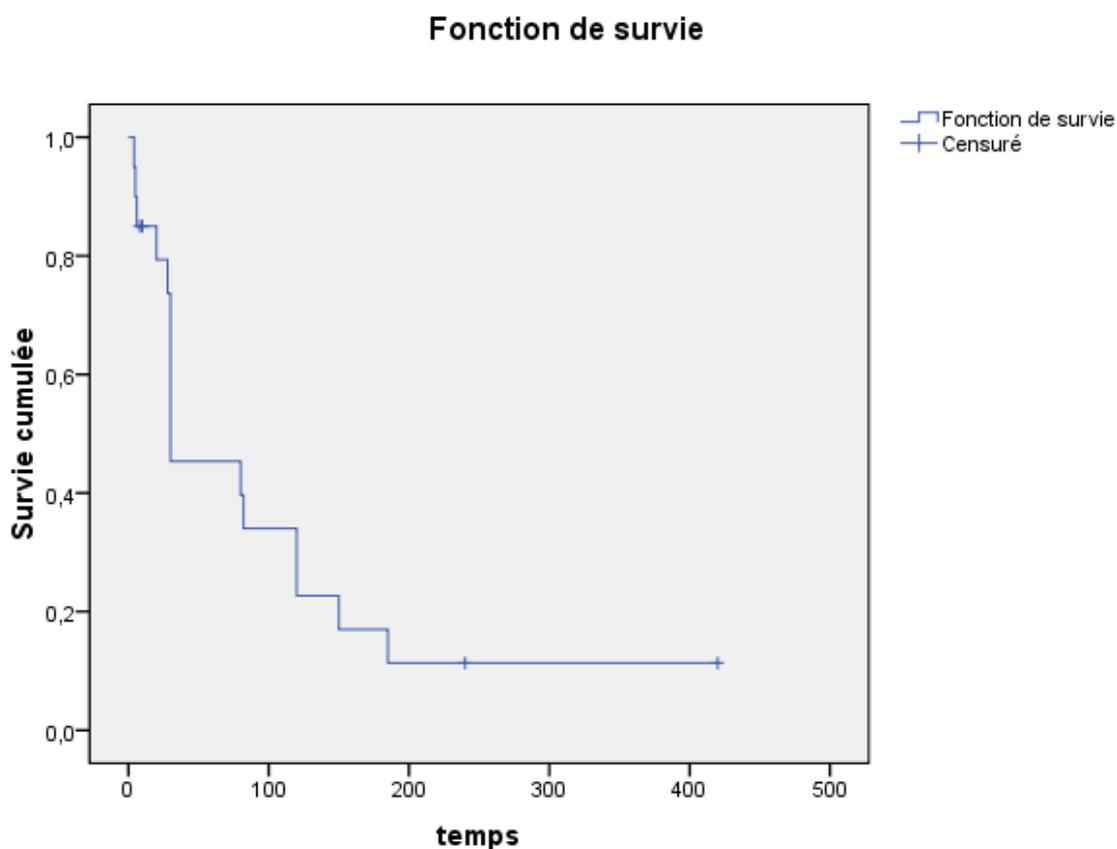


Figure 29: Courbe de survie globale de notre population d'étude

8.3. Etude comparative de la survie globale des patients ayant reçu une chimiothérapie et ceux qui n'ayant pas reçu :

- Dans notre étude on a défini 3 groupe :

Groupe 1 patients qui ont reçu une bithérapie (Rubidomycine + Aracytine).

Groupe 2 patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie [patients morts avant la chimio + patients qu'ont refusé la chimio]

Groupe 3 patients qui ont reçu une bithérapie (Linker).

- Dans notre série d'étude on a **10** patients soit **50%** appartenant au **groupe 1** et **9** patients **45%** appartenant au **groupe 2** et **1** patients **5%** appartenant au **groupe 3**

Tableau XXVI : Moyennes des délais de survie des patients atteints de LAs

Traitement	Estimation des moyennes de survie /Jrs	Erreur std / Jrs	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure
Bithérapie (R3+A7)	154,700	44,769	66,952	242,448
Sans chimiothérapie	19,667	4,022	11,784	27,549
Mono thérapie (linker)	120,000	,000	120,000	120,000
Global	101,333	29,586	43,345	159,322

Le délai moyen de survie est de **154.7 ±44.76 jours** pour les patients qui ont reçu une Bithérapie :3 jours de Rubidomycine et de 7 jours d'Aracytine (R3+A7) avec un IC : 95% [20.02 - 143.98] jours, alors qu'il est de **20±12,3 jours** pour les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie IC 95% [00 – 44.11] jours.

Tableau XXVII : Comparaison globale des trois variables

Test de comparaison	Khi-deux	ddl	P
Log Rank (Mantel-Cox)	13,220	2	,001

La différence de survie entre ces deux groupes est statistiquement significative (p=0.001) avec le test log Rank clairement <5% avec un intervalle de confiance de 95%.

