

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université MOULOUD MAMMERI
FACULTE DE MEDECINE
TIZI OUZOU



جامعة مولود معمري
كلية الطب
تيزي وزو

ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵓⵔⴰⵢⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

Présenté et soutenu publiquement

Le 26 Juillet 2017

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

Thème :

**Etude descriptive des infections bactériennes et
fongiques au cours des leucémies aigues**

Réalisé par :

KETTOU ASMA

KHALFAOUI SAMIA

Promotrice: Dr. KESSAL.F

Co-promotrice: Dr. AGOURNAZ.S

Membres du jury :

Dr. MAMOU Marzouk	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	président de jury
Dr. HADJ ARAB Djamilia	AHU	CHU de Tizi-Ouzou	Examinatrice
Dr. RAHLI. Sofia	AHU	CHU de Tizi-Ouzou	Examinatrice
Dr. KESSAL. Fatma	MAHU	Faculté de Médecine UMMTO	Promotrice
Dr .AGOURNAZ. Sonia	AHU	CHU de Tizi-ouzou	Co-promotrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2016/2017



Remerciements

A notre Promotrice Dr. F.KESSAL Maitre assistante en hémobiochimie et transfusion à l'UMMTO et au CHU Tizi-Ouzou :

Toute notre gratitude pour votre appui, enthousiasme et vos précieux conseils. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre grande considération.

A notre Co-promotrice Dr. S.AGOURNAZ

Votre collaboration nous a été d'une grande utilité. On a tant apprécié votre sympathie et rigueur le long de ce travail. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous.

Au Dr. MAMOU Président du jury

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de mémoire malgré vos multiples sollicitations. Veuillez accepter le témoignage de notre gratitude et de notre plus profond respect.

Au Dr. HADJ ARAB Examinatrice

Nos vifs remerciements, pour avoir accepté d'examiner ce travail vos multiples occupations

Au Dr RAHLI Examinatrice

Nous vous remercions de ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Au professeur AIT ALI à L'UMMTO et Chef de Service d'hématologie au CHU Tizi Ouzou

De nous avoir autorisées à consulter les dossiers des patients au sein de votre service.





Je dédie ce modeste travail

*D'abord à ma tendre mère
que dieux lui procure une longue et belle vie
A mon très cher mari Sofiane*

*Sans oublier ma fille Malaak
A ma sœur Nadia et son fiancé Makhlouf,*

A mes deux frères Yacine et Slimane

*A toutes mes amies
A toute personne qui m'a soutenue de près ou
De loin pour réaliser ce mémoire.*

SAMIA

Je dédie ce travail

A ma mère

Et a mon père

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières
tout au long de mes études*

Puisse dieux tout puissant vous garder et vous procurer santé et bonheur

A ma sœur Lamia

Pour son encouragement permanent, et son soutien moral

A sa petite fille Layan

A mes chers frères

Djallal Eddine et Mohamed Nadjib

Pour leur appui et leur encouragement,

A toute ma famille et spécialement ma très chère tante Hadjira

Pour son soutien tout au long de mon parcours

A toutes mes amies notamment

Asmaa, Fadila , Sabrina

*A toute personne ayant œuvré de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire
par une quelconque forme de contribution.*

Asma



Spéciale dédicace

Et pensée

Pour toutes les personnes qui

Se battent

Au quotidien avec force

Et courage pour retrouver

La santé

Liste des abréviations

<i>A.fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
ABL1	Abelson 1
Ac M	Anticorps Monoclonaux
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adénopathie
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATRA	Acide Tout-Transrétinoïque
AUL	LA Indifférenciée
BCR	Breakpoint Cluster Region
BGN	Bacille Gram Negative
BGP	Bacille Gram Positive
CBF α	Core Binding Factor alpha
CBF β	Core Binding Factor beta
CD	Cluster de Différenciation
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha
CFU-B	Colony Forming Unit-Basophiles
CFU-Eo	Colony Forming Unit-Eosinophiles
CFU-G	Colony Forming Unit- Granulocytes
CFU-GEMM	Colony Forming Unit-Granulocytes-Erythroblastes-Mégacaryocytes-Monocytes
CFU-M	Colony Forming Unit-Macrophages
CFU-Mk	Colony Forming Unit-Mégacaryocytes
CGP	Cocci Gram Positive
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminé
CMF	Cytométrie en flux
CMV	Cytomégalovirus
CRP	Protéine C réactive
CSH	Cellule Souche Hématopoétique
E.coli	Escherichia coli
EBV	Epstein Barr Virus
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
EGIL	European Group for the Immunological Characterization of Leukemias
EPO	Erythropoétine
F	Femme
FAB	Franco-Américano Britannique
FCH	Facteur de croissance hématopoïétique
FLT3	FMS-Like Tyrosine Kinase 3
FNS	Formule Numération Sanguine
FS	Frottis sanguin
FT	Facteurs de transcription
FU-GM	Colony Forming Unit- Granulo-Macrophagique
g /dl	Gramme par Décilitre
G/L	Giga par Litre
GB	Globule Blanc
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor

Liste des abréviations

GN	Gram Négatif
GP	Gram Positif
H	Homme
Hb	Hémoglobine
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen -DR
HPMG	Hépatomégalie
HTLV-1	virus T-lymphotropique humain 1
ICT	Irradiation Corporelle Totale
Ig	Immunoglobuline
IL- 3	Interleukine 3
IL-5	Interleukine 5
Inv	Inversion
LA	Leucémie Aigue
LAB	Leucémie Aigue Biphénotypique
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloïde
LAP	Leucémie Aigue Promyolocyttaire
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
mg/ml	Milligramme par Millilitre
MGG	May Grunwald Giemsa
MIP 1	Macrophage-Inflammatory Protein 1
mm³	Millimètre
MO	Moelle Osseuse
MPO	Myéloperoxydase
NaF	Fluorure de sodium
NASDA	Naphtol ASD Acétate
NK	Naturel Killer
NS	Noire Soudan
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONS	Office Nationale des Statistique
ORL	Oto-rhino-laryngologique
PA	Prélèvement Anal
PDF	Produits de Dégradation de Fibrine
PG	Prélèvement de Gorge
Phi	Philadelphique
PML	Promyelocytic Leukemia
PN	Polynucléaire
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PV	Prélèvement Vaginale
RARA	Récepteur Alpha de l'Acide Rétinoïque
RC	Rémission Complète
S	Surface
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SPMG	Splénomégalie
t	Translocation
TCR	T Cell Receptor
TDM	Tomodensitométrie

Liste des abréviations

TdT	Terminal Desoxyribonucleotidyl Transferase
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumour Necrosis Factor
TPO	Thrombopoétine
VEGF	Vascular Endothelium Growth Factor

Listes des figures

Figure 1 : Exemple d'un schéma de l'hématopoïèse

Figure 2 : Classification OMS 2008 : Néoplasies à précurseurs lymphoïdes .

Figure 3 : Représentation graphique de la distribution des cas de LA par année du diagnostic.

Figure 4 : Représentation graphique de la répartition des patients de la population d'étude selon les tranches d'âge.

Figure 5 : Représentation graphique de la répartition des patients de la population d'étude selon le sexe

Figure 6 : Représentation graphique des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.

Figure 7 : Représentation graphique de la Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA .

Figure 8 : Représentation graphique de la Distribution de la population d'étude en fonction du taux d'HB

Figure 9 : Représentation graphique de la Distribution de la population d'étude en fonction du taux de GB

Figure 10 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon le taux de plaquettes au diagnostic

Figure 11 : Représentation graphique de la classification FAB des cas de LA colligés.

Figure 12 : Classification EGIL des LA colligées au sein de notre population d'étude

Figure 13 : Représentation de la répartition des types de LAL selon EGIL

Figure 14 : Représentation graphique de la répartition des sous classes des cas de LAM selon « EGIL »

Figure 15 : Représentation graphique de la répartition des sous groupes de LAL B et T selon les critères « EGIL ».

Figure 16 : Représentation graphique de la fréquence des infections dans la population de notre série d'étude .