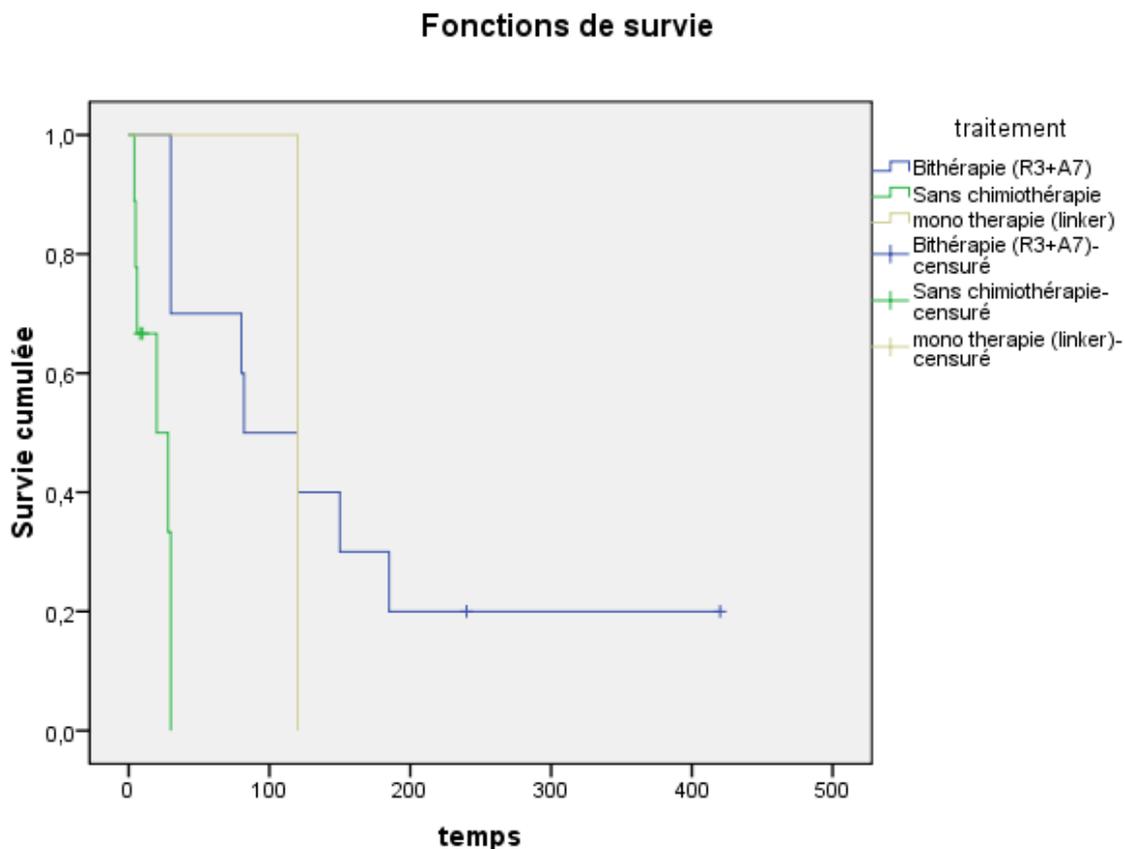


Figure 30 : Courbe de survie des patients ayant reçu la bithérapie et ceux n’ayant pas reçu de chimiothérapie.

La survie des patients sous chimiothérapie (bithérapie) est meilleure que ceux sans chimiothérapie.

8.4. Etude comparative de la survie globale des patients selon l'âge :

On a défini deux groupes : **groupe 1** patients âgées de plus de **60** ans ; âge de mauvais pronostique, et **groupe 2** patients âgées de moins de **60** ans ; âge de bon pronostique.

Dans notre série d'étude on a **4** patients soit **20%** appartenant au **groupe 1** et **16** patients **80%** appartenant au **groupe 2**

Tableau XXVIII : Représentation des Moyennes du délai de survie

Age	Estimation des moyennes de survie/Jrs	Erreur std /Jrs	Intervalle de confiance à 95 %	
			Limite inférieure	Limite supérieure
Age : > 60 ans	76,000	21,022	34,797	117,203
Age : < 60 ans	108,561	37,160	35,727	181,396
Global	101,333	29,586	43,345	159,322

Pour l'âge de mauvaise pronostique le délai moyen est de 76 ± 21.02 jours avec une limite inférieure de 34.79 et une limite supérieure de 117.20.

Pour l'âge de bon pronostique le délai moyen est de 108.56 ± 37.16 jours avec une limite inférieure de 34.8 et une limite supérieure de 181.39.

On remarque que les patients âgés de moins de 60 ans ont une meilleure moyenne de délai de survie.

Tableau XXIX : comparaison globale des deux variables.

Test de comparaison	Khi-deux	ddl	P
Log Rank (Mantel-Cox)	0,271	1	0.603

La différence de survie entre ces deux groupes est statistiquement non significative ($p=0.603$ avec le test log Rank ; supérieure à 5%) avec un intervalle de confiance de 95%.

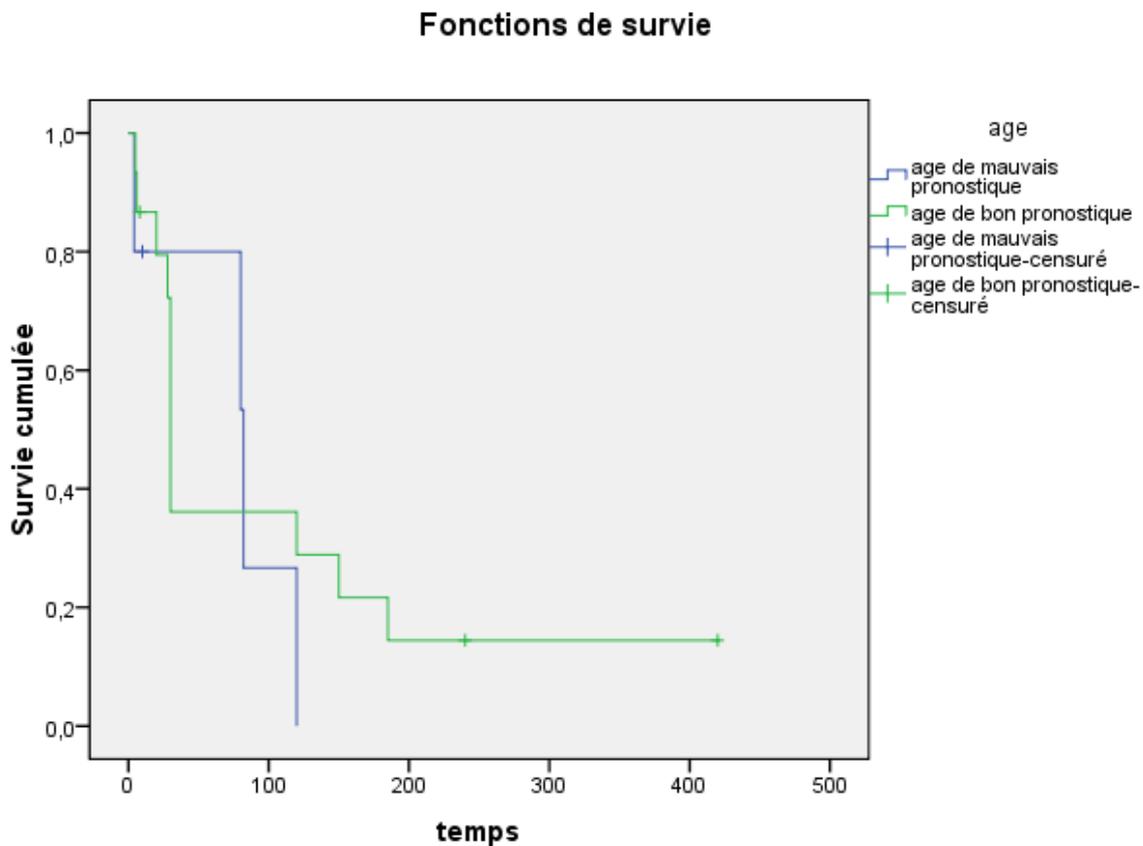


Figure 31 : Courbe de survie globale des patients selon l'âge.

Absence de différence statistiquement significative en terme de survie globale entre ces deux groupes.



Discussion



1. Limite de l'étude

Les données analysées ont été collectées rétrospectivement à partir des fiches et des dossiers médicaux ce qui nous a posé des difficultés lors de leur exploitation.

La taille de l'échantillon a été un facteur limitant dans l'analyse des données ; en effet le nombre de patients atteints de la LAsest soit : 20 cas depuis 2006 jusqu'à 2017. Il faut compter en moyenne 2 patients par an.

Aussi certains dossiers n'ont pas été complètement renseignés, d'ailleurs nous nous sommes confrontés à un manque de données relatives au suivi des patients et à une perte de dossiers vu.

2. Biais de l'étude

Comme toute étude de recherche ; des biais se sont introduit dans notre travail à savoir :

- Un biais de sélection, durant la recherche des patients sur le registre les patients atteints de LAs ont été clairement mentionnés avec leur pathologies initiales
- Un biais d'information ; durant la collecte des données nous avons prévu un certain nombre d'informations qui ne sont pas systématiquement disponibles dans les dossiers.
- Un biais de mémorisation lié à une omission du médecin et/ou du patient de rapporter certain faits ou informations sur le dossier.
- Un biais de mesure qui est lié aux erreurs qui peuvent être entraînées par les automates, la lecture des fiches, les frottis réalisés.....
- Un biais de prévarication ; en effet les patients peuvent donner des informations erronées quant à leurs état de santé lors de la réalisation de l'interrogatoire par le médecin.

3. Discussion des résultats et comparaison avec des études nationales et internationales :

Notre étude nous a permis de visionner l'efficacité du traitement de chimiothérapie sur la survie des patients ainsi de voir les principales causes engendrant l'atteinte de LA II rencontrés au sein de CHU Tizi-Ouzou.

La population d'étude comprend des patients adultes dont l'âge moyen est de $43,35 \pm 17,44$ ans avec un minimum de 19 ans et un maximum 72 ans. Une fréquence élevée des cas de LAII est observée dans la tranche d'âge comprise entre 25 et 35 ans. Ces données concordent avec celles de l'étude Algérienne de H.Mehennaoui-Toumi et A.Guemriche CHU Annaba qui retrouve un âge moyen est de 41 ans avec un minimum de 11 ans et un maximum 76 ans et les deux séries Marocaines « N Oukheda Laboratoire d'hématologie hôpital militaire d'instruction Mohamed V » qui a trouvé 50 ans [11-76] et française de Cerve Leon BERARD l'institut de cancérologie et hématologie à Brest 65.9 ans ».

Une prédominance masculine est constatée dans notre série avec un sex-ratio (H/F)=3; ce dernier ne concorde pas avec l'étude réalisée à Annaba ou le sex-ratio (H/F) = 0.27 cependant notre résultat concorde avec les études des séries de la littérature.

On constate une prédominance des patients originaire de Tizi-Ouzou, bien que le centre hospitalo-universitaire de TO soit un centre national situé entre Alger et Sétif. Les patients des rares limitrophes comme Béjaïa ; Boumerdes sont souvent évacués vers les hôpitaux d'Alger et ceux résidants à TO préfèrent se faire suivre dans leur localité d'origine.

Les pathologies primitives portés dans notre étude sont répartis comme suit : LMC 16 cas (80%); SMD 2 cas (10%), leucémie radio et chimio induite 2 cas (10%), 3 cas de leucémiemyéloïde chez des patients traités pour cancer du sein ont été colligés dans l'étude de N.Braham Jimili et col en Tunisie. ainsi que 47% de leucémie avec myélodysplasie multilignée retrouvée dans cette même étude tunisienne

On constate également une concordance de majoration de LMC acutisée (52%) avec l'étude réalisée à Annaba ainsi que pour les tumeurs solides (4.8%) rencontré avec un seul cas,

Les fréquences d'acutisation des différentes pathologies primitives sont comme suit : 0.1 pour LMC et de 0.06 pour les SMD, on remarque que les patients qui présentent une LMC sont les plus susceptibles de développer une LAs.