Figure 17 : Représentation graphique des données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique

Figure 18 : Représentation graphique de la distribution de la fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et/ ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée.

Listes des figures

Figure 19 : Représentation graphique de la distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique

Figure 20 : Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés

Figure 21 : Représentation graphique de la distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique

Figure 22 : Représentation graphique des infections à Gram positives et à Gram négatives

Figure 23 : Représentation graphique de la distribution des infections à *Klebsiella*

Figure 24 : Représentation graphique de la distribution des infections à *Streptocoque*

Figure 25 : Représentation graphique de la distribution des infections à *staphylocoque*.

Figure 26 : Représentation graphique des infections à *Entérocoque*.

Figure 27 : Représentation graphique de la répartition des infections à *Candida*

Figure 28 : Représentation graphique de la distribution des différents types de bactéries isolés sur hémoculture positive

Figure 29 : Représentation graphique de la distribution des infections fongiques isolées sur hémoculture

Figure 30 : Représentation graphique de la fréquence des infections selon les protocoles de chimiothérapie

Figure 31 : Représentation graphique de la distribution des infections au cours des différents phases du traitement antimitotique

Figure 32 : Représentation graphique de la distribution des infections selon leur localisation et la phase du traitement antimitotique.

Figure 33 : Représentation graphique du statut des patients de la population d'étude à la date des dernières nouvelles.

Tableau I : Distribution des cas de LA de la population d'étude par année du diagnostic

Tableau II : Distribution des patients de la population d'étude selon les tranches d'âge

Tableau III : Représentation des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.

Tableau IV : Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA

Tableau V : Distribution de la population d'étude en fonction du taux d'HB .

Tableau VI : Distribution de la population d'étude en fonction du taux des GB.

Tableau VII : Distribution de la population d'étude en fonction du taux de plaquettes

Tableau VIII : Classification FAB des cas de LA colligés au cours de notre étude

Tableau IX : Classification EGIL des LA colligées au sein de notre population d'étude

Tableau X : Typage des LAL selon les critères EGIL

Tableau XI : Sous-classification des cas de LAM selon les critères « EGIL »

Tableau XII : Sous-classification des LAL B et T selon les critères EGIL.

Tableau XIII : Fréquence des infections dans la population de notre série d'étude

Tableau XIV : Données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique

Tableau XV : Fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et/ ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée

Tableau XVI : Distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique

Tableau XVII : Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés

Tableau XVIII : Distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique

Tableau XIX : Répartition des infections à Gram positives et à Gram négatives

Tableau XX : Distribution des infections à *Klebsiella*

Tableau XXI: Répartition des infections à *Enterobacter*

Tableau XXII : Distribution des infections à *Proteus*⁶⁸

Tableau XXIII : Distribution des infections à *Citrobacter*⁶⁸

Tableau XXIV : Distribution des infections à *Streptocoque*

Tableau XXV: Distribution des infections à *Staphylocoque*

Tableau XXVI : Distribution des infections à *Enterocoque*

Tableau XXVII : Distribution des infections fongiques à *Candida*

Listes des tableaux

Tableau XXVIII : Distribution des germes isolés par hémoculture positive

Tableau XXIV : Fréquence des infections selon les protocoles de la chimiothérapie

Tableau XXX : Distribution des infections au cours des différentes phases du traitement
antimitotique

Tableau XXXI: Distribution des infections selon leur site et la phase du traitement

Tableau XXXII : Le statut des patients de la population générale

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale et objectifs du travail1

Partie 1: Revue de la littérature

Chapitre I: Généralités sur les Leucémies aiguës

1	Historique	3
2	Epidémiologie des leucémies aigues chez l'adulte	4
2.1	Epidémiologie descriptive	4
2.1.1	Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	4
2.1.2	Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	5
2.2	Epidémiologie analytique	5
2.2.1.1	Facteurs acquis.....	6
2.2.2	Agents leucémogènes	6
2.2.3	Facteurs de risque professionnel	6
3	Physiopathologie.....	6
3.1	Rappel sur l'hématopoïèse.....	6
3.1.1	Définition	6
3.1.2	Hématopoïèse primitive et hématopoïèse définitive	6
3.1.3	Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse.....	7
3.2	Régulation de l'hématopoïèse :.....	8
3.2.1	Les facteurs de croissance hématopoïétiques (F.C.H)	8
3.2.2	Les facteurs de transcription (FT) :	9
3.3	Le processus de leucémogénèse.....	9
3.4	Les anomalies cytogénétiques.....	10

Chapitre II : Diagnostic des leucémies aiguës

1	Aspect clinique	113
1.1	Signe d'insuffisance médullaire.....	113
1.2	Signes en rapport avec le syndrome tumoral	114
1.3	Complications	13
2	Diagnostic biologique d'une LA	14
2.1	Examens biologiques à visé diagnostique.....	14
2.1.1	Formule Numération Sanguine (FNS)	14

Table des matières

2.1.2	L'examen du Frottis de Sang (FS)	15
2.1.3	Le myélogramme.....	16
2.1.4	Biopsie ostéomédullaire	16
2.2	Les examens complémentaires permettant de typer et de classer la LA :	17
2.2.1	Etude cytochimique et cytoenzymatique :	17
2.2.2	Immunophénotypage	18
2.3	Examens biologiques à visée pronostique	18
2.3.1	Cytogénétique.....	18
2.3.2	Biologie Moléculaire des LA:	19
2.4	Bilan d'extension	19
2.4.1	Etude du liquide céphalorachidien (LCR).....	19
2.4.2	Radiographie thoracique	19
2.4.3	Echographie abdominale	19
2.5	Bilan de retentissement	20
2.5.1	Bilan d'hémostase	20
2.5.2	Bilan biochimique	20
2.5.3	Bilan microbiologique.....	20
3	Diagnostic différentiel	20

Chapitre III : classification des leucémies aigues

1	Leucémies aigues myéloblastiques.....	23
1.1	Classification cytologique (FAB)	23
1.2	Classification d'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL)	25
1.3	Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008	26
2	Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (L.A.L).....	26
2.1	La classification morphologique.....	26
2.2	La classification des LAL selon « EGIL».....	27
2.3	La classification OMS des LAL :	27
3	Leucémies Aiguës de lignée ambiguë	28

chapitre IV :Généralités sur le traitement des leucémies aigues

1	Prise en charge initiale.....	30
2	Chimiothérapie	30
2.1	Description des phases de la chimiothérapie	30

Table des matières

2.1.1	Le traitement d'induction	30
2.1.2	Le traitement de consolidation	31
2.1.3	Le traitement d'entretien.....	31
2.2	Les stratégies thérapeutiques	31
2.2.1	Stratégie thérapeutique en cas de LAM	31
2.2.2	Stratégie thérapeutique en cas de LAL	30
3	Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)	31
4	Perspectives thérapeutiques des LA (la thérapie ciblée)	31

Chapitre V : les infections au cours de la leucémies aigue

1	Définitions	33
2	Les facteurs de risque	33
2.1	La chimiothérapie anticancéreuse.....	33
2.2	Greffe de cellules-souches hématopoïétiques.....	33
2.3	Immunosuppression associée induite.....	33
3	Spécificités de l'infection selon le type d'atteinte microbiologique.....	33
3.1	Infections bactériennes.....	33
3.2	Infections fongiques.....	34
4	Généralités sur le traitement anti-infectieux en oncohématologie	35
4.1	Traitement antibactérien	35
4.2	Traitement antifongique.....	36
5	Prévention et traitement adapté des infections bactériennes, par l'environnement protégé et les mesures de décontamination.....	36
5.1	Soins locaux.....	36
5.2	Vaccination	37
5.3	Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)	37

Partie 2 : Etude pratique

Chapitre I : Patients, matériels et méthodes

1	Rappel des objectifs	38
2	Patients et type d'étude :	38
3	Période de l'étude:	39
4	Critères d'inclusion :	39
5	Lieu de l'étude :	39
6	Méthodologie de travail :	39