Sur le plan clinique on a retrouvé le syndrome anémique sévère dans 3 cas (15%) ce qui concorde avec l'étude de Annaba qui retrouve 20% de patients qui présentent un syndrome anémique sévère études marocaines.

On a aussi rencontré le syndrome hémorragique dans 9 (50%) des cas ; infectieux dans 5 (28%) des cas, et 2 (11%) des cas qu'ont présentés des complications cardiovasculaires ce qui concorde avec les chiffres de l'étude d'Annaba qui a trouvé 39% de syndromes hémorragiques 30% de syndromes infectieux, ainsi 8.5% de syndromes tumorales (adénopathie) et splénomégalies avec 34.8% . Des résultats similaires sont rapportés dans la littérature.

Sur le plan biologique l'hyperleucocytose a présenté plus de 77% des cas avec un taux moyen de GB 101.81 G/L, ce qui augmente le mauvais pronostic pour la plupart des patients.

Le taux des plaquettes a varié de **1 G/L à 275 G/L**, avec une moyenne de **68 G/L ± 75.16** la majorité des cas étudiés ont été thrombopéniques 19 cas soit 95% ce qui explique la majoration de l'hémorragie comme complication.

Un taux d'Hb anémique avec une moyenne de 7.9g/dl [4.6-13.7] et une blastose sanguine de 31% [02-83%], la littérature a apporté des résultats presque en égalité.

La blastose médullaire moyenne étant donné de 46.26% situant entre [16-92] avec une moyenne de **46.25% ± 18.20**, dont elle similitude celle de l'étude apporté d'Annaba avec une moyenne de 55% [15-98].

Les types cytologiques des LAMs sont LAM1 avec 2 cas (10%), LAM2 9 cas (45%), LAM4 1 cas (5%), LAM5 1 cas (5%), les résultats l'étude apporté par l'institut de cancérologie et hématologie à Brest sont portés comme suit LAM1 (19%), LAM2 (49%), LAM3 (14%), LAM4 (10%), LAM5 (8%) LAM6 (6%)

Concernant les LALs on a 2 cas (10%) et ce sont des LAL B à 100% ce qui concorde avec l'étude de Annaba ou on a eu 100% des patients de phénotype B.

Les patients bénéficiant de chimiothérapie ont été de nombre de 11 cas soit 55% contre 7 soit 35% qui n'avait pas entamé le traitement de chimiothérapie et 2 soit 10% par manque d'information, pour l'étude de Annaba tous les patients présentant une LAs ont entamé le traitement chimiothérapique.

Pour la première phase de traitement, le protocole du traitement de la chimiothérapie a été le même pour les patients évoluant vers LAMs qui est constituer d'une bithérapie former de l'association de deux molécules (RUBIDOMYCINE + ARACYTINE), pour les patients atteints de LALs le traitement a été constituer d'une monothérapie (LINKER) a été administré pour 1 cas et l'autre a bénéficié de même traitement que les patients LAM II , pour l'étude de Annaba le traitement a été constituer de bithérapie (ANTHRACYCLINE + CYTARABINE) pour 22 patients soit 96% et une monothérapie (CYTARABINE) pour 1 patient soit 4%, pour les patients atteints de LALs soit 50% ont été traiter avec LINKER .

Pour la deuxième phase de traitement on a 8 patients soit 40% qui sont décédés en induction et 3 patients soit 15% qui ont passé à l'intensification et 2 patients soit 10% qui ont eu une rémission complète, pour l'étude de Annaba on a 21.7% sont décédé en induction et 43.5%

Donc on pourrait dire que la bithérapie (ANTHRACYCLINE + CYTARABINE) utiliser à Annaba à donner un meilleur taux de rémission par rapport à celui utiliser à Tizi-Ouzou (RUBIDOMYCINE + ARACYTINE).

Pour la survie globale des patients de notre série d'étude on a eu une survie moyenne de 101.33 ± 29.58 jrs [43.34-159.32].

Pour l'étude comparative de la survie entre les patients sous chimiothérapie et ceux qui n'ont pas reçu la chimiothérapie ou ils ont refusé le traitement avec chimiothérapie le délai moyen de survie est de 154.7 ± 44.76 jrs pour les patients qui ont reçu une Bithérapie (R3+A7) IC 95% [20.02 - 143.98] jours, alors qu'il est de $20 \pm 12,3$ jours pour les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie IC 95% [00 - 44.11] jrs, la différence entre ces deux groupe (P=0.001 avec le test log Rank clairement inférieure à 5%).

Donc on pouvait dire que le traitement chimiothérapique a amélioré le pronostic vital des patients remarquablement par rapport au patient qui refuse la chimiothérapie.



Pour la comparaison de la survie selon l'âge les résultats n'ont pas été statistiquement significative (**p=0.603** avec le test log Rank ; supérieur à 5%) ce qui revient à la taille de l'échantillon.



Conclusion et recommandations



Conclusion et recommandations

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique et descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de 20 patients atteints de la LA_s suivis au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou et pour lesquels la collecte des informations a été effectuée à partir des dossiers des malades archivés au niveau du service sur la base d'une fiche de renseignements établie par nous-même, couvrant une période de 11 ans.

Malgré une série très restreinte, nous pouvons conclure que les LA_s revêt quelques particularités dont les principales sont :

- Les patients atteints de LA_s ont un âge moyen de 43,35 +/- 17.44 ans avec un minimum de 19 ans et un maximum de 72 ans,
- Le sex masculin a représenté la proportion la plus élevée qui a été de 75% avec un sex ratio de 3,
- La circonstance de découverte la plus marquée est l'énumération de contrôle,
- Les syndromes d'insuffisance médullaire sont prédominés par les hémorragies, les infections comme complications majeurs,
- L'accusation des LMC 80%, suivi les syndromes myélodysplasique 10% sont les pathologies hématologiques rencontrés, la chimiothérapie est aussi l'étiologie primitive 10%,
- 10% des patients étaient en rémission complète ce qui explique le mauvais pronostic de la pathologie,
- Le pourcentage de survie globale reste très faible avec un taux de 10%.

On peut conclure que nos résultats convergent avec ceux de la littérature qui montre qu'en l'absence de traitement, la leucémie aiguë secondaire est une maladie au décours foudroyant dont l'issue est fatale en quelques semaines ou en quelques mois.

Au terme de notre étude, nous pouvons faire les suggestions suivantes :

- Elargir l'enquête épidémiologique sur les différents territoires Algériens touchant un nombre plus large de CHU afin de standardiser les chiffres de la LA II en Algérie.
- Effectuer un suivi plus pertinent concernant les sujets à risque de déclencher une LA_s et les malades développant une chimiorésistance
- Faire une campagne de sensibilisation psychologique sur l'importance d'entamer le traitement chimiothérapique et de bien prendre en charge les malades durant toutes les phases du traitement.
- Procéder à l'informatisation des données des patients, à la rigueur dans la tenue et l'archivage conforme des dossiers
- Renforcer le dialogue entre cliniciens et biologistes pour un diagnostic précoce



Références bibliographiques



Références Bibliographiques

- [1]. *JLE Leucémies aiguës de l'adulte Française Huguette Christian Recher*2.
- [2]. Gajewski JL, Ho WG, Nimer SD, et al. Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome. *J Clin Oncol.* 1989;7:1637–1645.
- [2]. Neugut AI, Robinson E, Nieves J, Murray T, Tsai WY. Poor survival of treatment-related acute nonlymphocytic leukemia. *JAMA.* 1990;264:1006–1008.
- [4]. Revue officielle de la société française d'hématologie mars 2016-volume 22. Article 07-27.
- [5]. Revue officielle de la société française d'hématologie mars 2015-volume 21. Article 07-21.
- [6]. C. Debru, P. Triadou. Histoire de la médecine et des sciences Les leucémies aiguës : une vue historique des classifications médecine/sciences 1996 ; 12 : 491-5.
- [7]. Mauvieux.L, Lessard.M, Lioure.B. Les leucémies aiguës de l'enfant ; Maladies du sang et transfusion. Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine. Module 07 ; 2005-2006 ; DCEM3, module 17: 97-110.
- [8]. French- American-British (FAB) cooperative group. Proposals for the classification of acute leukaemias. *BritJ Haemat* 1976; 33: 451-458.
- [9]. Merle-Béral H., Le Garff-Tavernier M. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 2008. 13-000-L10.
- [10]. Weinberg O, Seetharam M, Ren K And al. Clinical Characterization Of Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes As Defined By The 2008 WHO Classification System. *Blood.* 2009 Feb 26; 113(9):1906-8.
- [11]. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47(17): 2493-511.
- [12]. French- American -British (FAB) cooperative group. Proposals for the classification of acute leukaemias. *BritJ Haemat* 1976; 33: 451-458.
- [13]. Maynadié M, Collignon A, Mounier M, et al. Leucémies aiguës myéloïdes. In: Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire 2013:58-61.
- [14]. Visser O, Trama A, Maynadié M, et al. Incidence, survival and prevalence of myeloid malignancies in Europe. *Eur J Cancer* 2012;48(17):3257-66.
- [15]. Christian. B Leucémies aiguës lymphoblastiques Publié le : 20 décembre 2004.
- [16]. A. Quessar, N. Hda*, M. Lamchaheb, S. Cherkaoui, M. Rachid, S. Zafad, A. Madani, S. Benchekroun Leucémies aiguës myéloblastiques au Maroc : profil cytogénétique à propos de 532 cas REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES – novembre 2009 – supplément N°416.
- [17]. Lewis B. Silverman, MD Acute Lymphoblastic Leukemia in Infancy *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1070–1073.
- [18]. Conter V, Rizzari C, S Sala A, Chiesa R, Citterio M and ala Biondi A Ab Acute Lymphoblastic Leukemia Orphanet Encyclopedia Creation date: December 2004.
- [19]. Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R, et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: à HAEMACARE study. *Haematologica* 2013;98(2):230-8.
- [20]. Perillat F, *Cancer Causes Control* 2001; 12: 935-41.
- [21]. Delphine C, Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L. Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallaan (Essonne) Rapport d'investigation – Mai 2003 - Résumé du rapport.
- [22]. International Agency for Research on Cancer PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr> 202.
- [23]. Richard L.G., Forester J., Lukens J., Paraskevos F., Greer JP., Rodgers G., Vintrobe's Clinical Hematology, vol. 2, 10th Ed, 1998.