Table des matières

7	Analyse statistique :	40
8	Considérations éthiques	40

Chapitre II : Résultats et commentaires

1	Aspects épidémiologiques de la population d'étude.....	41
1.1	La distribution des cas de LA de la population d'étude par année du diagnostic.	41
1.2	La distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge	42
1.3	La distribution des patients de la population d'étude selon le sexe	43
1.4	Répartition des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.....	44
1.5	Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA	45
2	Analyse des données biologiques au diagnostic de la LA	46
2.1	Le taux d'hémoglobine au diagnostic de la LA	46
2.2	Taux de globules blancs (GB) au diagnostic de la LA	47
2.3	Taux de plaquettes au diagnostic de la LA	48
2.4	Classification cytomorphologique « FAB » des cas de LA	49
2.5	Classification immunophénotypique des LA colligés dans notre étude selon « EGIL »	50
2.6	Le sous typage des cas de LAL selon les critères « EGIL ».....	51
2.7	Sous-classification des cas de LAM selon les critères « EGIL »	52
2.8	Sous-classification des cas de LAL B et T selon les critères « EGIL ».....	53
3	Etude descriptive des cas d'infections bactériennes et /ou fongiques chez les patients atteints de LA au cours de leur suivi thérapeutique	54
3.1	Fréquence des infections dans la population de notre série d'étude au cours de leur suivi thérapeutique.....	54
3.2	Analyse des données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique.....	55
3.2.1	Fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et /ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée au cours de leur suivi thérapeutique	56
3.2.2	Distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique.....	57
3.3	Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés :	58
3.4	Distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique :	59

Table des matières

3.5	Distribution des infections bactériennes à Gram positives et à Gram négatives :	61
4	Distribution des cas de Bactériémie et de Fongémie avec hémoculture positive.	68
5	Fréquence des infections selon les protocoles de la chimiothérapie	70
6	Répartition des infections selon les phases du traitement de la chimiothérapie.....	71
7	Distribution des infections selon leur localisation et la phase du traitement :.....	72
8	Etude du statut de la population d'étude à la date des dernières nouvelle	73

Chapitre III : Discussion

1	Biais et limites de l'étude	74
2	Comparaison des principaux résultats	74
2.1	Analyse des aspects épidémiologiques	74
2.2	L'Analyse des données biologiques au diagnostic de LA	75
2.3	les infections au cours de LA.....	77

Conclusion et recommandations	82
--	----

Bibliographie

Annexes

Résumé

Introduction

Introduction et problématique

La leucémie aigue (LA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste ». Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, le sang, et éventuellement dans d'autres organes.

Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie, la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques [1]

Les infections bactériennes et fongiques sont à l'origine de complications pouvant engager le pronostic vital des patients dans les services d'hémo-oncologie soit directement soit par le biais des modifications du traitement chimiothérapique qu'elles imposent. [2], [3].

Différents facteurs de risque pour le développement d'une infection invasive ont été identifiés tels que la maladie maligne sous-jacente dont les leucémies aiguës, une neutropénie prolongée, l'intensité du traitement administré (notamment la chimiothérapie à haute dose), l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la corticothérapie, la présence d'un cathéter veineux central, une antibiothérapie préalable [4], [5].

Parmi les hémopathies malignes, la LA constituent un groupe particulièrement à risque du fait de l'intensité des traitements cytotoxiques administrés qui induisent des épisodes répétés de neutropénie profonde et prolongée [6].

Jusqu'à peu de temps, il n'y avait pas de recommandations spécifiques concernant la prise en charge des infections bactériennes et fongiques chez les patients traités pour LA mais des recommandations ECIL 4 (4th European conférence on infection in leukemia) sont parues récemment et peuvent être une aide pour une prise en charge homogène et basée sur des preuves [7]. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) font partie du groupe à haut risque (avec un risque de survenue de plus de 10 %) au même titre que les rechutes de leucémie aiguë et les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour lesquelles une indication de prophylaxie primaire est à considérer.

Ainsi, le but de cette étude est de décrire les particularités (épidémiologie, facteurs de risque, présentation clinique, diagnostic, prise en charge thérapeutique et évolution) des infections bactériennes et fongiques chez des patients adultes traités pour LAM et leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) par chimiothérapie conventionnelle.

Nous avons également réalisé une étude comparative avec le reste de la population de la série d'étude qui n'a pas développée d'infections bactériennes et/ou fongiques pour rechercher des facteurs de risque spécifiques dans cette population et évaluer l'impact de telles infection sur la survie globale.

A cet effet, nous avons répertorié les patients diagnostiqués au laboratoire d'hémobiochimie de juillet 2012 au 31 décembre 2015 ayant été hospitalisés et suivis au service d'hématologie du Centre Hospitalo-universitaire « CHU » de Tizi-Ouzou.

Pour répondre à notre problématique nous avons défini les objectifs suivants :

Objectif principal

- ✚ Etude descriptive des infections bactériennes et fongiques chez les patients atteints de LA diagnostiqués au laboratoire d'hémobiochimie du CHU de Tizi-Ouzou, durant la période allant de juillet 2012 au 31 décembre 2015, et pris en charge au service d'Hématologie adulte de notre CHU.

Objectifs secondaires

- ✚ Décrire le profil épidémiologique, clinique et biologique de la population d'étude pris en charge et suivis au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou de juillet 2012 au 31 décembre 2015.
- ✚ Déterminer les différents types de leucémies aiguës diagnostiquées chez la population d'étude.
- ✚ Décrire les différents types d'infections diagnostiquées ainsi que leurs localisations dans la population d'étude.
- ✚ Décrire la fréquence et le type des infections dans la population d'étude selon la phase du traitement antimitotique.
- ✚ Etude de la survie globale des patients avec infection prouvée et le lien avec les protocoles de la chimiothérapie.
- ✚ Comparer les résultats de notre étude avec ceux de la littérature.

Revue de la littérature

Chapitre I :
Généralités sur les leucémies aiguës

1 Historique

- **1827** : Le médecin Français Alfred Velpeau a décrit un fleuriste de 63 ans qui a développé une maladie caractérisée par fièvre, faiblesse, hépatomégalie (HPMG) et splénomégalie (SPMG) (probablement une transformation aigue d'un processus myéloprolifératif chronique) [8].
- **1845** : BENNET a publié deux cas associant Adénopathies (ADP), SPMG avec présence du pus dans le sang et proposa le nom « leucocytémie » pour designer la maladie.
- **1856** : Le terme « leucémie » a été proposé par le pathologiste Rudolf Virchow. En Tant que pionnier dans l'utilisation du photo microscope en pathologie, il était le premier à décrire l'excès anormal de globules blancs chez les patients présentant le syndrome clinique décrit par Velpeau et Bennett. [9] .
- **1879** : Moster a décrit pour la première fois la technique de l'examen médullaire en vue de diagnostiquer la leucémie.
- **1889** : Wilhelm Ebstein a différencié la leucémie aigue de la leucémie chronique.
- **1898** : Otto Naegeli a différencié les myéloblastes des lymphocytes.
- **1976** : Un groupe constitué de chercheurs Franco-Américano-Britannique propose la classification « FAB » qui a permis de dissocier les leucémies myéloïdes des leucémies lymphoblastiques [10].
- **1995** : L'Européen group for the immunological characterization of leukemias (**EGIL**) propose **la classification immunophénotypique**, c'est une classification qui a permis de standardiser les critères de définitions d'une leucémie myéloïde, lymphoïdes et biphénotypique [11].
- **2001** : l'Organisation Mondiale de la Santé (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** [12].

2 Epidémiologie des leucémies aigue chez l'adulte

2.1 Epidémiologie descriptive

Les LA représentent 1 % de l'ensemble des cancers. Elles sont le 18^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 17^{ème} chez la femme.

Les LA représentent entre 10 à 15 % des hémopathies malignes, ce sont des cancers rares selon la définition donnée par le groupe européen *RARECARE* avec un taux d'incidence annuel standardisé à la population mondiale inférieur à 6 cas pour 100 000 habitants [13].