Références Bibliographiques

- [24]. Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon », rapport d'étude, avril 2001.
- [25]. C. BENNET Cours d'hématologie Faculté de médecine –Tours- 2003.
- [26]. Dr A. boudejelloulip biologique Faculté de Médecine – CHU tizi ouzou.
- [27]. Ogawa M: Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 81:2844-2853,
- [28]. Heyworth CM, Dexter TM, Kan O, et al.: The role of hemopoietic growth factors in self-renewal and differentiation of IL-3-dependent multipotential stem cells. *Growth Factors* 2:197-211, 1990.
- [29]. Silva M, Grillot D, Benito A, et al.: Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood* 88:1576-1582, 1996.
- [30]. Robb L, Drinkwater CC, Metcalf D, et al.: Hematopoietic and lung abnormalities in mice with a null mutation of the common beta subunit of the receptors for granulocyte macrophage colony-stimulating factor and interleukins 3 and 5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:9565-9569, 1995.
- [31]. Okuda T, van Deursen J, Hiebert SW, et al.: AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell* 84:321-330,
- [32]. Larsen C. Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives *Bull Cancer* vol. 94, n° 10, octobre 2007.
- [33]. Gueyffier F. Modèle physiopathologique de la leucémie aiguë lymphoblastique UMR 5558 : Evaluation et Modélisation des effets Thérapeutiques. Université Claude Bernard - Lyon1.
- [34]. Masterpod. Univ-rennes La Leucémogénèse IMMUNO-HEMATO FONDAMENTALE et PATHOLOGIQUE. Octobre 2008.
- [35]. Nowell, P.C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194, 23-8 (1976).
- [36]. Nasr R, Lallemand-Breitenbach V, Zhu J, Guillemain MC, de Thé H. Therapy-induced PML/RARA proteolysis and acute promyelocytic leukemia cure. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6321-6.
- [37]. Scaglioni PP, Pandolfi PP. The theory of APL revisited. *Curr Top Microbiol Immunol* 2007; 313: 85-100.
- [38]. Falini B, Sportoletti P, Martelli MP. Acute myeloid leukemia with mutated NPM1: diagnosis, prognosis and therapeutic perspectives. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 573-81.
- [39]. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia* 2009; 23: 1209-18.
- [40]. Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF. Leucémie aiguë. Société française d'hématologie MAJ : 22/03/2006.
- [41]. Liesner RJ, Goldstone AH. ABC of clinical haematology : the acute leukaemias. *Br Med J* 2001 ; 314 : 733-743.
- [42]. Poplack DG. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ til. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukaemia. *Hematology basic principles and practice*. New York : Churchill Livingstone 1999 : 776-784.
- [43]. F Bauduer. Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 13-018-
- [44]. J.-H. Dalle a, L. Mortier. Manifestations cutanées révélatrices d'une leucémie monoblastique *Archives de Pédiatrie* 9 (2002) 1046–1049.
- [45]. M.-D Brette, J.-P Monteil Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte *EMC - Oto-rhino-laryngologie*, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 56-72.
- [46]. A. Baruchel Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant *Archives de pédiatrie* 10 Suppl. 1 (2003) 102 - 113s.
- [47]. AUREORE TOUZART « Prise en charge diagnostique et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de l'adulte » Communication de D. Sainty, sessions SFBC d'onco-hématologie, lors des Journées internationales de biologie, Paris novembre 2009.

Références Bibliographiques

- [48]. Fatima-Zahra El Hentatia, Cristina Iobagiu, Claude Lamberta, Cytométrie et ses applications en immunologie clinique REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MARS 2009 - N°410.
- [49]. Laurence Baranger, Carole Barin, Christiane Charrin, Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de l'adulte et de l'enfant établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) GFCH / Pathologie Biologie 52 (2004) 251–253.
- [50]. H. Merle-Berol, M. Le garff-Traverni Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux EMC 2008 /13-000-L-10.
- [51]. Francine Mugnereta, Christiane Charrinb. Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës. Revue Française des Laboratoires. Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 31-40.
- [52]. Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, et al. Clinical relevance of mutations and gene expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007;109:431-48.
- [53]. Claude P. Biologie moléculaire et leucémies aiguës. Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N° 344.
- [54]. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009 Jul 30; 114(5):937–51.
- [55]. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010 Jan 21; 115(3):453–74.
- [56]. MAGDA ALEXIS, LOTFI BENBOUBKER, Référentiels OncoCentre : Oncohématologie – validation 2 octobre 2009.
- [57]. Bennett J.M, Catovsky D, Daniel MT, and al. Proposals for the Classification of Acute Leukemias: French-American-British (FAB) Cooperative Group, British Journal of Haematology, 33: 451, 1976.
- [58]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, and Al. Proposal for the Recognition of Minimally Differentiated Acute Myeloid Leukaemia (AML MO). Br J Haematol 1991; 78:325-9.
- [59]. Bene MC, Castoldi G, Knapp W. Proposals for the Immunological Classification of Acute Leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL), Leukemia 1995; 9:1783- 6.
- [60]. James W. Vardiman, Nancy Lee Harris and al. The World Health Organization (WHO) Classification of the Myeloid Neoplasms Blood, 1 October 2002, Volume 100, Number 7.
- [61]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization Classification Of Neoplastic Diseases Of The Hematopoietic And Lymphoid Tissues: Report Of The Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17:3835-49.
- [62]. Weinberg O, Seetharam M, Ren K and al. Clinical Characterization Of Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes As Defined By The 2008 WHO Classification System. Blood. 2009 Feb 26; 113(9):1906-8.
- [63]. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol 1976;33: 451-8.
- [64]. Berger R, Bernheim A, Daniel MT, et al (1985) Cytogenetic studies on acute myelomonocytic leukemia (M4) with eosinophilia. Leuk Res 9: 279-88
- [65]. Bene Mc, Lees O, Faure G & LE GEIL - Immunophénotypage Des Leucémies : Recommandations. Revue Française Des Laboratoires, 1996, 267, 47-52.
- [66]. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1999 Dec; 17(12):3835–49.