En dehors des formes avec anomalies cytogénétiques récurrentes dont la leucémie aigue à promyélocytes « LAP », qui ont relativement un bon pronostic, les LAM gardent un très mauvais pronostic pour lequel aucune amélioration n'est encore notable. Quant aux LAL des progrès sont à noter bien que le pronostic reste sombre.

En Algérie, la LA occupe la première place parmi les hémopathies maligne avec une incidence de 1,28 /100000 habitants en 2010 [14].

2.1.1 Les leucémies aigues lymphoblastiques (LAL)

Les LAL ont une incidence proche de 1,5/100 000 habitants /an.

La survie est de 35 à 40 % chez l'adulte. On note une amélioration régulière de cette survie partout dans les pays occidentaux où les LAL B sont plus fréquentes et de meilleur pronostic que les LAL T. Le taux d'incidence mondial annuel est de 1,9/100 000 habitants chez l'homme et de 1,2/100 000 habitants chez la femme. Le taux d'incidence annuel en France est de 3 cas pour 100 000 habitants.

Le taux d'incidence calculé en fonction des données de l'office national des statistiques (ONS) en Algérie est de 0,53 pour 100 000habitant/an.

L'incidence moyenne des LAL de l'adulte en Algérie est en moyen 0.4 pour 100 000habitant/an, plus faible que celle retrouvée en France qui est de 1.5 pour 100000 habitant/an. [14]

L'âge médian d'apparition de la LAL est de 17 ans chez l'homme et de 22 ans chez la femme [15].

La survie dans ces pathologies est extrêmement variable selon l'âge : elle est de 67 % chez les adolescents et jeunes adultes (15-24 ans) alors qu'elle est de 30 % entre 45 et 55 ans et tombe à 16 % au-delà de 75 ans [16].

La survie est aussi dépendante du type de LAL, ainsi une étude Américaine montre que la survie à 5 ans des LAL B est meilleure que celle des LAL T, quel que soit l'âge [17].

2.1.2 Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)

Représente 80 % des LA de l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation.

Selon les données du réseau *FRANCIM*, les LAM tous types confondus, ont un taux d'incidence brute de 4,7/100 000 habitants/an et un taux standardisé à la population mondiale de 2,8/100 000 habitants /an chez l'homme et de 2,5/100 000 habitants /an chez la femme.

Les LAM sont plutôt des pathologies du sujet âgé avec un âge moyen de 63 ans et une très nette augmentation de l'incidence à partir de 60 ans, tant chez l'homme que chez la femme. Ce phénomène est lié à l'accroissement de l'instabilité génétique avec l'âge [18].

À l'âge de 65-70 ans, le taux masculin augmente plus rapidement que celui des femmes et on arrive à un taux de plus de 30 hommes sur 100 000 et de 19 femmes sur 100 000 chez les personnes âgées de 85 ans et plus.

Les LAM avec anomalies cytogénétiques ont un taux d'incidence de 0,4/100 000 habitants/an dont 60 % sont des LAM avec t (15 ; 17). Parmi les autres types de LAM, les LAM avec maturation sont les plus fréquentes avec un taux d'incidence de 0,4/100 000 habitants /an [19].

2.2 Epidémiologie analytique

D'une manière générale, les leucémies sont surtout fréquentes dans les pays développés [20]

Ceci peut classiquement évoquer des liens avec l'industrialisation et les facteurs alimentaires.

Dans la majorité des cas, les LA n'ont pas de cause ou de facteur déclenchant connus. Néanmoins à l'heure actuelle on connaît un certain nombre de circonstances qui augmente la fréquence d'apparition d'une LA.

2.2.1 Facteurs acquis

- ✓ Syndromes myéloprolifératifs ; [21], [22]
- ✓ Syndromes myélodysplasiques ;
- ✓ Hémoglobinurie paroxystique nocturne ;
- ✓ Autres néoplasies et virus : lymphome, myélome, carcinomes, l'Epstein Barr virus (E.B.V), Virus HTLV1 (Human T Leukemia Virus) [23].

2.2.2 Agents leucémogènes [24], [25], [26]

- ✓ Toxiques : le benzène ;
- ✓ Alkylants et inhibiteurs du topo isomérase II ;
- ✓ Agents physiques.

2.2.3 Facteurs de risque professionnel [24]

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 et cette association augmente en fonction du nombre d'années d'exposition.

Dans l'industrie du caoutchouc un grand nombre d'études montre une association positive entre les cancers, dont les LA et l'emploi dans cette branche industrielle. Une étude rétrospective réalisée sur 25 ans a mis plus spécifiquement en cause deux produits, le styrène et le butadiène.

3 Physiopathologie**3.1 Rappel sur l'hématopoïèse****3.1.1 Définition**

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes permettant un remplacement continu et contrôlé des cellules sanguines à partir des CSH.

L'hématopoïèse comprend deux branches : la lymphopoïèse qui intéresse les cellules dites lymphoïdes ou lymphocytes et la myélopoïèse qui aboutit à la production des cellules myéloïdes, c'est à dire les globules rouges, les polynucléaires, les monocytes et les plaquettes [27].

3.1.2 Hématopoïèse primitive et hématopoïèse définitive

Avant la naissance, l'hématopoïèse se situe dans le sac vitellin, puis dans le foie et la rate avant de gagner progressivement la moelle osseuse [28].

Après la naissance, l'hématopoïèse s'effectue essentiellement dans la moelle osseuse. Jusqu'à l'âge de 5 ans, tous les os ont une activité hématopoïétique. Par la suite l'hématopoïèse se limite aux os plats : sternum, côtes, vertèbres, bassin et crâne [29].

3.1.3 Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse

✓ Les cellules souches hématopoïétiques totipotentes :

Elles sont très rares dans la moelle osseuse (0.01 à 0.05% des cellules médullaires), elles ne sont pas identifiables morphologiquement. Au niveau membranaire, elles sont caractérisées par la présence de marqueurs immunologiques CD34+, CD33-, CD38-, HLA DR-, Thyl+ et par l'absence de marqueurs de lignées spécifiques.

✓ Les progéniteurs :

Ils proviennent de la différenciation irréversible des CSH.

Ce seront successivement : des progéniteurs multi lignées CFU-GEMM (Colonyforming Unit- Granulocytes- Erythroblastes- Mégacaryocytes- Monocytes) pouvant donner naissance aux diverses cellules myéloïdes ; puis des progéniteurs restreints ou différenciés, pouvant donner naissance à deux lignées comme CFU-GM (pour Granulo-Macrophagique) ou restreints à une seule lignée comme CFU-G (pour Granuleuse), CFU-M (pour Macrophagique), CFU-Mk (pour Mégacaryocytaire), CFU-Eo (pour Eosinophile) et CFU-B (pour Basophile).

Les progéniteurs perdent la capacité d'auto-renouvellement au fur et à mesure de l'avancement dans la différenciation.

Ils ne sont pas identifiables morphologiquement, mais acquièrent des marqueurs membranaires immunologiques : CD34+, CD33+, CD38+, et HLA DR+, qui permettront de les reconnaître grâce à des anticorps monoclonaux (Ac M).

✓ Les précurseurs :

Ce sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Il s'agit des myéloblastes qui formeront les polynucléaires, des proérythroblastes desquels découlent les hématies, des mégacaryoblastes donnant les plaquettes, des lymphoblastes qui formeront les lymphocytes et des monoblastes qui formeront les monocytes.

Les précurseurs hématopoïétiques ont perdu toute activité d'auto-renouvellement et leur seul but est la multiplication pour une maturation cellulaire.

✓ Les cellules matures :

Ce sont les seules cellules qui peuvent quitter les sièges hématopoïétiques pour migrer finalement dans le sang et les différents tissus, où elles pourront accomplir leurs fonctions.

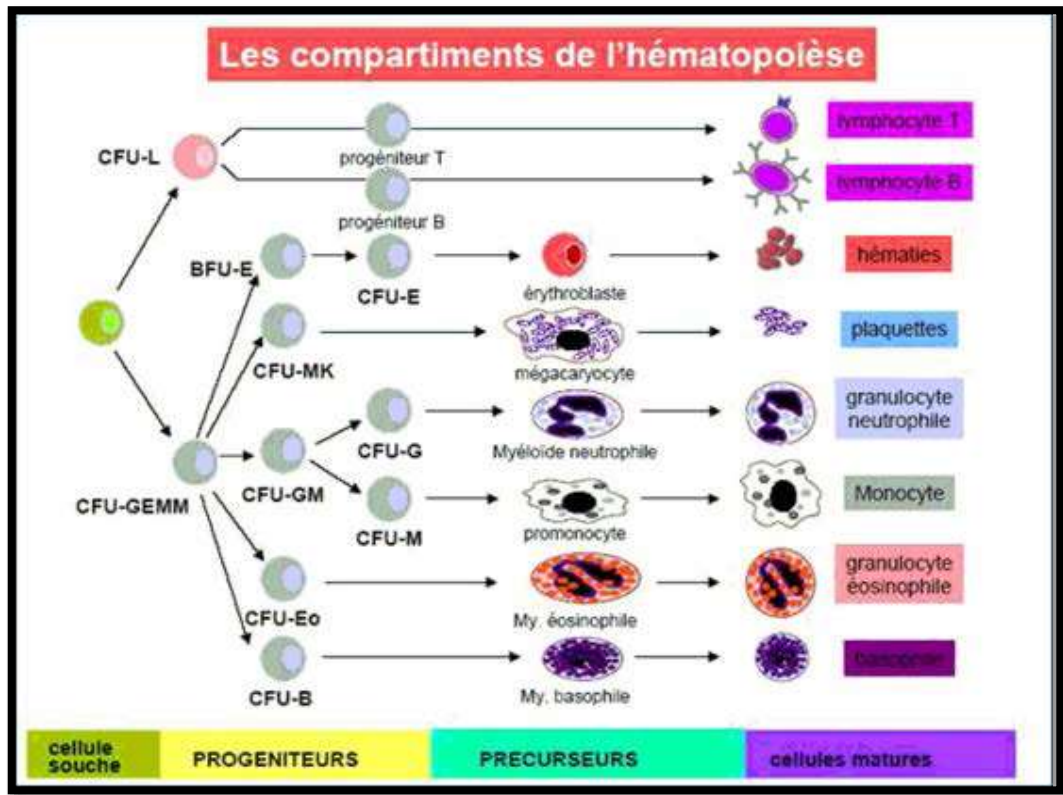


Figure 1 : Exemple d'un schéma de l'hématopoïèse

3.2 Régulation de l'hématopoïèse :

Lors de l'hématopoïèse, une même cellule peut avoir deux destins différents, par l'intervention complexe et simultanée de facteurs externes, provenant de son environnement, mais aussi de facteurs internes à la cellule.

3.2.1 Les facteurs de croissance hématopoïétiques (F.C.H)

- ✓ **Les facteurs multipotents**: vont engendrer la prolifération et la différenciation des progéniteurs multipotents :
 - Interleukine 3 (IL-3) : elle permet la différenciation des cellules souches totipotentes en progéniteurs [30].
 - GM-CSF (Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor) : il a une activité sur la plupart des progéniteurs et sur les cellules matures des lignées granulomonocytaires et éosinophiles.

✓ **Les facteurs restreints sont :**

- G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) ; facteur actif sur la lignée granuleuse, jusqu'aux cellules matures.
- M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) ; constitue le facteur de régulation de tout le système des phagocytes mononucléés.
- Erythropoïétine (**Epo**) est un FCH qui agit spécifiquement sur la lignée érythroïde pour la production de globules rouges [31].
- Thrombopoïétine (**Tpo**) ; possède les propriétés d'un facteur de croissance stimulant les progéniteurs mégacaryocytaire.
- Interleukine 5 (**IL-5**) ; entraîne spécifiquement la différenciation des éosinophiles.

Enfin, plusieurs facteurs ayant une fonction de régulation négative ont été caractérisés. Parmi ceux-ci : le **TGF** (Transforming Growth Factor), le **TNF** (Tumour Necrosis Factor), le **MIP 1** (Macrophage-Inflammatory Protein 1), qui vont en général inhiber l'entrée en cycle cellulaire des progéniteurs primitifs.

3.2.2 Les facteurs de transcription (FT) :

Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient à des séquences spécifiques de l'Acide Désoxyribonucléique (ADN) ; ils sont capables de répondre aux stimuli et de réguler l'appareil de transcription de la cellule. Ils contrôlent l'hématopoïèse, et leurs anomalies sont à la base des plus fréquentes maladies comme les leucémies et les lymphomes [32] [33].

3.3 Le processus de leucémogénèse

Au cours de la LA, 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 LA [34]. Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée précise. Quel que soit le stade où survient la leucémisation on aura une prolifération des cellules monomorphes [35].

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 des protéines oncogéniques ou à la production des 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 promyelocytic leukemia (PML), sur le chromosome 15 et celui du récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RARA) sur le chromosome 17.

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:
 - La t (8 ; 21) impliquant la protéine de fusion ETO-AML1 retrouvée dans les LAM 2
 - L'inv (16) impliquant la protéine de fusion CBFβ-MYH11 dans les LAM 4 variant éosinophile [36].

■ Les mutations ponctuelles, insertions et délétions :

Elles concernent essentiellement les mutations des 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/EBPα : enhancer-binding protein, AML1).

 Cas des LAL■ **LAL B**

Les LAL-B ont fait l'objet d'études poussées, par Microarray . 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 [37]. NOTCH1 est essentiel pour la différenciation lymphoïde T.

Chapitre II :
Diagnostic des Leucémies Aigues.

1 Aspect clinique

Les signes cliniques sont très variables en fonction du degré d'envahissement médullaire par les cellules blastiques, de leur nombre et de leurs caractéristiques chimiques et moléculaires. 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 [38].

1.1 Signe d'insuffisance médullaire

Ils sont le résultat de l'insuffisance de production par la moelle des éléments sanguins normaux du fait de son envahissement par des cellules blastiques. Le tableau clinique comporte de façon plus ou moins complète :

1.1.1 Syndrome anémique

Décrit dans 90 à 95% des cas, il se traduit par : [39]

- Une pâleur cutanéomuqueuse ;
- Des manifestations cardiaques (dyspnée d'effort, tachycardie, des crises d'angor) ;
- Une asthénie importante.

1.1.2 Syndrome hémorragique

Présent dans 90% des LA ; il se manifeste par des hémorragies cutanées (pétéchies, hématomes, purpura), muqueuses (gingivorragies, épistaxis) particulières par leur caractère spontané ou déclenché par un traumatisme minime. La présence de grand hématome ou de saignement prolongé aux points de ponction doit faire évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) dans le cas de LAP qui est une urgence thérapeutique.

1.1.3 Syndrome infectieux

Un syndrome infectieux avec notamment des infections bactériennes ou des infections fongiques, dont la gravité est liée au taux bas de polynucléaires neutrophiles (PNN) 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 (ORL), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon. [39], [40]

1.2 Signes en rapport avec le syndrome tumoral [41]

La LA se développe en règle dans la moelle osseuse mais peut également s'étendre au sang ou aux autres organes hématopoïétiques (rate, ganglion et foie) et non hématopoïétiques (peau, gencive, système nerveux central...) 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), et il est la conséquence de la masse tumorale leucémique.

Dans la LAM il est présent surtout dans les formes myélomonocytaires LAM4, et monoblastiques LAM5, il est habituellement absent dans les formes promyélocytaire LAP ou LAM3.