Références Bibliographiques

- [67]. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114: 937-51.
- [68]. Zhao XF, Gojo I, York T, Ning Y, Baer MR: Diagnosis of biphenotypic acute leukemia: a paradigmatic approach. *Int J Clin Exp Pathol*; 2009;3(1):75-86.
- [69]. Matutes E, Morilla R, Farahat N, Carbonell F, and al. Définition of Acute Biphenotypic Leukemia. *Haematologica*, 1997, 82(1), 64-66.
- [70]. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin*. 2006;56:106–130.
- [71]. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2002;32:50–58.
- [72]. Ries LAG HD, Krapcho M, Mariotto A, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER website, 2006.
- [73]. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:23
- [74]. Ben-David Y, Bernstein A. Friend virus-induced erythroleukemia and the multistage nature of cancer. *Cell*. 1991;66: 831–834.
- [75]. Kerr JR, Barah F, Cunniffe VS, et al. Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *J Clin Pathol*. 2003;56: 873–875.
- [76]. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res*. 1994; 137(2 Suppl):S68–97.
- [77]. Kossman SE, Weiss MA. Acute myelogenous leukemia after exposure to strontium-89 for the treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 2000;88:620–624.
- [78]. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, et al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. *J Clin Oncol*. 1986;4:325–345.
- [79]. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 1991;325:1682–1687.
- [80]. De Sanctis V, Mazzucconi MG, Spadea A, et al. Long-term evaluation of 164 patients with essential thrombocythaemia treated with pipobroman: occurrence of leukaemic evolution. *Br J Haematol*. 2003;123:517–521.
- [81]. Aquino VM. Acute myelogenous leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2002;32:50–58.
- [82]. International Agency for Research on Cancer PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr> 202.
- [83]. Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon », rapport d'étude, avril 2001.
- [85]. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction/consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the

Références Bibliographiques

- elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:872–81.
- [86]. Löwenberg B. Treatment of the elderly patient with acute myeloid leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9:147–59.
- [87]. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642–9.
- [88]. Leroy H, de Botton S, Gardel-Duflos N, Darre S, Leleu X, Roumier C, et al. Prognostic value of real-time quantitative PCR (RQ-PCR) in AML with t (8; 21). *Leukemia* 2005; 19:367–72.
- [89]. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009 Jan 1; 113(1):28–36...
- [90]. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with T (8; 21) (q22; q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J. Clin. Oncol.* 1999 Dec; 17(12):3767–75.
- [91]. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J. Clin. Oncol.* 2004 Mar 15; 22(6):1087–94.
- [92]. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21; 115(3):453–74.
- [93]. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005 Apr 15; 103(8):1652–8.
- [94]. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009 Jun 10; 301(22):2349–61.
- [95]. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, Gray RG, Hann IM, Harrison CJ, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Council's Adult and Childhood Leukaemia Working Parties. *Br. J. Haematol.* 1999 Oct; 107(1):69–
- [96]. Ferrara F, Palmieri S, Mele G. Prognostic factors and therapeutic options for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004 Aug; 89(8):998–1008.
- [97]. Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Verhoef GEG, Verdonck LF, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J. Clin. Oncol.* 2005 Mar 20; 23(9):1969–78.
- [98]. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute leukemia. *Blood*. 2006 May 1; 107(9):3481–5.
- [99]. Becker H, Marcucci G, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Margeson D, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin. Oncol.* 2010 Feb 1; 28(4):596–604.
- [100]. Estey E, de Lima M, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007 Feb 15; 109(4):1395–400.

Références Bibliographiques

- [101]. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 2006 Nov 15; 108(10):3280–8.
- [102]. Knipp S, Hildebrand B, Kündgen A, Giagounidis A, Kobbe G, Haas R, et al. Intensive chemotherapy is not recommended for patients aged >60 years who have myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia with high-risk karyotypes. *Cancer*. 2007 Jul 15; 110(2):345–52.
- [103]. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21(5):774-80.
- [104]. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2014; Jul 31 doi: 10.1038/leu.2014.229.
- [105]. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: results of the International ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111:1827-33.
- [106]. Hoelzer D, Huettmann A, Kaul F, et al. Immunochemotherapy with rituximab improves molecular CR rate and outcome in CD20+ B-lineage standard and high risk patients; Results of 263 CD20+ patients studied prospectively in GMALL study 07/2003. *Blood (ASH Annual meeting abstracts)* 2010; 116: abstract 170.
- [107]. de Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109:1408-13.
- [108]. Foa R, Vitale A, Guarini A, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112:119 (abstract 305).
- [109]. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term followup of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19:e150-5.
- [110]. Go 'kbuget N, Hartog MC, Dengler J, et al. First analysis of prognostic factors in elderly Ph/BCR-ABL negative ALL including comorbidity scores: different factors predict mortality and relapse [abstract]. *Onkologie* 2008; 31(Suppl4):14(V29).
- [111]. Go 'kbuget N, Kneba M, Raff T, et al. German multicenter study group for adult acute lymphoblastic leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120(9):1868-76.
- [112]. Go 'kbuget N. Treatment recommendation of the European working group for adult ALL, first ed. Unimed Science 2011, Bremen.
- [113]. Rousselot P, Coude MM, Huguet F, et al. Dasatinib (Sprycel!) and low intensity chemotherapy for first-line treatment in patients with de novo Philadelphia positive ALL aged 55 and over: final results of the EWALL-Ph-01 study [abstract]. *Blood* 2012; 120: abstract 666.