Le syndrome tumoral comporte :

- Une hypertrophie des organes hématopoïétiques avec des ADP surtout superficielles, une HPMG, une SPMG.
- Des manifestations bucco-pharyngées, notamment l'infiltration gingivale par les blastes, saignant au contact, très évocatrice de LAM5.
- Une atteinte cutanée, spécifique, fréquente dans les LAM notamment dans la forme monoblastique M5. Il s'agit des nodules violacés ou placards fermes enchâssés dans le derme, indolores.
- Des manifestations neurologiques, rares, plutôt lors des phases évolutives (rechute) ou tardives de la maladie. Les localisations du système nerveux central sont responsables de céphalées, de paralysie des nerfs crâniens (nerfs facial ou oculo-moteurs), un flou visuel (nerf ophtalmique) ou une atteinte du nerf sciatique.
- Une tumeur localisée (chlorome ou sarcome granulocytaire) pouvant virtuellement intéresser tous les organes extra-hématopoïétiques.

1.3 Complications

Plusieurs cas de figure 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 des produits de lyse cellulaire (syndrome de lyse tumorale) ;
- ✚ **Un syndrome de défibrination** lié à la libération des 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** : la présence de blastes sanguins peut être massive dépassant 100 giga /litre (G/l). Un tel envahissement sanguin blastiques engendre des troubles de la microcirculation et de la perfusion tissulaire [42].

On peut alors observer :

- Une défaillance respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire lésionnel alvéolo interstitielle.
- Une leucostase cérébrale génératrice d'anoxie cérébrale, de trouble de la conscience, convulsions, ataxie, troubles sensoriels. La complication la plus redoutable est l'hémorragie intracérébrale.

2 Diagnostic biologique d'une LA

2.1 Examens biologiques à visé diagnostique

2.1.1 Formule Numération Sanguine (FNS)

Souvent, les résultats de la FNS fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent : [43]

A- Des anomalies quantitatives isolées ou associées

- ❖ **Anémie** : quasi – constante, modérée à très sévère (hémoglobine (Hb) = 13 à 5 gramme/décilitre (g/dl)).
Arrégénérative (réticulocytes bas), normochrome normocytaire : liée le plus souvent à l'aplasie des cellules normales et/ou la dysplasie.
Parfois : macrocytose, qui fera évoquer soit une carence vitaminique (consommation excessive de folates par les cellules tumorales), soit la présence d'une myélodysplasie associée ou préexistante.
- ❖ **Leucocytes** : nombre très variable, de la leucopénie franche ($< 1\text{G/L}$) sans blastes circulants, jusqu'à l'hyperleucocytose majeure (100-500 G/L), constituée essentiellement de cellules tumorales.
- ❖ **Plaquettes** : thrombopénie très fréquente, dans 90% des cas, parfois majeure $< 10\text{ G/L}$ liée à une insuffisance de production, et parfois à une consommation excessive (CIVD). Parfois le nombre de plaquettes est normal voire augmenté (souvent lié au clone tumoral ou à une dysplasie des mégacaryocytes), mais le syndrome hémorragique reste possible (thrombopathie).

B- Des anomalies qualitatives

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

2.1.2 L'examen du Frottis de Sang (FS) [44]

La présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives dans l'hémogramme rend indispensable l'examen du frottis de sang au microscope optique il permet de :

a) Détecter des cellules blastiques

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

b) Porter le 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 est évident car on retrouve un pourcentage (%) élevé de blastes dans le sang.

Selon OMS 2008, un taux $\geq$ à 20 % de blastes circulants permet de porter un diagnostic de LA.

c) Préciser la nature des blastes

Il est nécessaire de rechercher des signes de différenciation cytologique : la présence des 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.

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

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

d) Détecter des signes de dysmyélopoïèse associés

Il convient de rechercher des polynucléaires (PN) dégranulés et/ou un noyau hypo segmenté, ainsi que des anomalies des hématies.

Leur présence est un élément en faveur d'une hémopathie myéloïde et pose le problème d'une myélodysplasie préexistante ou associée.

e) Suspecter une myélofibrose

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

2.1.3 Le myélogramme

Un décompte sur 500 éléments est préconisé sur frottis médullaire coloré au MGG (May Grunwald Giemsa) [45].

Actuellement, en Algérie, le médullogramme reste systématique et l'examen-clé du diagnostic de la LA [46].

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de plus de 20% de blastes dans la moelle osseuse (MO) ou dans le sang périphérique selon les critères de la classification de l'OMS 2008 pour les LA [46].

Le myélogramme est nécessaire pour :

- Confirmer le diagnostic de LA, lorsque l'examen du frottis de sang ne permet pas de le porter définitivement.
- Rechercher une éventuelle dysmyélopoïèse associée [47]
- Effectuer les examens cytochimiques lorsqu'ils n'ont pas été effectués sur le sang.
- Sous-classer une leucémie aiguë myéloïde.

2.1.4 Biopsie ostéomédullaire [48]

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

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 le suc médullaire.

Il s'agit d'effectuer :

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 (H_2O_2) 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 bleus 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'hydrolyse 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 = 3%

2.2.2 Immunophénotypage [46], [49]

Réalisé par cytométrie de flux (CMF), il apporte des éléments diagnostiques et pronostiques importants. Il permet de déterminer, à l'aide d'Ac M, 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 :

- 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])
- Déterminer le niveau de différenciation des cellules blastique
- 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'immaturité : 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 Natural Killer (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 [50], [51]

Le caryotype est devenu un examen obligatoire dans toute LA car il constitue un des plus puissants facteurs pronostiques. Ces 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 des 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.
- 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 [41]

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 [53], [54]

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, VII, X, le dosage du fibrinogène, la recherche de complexes solubles et de produits de dégradation du fibrinogène (PDF)

2.5.2 Bilan biochimique

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 : Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU), prélèvement de gorge (PG), coproculture en cas de 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 FNS, il faut distinguer les infections virales type mononucléose infectieuse EBV ou CMV et savoir reconnaître une leishmaniose viscérale, le frottis sanguin éliminera le syndrome mononucléosique, et le médullogramme tranchera en cas de leishmaniose viscérale.

Chapitre III : Classification des leucémies aigues

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

1. La classification morphologique et cytochimique, tel que proposé par le groupe FAB ;
2. La classification FAB associée à l'immunophénotypage pour inclure des types de leucémies qui ne pouvaient être identifiés avec précision (LAM0, LAM7) ;
3. La classification immunophénotypique seul, tel que proposé par le groupe EGIL en 1995 ;
4. 1^{ère} Classification de l'O.M.S de la LA ;
5. 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. Cette classification a été modifiée en 2008 donnant lieu à la classification OMS 2008 des LA.

1 Leucémies aigues myéloblastiques

1.1 Classification cytologique (FAB) : (Annexe II , III)

Elle est fondée sur l'aspect morphologique des blastes sur les frottis médullaires colorés au MGG et les résultats des colorations cytochimiques et cytoenzymatiques (MPO, noir soudan et estérases) [55].

Selon la classification FAB, on y distingue huit variétés de LAM, classées de M0 à M7 selon leurs caractères cytologiques, immunologiques, cytogénétiques, et moléculaires.

✓ Leucémie aigue myéloblastique indifférenciée ou LAM 0

Le pourcentage de blastes > 90% sans maturation significative [56].

Les blastes n'ont pas ou peu (<10 % des cellules) de maturation granuleuse (quelques granulations et/ou corps d'Auer).

L'appartenance à la lignée myéloïde est confirmée en cytochimie par la réaction des MPO qui est positive dans ≥ 3 % des blastes. Elles n'ont pas de caractéristiques caryotypiques ou moléculaires associées.

✓ Leucémie aigue myéloblastique sans maturation granuleuse ou LAM 1

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 % [55].

Dans les formes plus indifférenciées, la mise en évidence de la MPO par cytochimie (> 3 %) ou par cytométrie en flux permet d'affirmer la nature myéloïde des blastes.

✓ Leucémie aigue myéloïde avec maturation granuleuse ou LAM 2

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.

✓ Leucémie aigue myéloïde promyélocytaire ou LAM 3

Les blastes de LAM 3 ont une morphologie caractéristique avec un cytoplasme souvent riche en granulations et donc une morphologie proche des promyélocytes. Il existe toutefois deux formes de LAM 3 : la forme classique LAM3-FAB qui a une présentation leucopénique ou normo leucocytaire et qui présente des blastes hyper granulaire, ayant comme particularité de contenir de très nombreux corps d'Auer qui s'organisent en fagots dans le cytoplasme ; la forme variante LAM3v-FAB [57] est à l'inverse souvent hyperleucocytaire avec des blastes pauvres ou dépourvus de granulations.

✓ Leucémie aigue myélo-monocytaire ou LAM4

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

✓ Leucémie aigue monoblastique ou LAM 5

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 ou 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).

✓ L'érythroleucémie ou LAM6

C'est une prolifération érythroblastique prédominante. Deux sous-types sont reconnus sur la base de la présence ou non d'une composante de cellules granuleuses :

- Erythroleucémie (LAM6) : c'est la prolifération associant une population érythroblastique
- 50% des cellules et une blastose > 20 % au sein de la population non érythroïde.
- Leucémie érythroïde pure : c'est la prolifération des précurseurs érythroblastiques sans participation granuleuse.

✓ Leucémie aigue mégacaryoblastique ou LAM 7

Plus de 20 % des cellules de la moelle sont des blastes à différenciation mégacaryocytaire. Les mégacaryoblastes présentent un noyau ovale, nucléolé, à cytoplasme basophile avec souvent des expansions cytoplasmiques très évocatrices de la lignée. La MPO est négative.

1.2 Classification d'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) (Annexe IV)

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. [58]

La classification EGIL 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 AcM donné.

1.3 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008

L'OMS a instauré en 2000 une classification basée sur des données cytogénétiques.

La récente classification des LA proposée par l'OMS 2008 intègre ces données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications du groupe FAB et du groupe EGIL.

La classification OMS a établi le seuil de la blastose à 20 % au lieu de 30 %.

Quatre groupes principaux sont ainsi reconnus :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes.
- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies.
- LAM post-chimiothérapie quel que soit le traitement.
- LAM sans spécificité particulière : LAM de la classification FAB.

La classification de certaines de ces leucémies va nécessiter une confirmation par immunophénotypage, c'est le cas des LAM0.

2 Les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (L.A.L)

2.1 La classification morphologique (Annexe V)

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 [55].

2.2 La classification des LAL selon « EGIL » (Annexe VI)

Un phénotype immunologique des cellules leucémiques peut être déterminé dans plus de 98% des LAL.

- ✚ Les LAL peuvent être divisées en différents sous-types :
- ✚ Les LAL de la lignée B, qui inclut les :

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

Les LAL de la lignée T se distinguent en fonction de leurs stades de développement. L'expression intracytoplasmique de CD3 est le marqueur le plus spécifique de la lignée T [59].

2.3 La classification OMS des LAL :

La classification OMS actualise la classification FAB en tenant compte des éléments de la morphologie, de l'immunophénotype, des caractères cytogénétiques et du tableau clinique.

La classification L1/L2 (FAB) étant sans intérêt thérapeutique et clinique 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 lymphoblastiques B
- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T

Lorsqu'un patient présente une masse nodulaire et des lymphoblastes dans la MO, la distinction entre une leucémie et un lymphome est arbitraire.

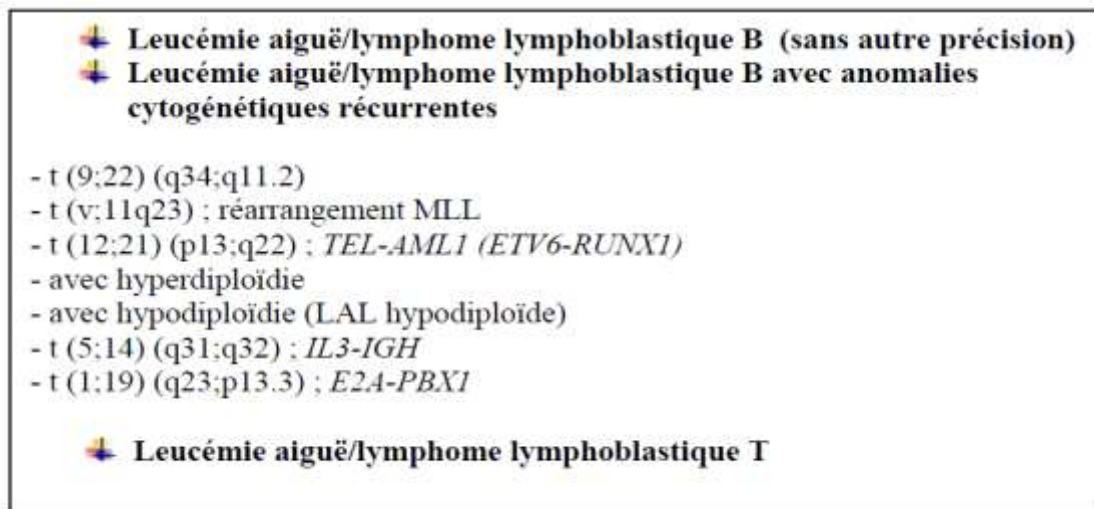


Figure 1 : Classification OMS 2008 : Néoplasies à précurseurs lymphoïdes [60]

3 Leucémies Aiguës de lignée ambiguë (Annexe VII)

Dans environ 4 % des cas de LA, le phénotype des blastes ne permet pas de distinguer l'origine myéloïde ou lymphoïde des précurseurs. Ces LA sont classées en LA de lignée ambiguë.

a) Les LA indifférenciées (AUL)

La morphologie et les marqueurs phénotypiques ne permettent pas l'assignement à la lignée lymphoïde ou myéloïde. Les cellules blastiques sont généralement HLA-DR+ CD34+CD38+ et parfois TdT+ et CD7+.

b) Les LA biphénotypiques (LAB)

Seul l'examen par CMF est susceptible d'identifier la LAB, qui reste une entité clinique rare [61]. C'est la coexpression aberrante des marqueurs associés à d'autres lignées, avec un score supérieur à 2 dans plus d'une lignée.

Le système de notation proposés par EGIL [62] a permis une meilleure définition de la LAB, en les distinguant clairement des LA classique exprimant de façon aberrante un ou deux marqueurs d'une autre lignée.

Des exemples typiques de telles aberrations sont l'expression du CD15 sur les LAL B [63], ou de CD2 sur LAP [61].

En 1998, EGIL a affiné ce système de notation en attribuant un point pour l'expression de CD117, après avoir montré la forte relation de ce marqueur avec l'engagement dans la lignée myéloïde [58].

**Chapitre IV :
Généralités sur le traitement des
leucémies aiguës**

1 Prise en charge initiale

Elle a pour but de prendre les mesures urgentes nécessaires et de mettre le patient en condition pour la suite du traitement :

- **Antibiotiques, antiviraux ou antifongiques** : pour prévenir ou combattre les infections : la fièvre est souvent en rapport avec la prolifération maligne qu'avec une infection réelle, il est nécessaire de rechercher cliniquement un foyer infectieux, si le taux des PNN $< 500/\text{mm}^3$, l'antibiothérapie intraveineuse de référence est une association de b-lactamine à large spectre et d'un aminoside.
- **Des transfusions de produits sanguins** : de telle manière que le taux d' Hb $> 8 \text{ g/dl}$ et que le taux de plaquette $> 20\text{G}/\text{L}$.
- Il faut également corriger d'éventuelles anomalies hydrolytiques ; en cas d'hyperuricémie prescrire « allopurinol ».

2 Chimiothérapie

La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, en plusieurs temps.

2.1 Description des phases de la chimiothérapie

2.1.1 Le traitement d'induction

A pour objectif la rémission complète (RC). Réalisé lors d'une hospitalisation d'au minimum un mois, ce traitement comporte une ou deux cures de polychimiothérapie et comprend 4 phases :

- La réduction blastique ;
- L'aplasie liée au traitement (4 à 6 semaines) ;
- La régénération ;
- La RC.

2.1.2 Le traitement de consolidation

A pour objectif de prévenir une rechute. Il commence après la rémission complète clinique et biologique. Il comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapie.