Annexes



1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Date d'hospitalisation :

Noms : Prénom: Age:..... Sexe : Origine:

Environnement

En milieu rural En milieu urbain

Statut Matrimonial

Marié Enfants Nombre :

Profession :

Habitude toxique Oui Non laquelle :

2. DIAGNOSTIC

Circonstances de découverte

Signes Cliniques
..... Oui Non
..... Oui Non

Fortuite Oui Non

Hyperleucocytose GB :

Hb :

PLQ :

Antécédents personnels

1. Pathologie malignes

-Tumeur solide Oui Non signe de la tumeur

date du diagnostic de la tumeur solide ../.../.../

-Tumeur liquide Oui Non type :

Date de diagnostic de la tumeur liquide

2. Antécédents cliniques

le diagnostic biologique des leucémies aigues Ilair

1. Nature du prélèvement :

Sang Oui Non

Moelle Oui Non

2. Résultats du prélèvements

▪ Hémogramme au diagnostique :

GB = G/l GR= T/l Hb=..... g /dl VGM=..... Fl

CCMH=..... g /dl TCMH=.....pg PLQ=..... G /l

▪ Frottis sanguin

GR :

GB : PNN : PE : PB : Lym : Mono :

Autres cellules :

Description des blastes

Plaquettes :

▪ Frottis médullaire

Richesse en mégacaryocytes

Blaste.....

l'évaluation thérapeutique

1. Traitement spécifique

Date début de trt :

Type de protocole

Complications :

CIVD Oui Non

Syndrome de lyse tumoral Oui Non

Infection Oui Non si oui type d'infection.....

Hémorragies Oui Non

*Décès en induction Non Oui Date : I ___ I ___ I ___ I

Causes :

1.1. Consolidation : Oui Non

1.2. Intensification : Oui Non

1.3. Rechute : Oui Non Date de la rechute : I ___ I ___ I ___ I

1.4. Type de rechute

Médullaire Neuroméningé Autres localisations

1.5. Greffe de moelle osseuse (GMO) : Oui Non Date : I ___ I ___ I ___ I

2. Statut à la date des dernières nouvelles

*Rechute : Oui Non

* Perdu de vue Oui Non

*Décédé : Oui Non Date du décès : I ___ I ___ I ___ I

Causes du décès :

Résumé :

La leucémie aiguë (LA) se caractérise par une infiltration blastique $\geq 20\%$. La majorité des LA n'ont pas d'étiologie clairement identifiée. Elles sont communément appelées « *de novo* ». Les LA peuvent cependant compliquer l'évolution des syndromes myélodysplasiques (SMD) et des syndromes myéloprolifératifs (SMP); elles sont dites secondaires (LAS). L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients atteints de LAS par l'étude de la survie globale. Il s'agit d'une étude descriptive et rétrospective des patients atteints de LAS pris en charge au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou sur une période allant de mars 2006 jusqu'à décembre 2017 (11 ans). Nous avons colligé 20 patients, l'âge moyen est de 43,35 \pm 17,44 ans, la majorité des patients sont de sexe masculin soit 75% avec un sex-ratio de 3. L'accusation des LMC 80%, suivi des SMD 10% sont les pathologies hématologiques rencontrées, la chimiothérapie est aussi l'étiologie primitive 10%. Le délai moyen de survie globale des 20 patients est de 101, 33 \pm 29,58 jours pour un recul de 8 mois. Le délai moyen de survie est de 154,7 \pm 44,76 jours pour les patients qui ont reçu une bithérapie : 3 jours de Rubidomycine et de 7 jours d'Aracytine, alors qu'il est de 20 \pm 12,3 jours pour les patients qui n'ont pas reçu une chimiothérapie. La différence de survie entre ces deux groupes est statistiquement significative ($p=0.001$) avec le test log Rank. Ainsi, la survie des patients sous chimiothérapie (bithérapie) est meilleure que ceux sans chimiothérapie. 10% des patients étaient en rémission complète ce qui explique le mauvais pronostic de la pathologie. En conclusion il est indispensable d'effectuer un suivi plus pertinent concernant les sujets à risque de déclencher une LAS et les patients développant une chimiorésistance.

Mots clés : *Leucémies aiguës secondaires, Etiologies primitives, Survie globale,*

Abstract :

Acute leukemia (LA) is characterized by blast infiltration $\geq 20\%$. The majority of LAs have no clearly identified etiology. They are commonly called *de novo*. LA can, however, complicate the progression of myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative disorders (MPD); they are called secondary (LAS). The objective of our study is to evaluate the efficacy of chemotherapy in patients with LAs by studying overall survival. This is a descriptive and retrospective study of patients with LAs managed in the hematology department of Tizi-Ouzou University Hospital over a period from March 2006 to December 2017 (11 years). We have collected 20 patients, the average age is 43.35 \pm 17.44 years, the majority of patients are male or 75% with a sex ratio of 3. The accusation of CML 80%, followed by SMD 10% are the hematological pathologies encountered, chemotherapy is also the primary etiology 10%. The average overall survival time of the 20 patients is 101, 33 \pm 29.58 days for a retreat of 8 months. The mean survival time is 154.7 \pm 44.76 days for patients who received dual therapy: 3 days of Rubidomycin and 7 days of Aracytine, while it is 20 \pm 12.3 days for patients who do not have not received chemotherapy. The difference in survival between these two groups is statistically significant ($p = 0.001$) with the Log Rank test. Thus, the survival of chemotherapy patients (dual therapy) is better than those without chemotherapy. 10% of the patients were in complete remission which explains the poor prognosis of the pathology. In conclusion it is essential to carry out a more relevant follow-up concerning the subjects at risk of triggering LAs and the patients developing a chemoresistance.

Key words: *Secondary acute leukemias, Primary etiologies, Global survival,*