C'est à ce moment-là que peut être proposée une greffe de CSH, précédée d'une chimiothérapie intensive.

2.1.3 Le traitement d'entretien

Est réalisé en ambulatoire et peut ne pas être nécessaire, notamment en cas de greffe de CSH.

2.2 Les stratégies thérapeutiques

- Dans un premier temps, annonce de l'urgence de la situation et de la mise en route du traitement.
- Dans un second temps, annonce du diagnostic précis avec les résultats biologiques complets et l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire
- Les options thérapeutiques sont définies en fonction de l'identification précise de la leucémie aiguë et de ses facteurs pronostiques [64].

2.2.1 Stratégie thérapeutique en cas de LAM

✓ LAM du sujet de moins de 60 ans

Chez ces patients, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement :

- Une phase d'induction ;
- Une phase de consolidation adaptée au risque génétique pour prévenir la rechute (chimiothérapie ou greffe de CSH).

Pour le traitement des LAM 3, une chimiothérapie d'entretien complétera la chimiothérapie intensive.

Le protocole de référence de la chimiothérapie d'induction associe une **anthracyclines et la cytarabine**. L'administration de cette chimiothérapie est systématiquement suivie d'une aplasie prolongée (de 4 à 6 semaines) nécessitant une hospitalisation en secteur protégé.

Pour la LAM 3, la chimiothérapie d'induction comporte au moins une anthracycline et de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA). Cette combinaison guérit au moins 75 % des patients.

La RC, première étape vers la guérison, est définie :

- Par l'amélioration de l'hémogramme (absence de blastes circulants, nombre de PN > 1 G/L, nombre de plaquettes > 100 G/L) ;
- Par un frottis médullaire riche (comportant moins de 5 % de cellules blastiques et ne contenant pas de corps d'Auer)
- Par la disparition de tous les autres signes de la maladie.

Un patient qui reste en rémission complète plus de 5 ans est généralement considéré comme guéri.

Pour les patients en rémission complète disposant d'un donneur HLA identique, à l'exception des patients avec des résultats de génétique favorables, une allogreffe est systématiquement discutée.

✓ **LAM du sujet âgé de plus de 60 ans**

Chez ces patients, hormis pour les formes LAM 3 et les formes hyperleucocytaires, il est préférable d'attendre les résultats cytogénétiques avant de prendre les décisions thérapeutiques.

Une chimiothérapie intensive d'induction est réalisée chez les patients avec :

- Un bon score de performance ;
- Des dysfonctions organiques ou comorbidités minimales et une cytogénétique favorable ou intermédiaire.

Le protocole de référence est alors similaire à celui utilisé chez l'adulte de moins de 60 ans.

Les patients âgés de 60 ans à 65 ans peuvent bénéficier d'une greffe de CSH à condition si :

- Leur état clinique est satisfaisant ;
- Un donneur est disponible.

✓ **Rechutes de LAM et formes réfractaires**

La **rechute** est définie comme la réapparition de blastes dans le sang ou dans la moelle ($\geq 5\%$) chez un malade en RC.

Les patients ne répondant pas à un ou deux cycles de traitement d'induction sont considérés comme **réfractaires** et à très haut risque d'échec d'un traitement ultérieur.

Dans la mesure du possible, ces patients doivent être inclus dans des essais cliniques mais le pronostic reste réservé.

2.2.2 Stratégie thérapeutique en cas de LAL

✓ LAL du sujet de moins de 60 ans

Chez ces patients, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

- Une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement une phase d'**induction** puis de **consolidation** ;
- Une prévention **des atteintes neuroméningée** par chimiothérapie intrathécale et irradiation encéphalique ;
- Une chimiothérapie d'**entretien** ambulatoire pendant 2 ans ;
- Pour certains patients, une allogreffe de CSH.

Les molécules utilisées ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6- mercaptopurine et les corticostéroïdes.

L'existence d'un chromosome de Phi ou d'un transcrit de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 8 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge. Celle-ci se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention puis le dasatinib en cas d'échec ou d'intolérance), associé à la chimiothérapie.

✓ LAL du sujet âgé de plus de 60 ans

Chez ces patients, l'approche thérapeutique est adaptée à l'âge avec des doses de chimiothérapie réduites.

3 Greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [65]

Les greffes de CSH sont en général allogéniques et réalisées avec soit :

- Un membre de la fratrie ;
- Un donneur volontaire
- Du sang placentaire.

La procédure de greffe de CSH comprend un « conditionnement » préalable par une chimiothérapie très intensive (qui induit une aplasie sévère), avec ou sans irradiation corporelle totale (ICT), suivi par l'injection des cellules souches du donneur par voie veineuse.

4 Perspectives thérapeutiques des LA (la thérapie ciblée)

La compréhension des mécanismes d'oncogenèse mais également de résistance aux traitements a amené le développement de thérapeutiques plus ciblées qui ont parfois trouvé leur place en complément des chimiothérapies conventionnelles [66].

Les thérapeutiques ciblant les mécanismes d'oncogenèse ont principalement pour objectif de rétablir cette différenciation ou d'inhiber le signal de prolifération. Deux thérapeutiques sont à cet égard exemplaires : l'ATRA, rétablit la différenciation bloquée par une anomalie du récepteur à l'acide rétinoïque dans les LAP ; l'imatinib mesylate inhibe l'activité spontanée de la kinase BCR–ABL responsable du signal de prolifération dans les LAL

☞ *Autres thérapeutiques ciblées*

De nombreux anticorps monoclonaux ayant pour cible des antigènes leucocytaires ont été développés. Les principales cibles sont, pour la lignée lymphoïde, les CD20, CD19, CD22 et CD52 et pour la lignée myéloïde les CD33 et CD66. L'anticorps le mieux évalué à l'heure actuelle dans les LAM est l'anti-CD33. Après liaison au CD33 qui est exprimé par 90 % des LAM, l'anticorps est internalisé et l'agent cytotoxique est libéré [67].

Le vascular endothelium growth factor (VEGF) est par ailleurs capable de stimuler la croissance de certains blastes et de diminuer la réponse immunitaire antitumorale.

Une hyperexpression de VEGF est de mauvais pronostic dans les LAM.

Chapitre V :
Les infections au cours de la leucémie
aigue

L'infection est une cause majeure de décès chez les malades d'oncohématologie, les infections nosocomiales sont deux fois plus fréquentes chez les patients atteints d'hémopathies malignes (9 à 12 %) que chez les patients atteints d'autres maladies (6 à 7%) [68].

La survenue d'une complication infectieuse chez un malade porteur d'une hémopathie maligne en l'occurrence la leucémie aigue, pose des problèmes diagnostiques et thérapeutiques complexes.

Le diagnostic des infections chez l'immunodéprimé s'appuie d'abord sur l'analyse de données anamnestiques (nature de la néoplasie, traitement immunosuppresseur et ses toxicités), cliniques, radiologiques et analyses microbiologiques.

Certaines situations, comme la neutropénie fébrile, imposent un traitement empirique immédiat.

1 Définitions

- L'état fébrile du patient neutropénique est défini par une température supérieure ou égale à 38,3 °C ou 38,0 °C, mesurée à deux reprises dans un intervalle de temps d'au moins 1h.
- La neutropénie est définie comme un nombre absolu de PNN < 1 G /L.
Elle se caractérise par sa durée et sa profondeur qui sont deux facteurs de risque de survenue d'infection.
 - Les neutropénies courtes, moins de 7 à 10 jours, prédisposent aux infections à bactéries à Gram négatif (GN), d'origine digestive, à Gram positif (GP), issus de la sphère ORL ou cutanée, et à *Candida spp.*
 - Les neutropénies prolongées, plus de 7 à 10 jours, prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées.

L'OMS a défini cinq grades, classés de 0 à 4, permettant de définir la profondeur de la neutropénie : moins de 500/mm³ le risque est multiplié par 2,5 ; moins de 100/mm³, risque est multiplié par 10.

La LA induit une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des PN ce qui expose aux infections surtout par les bactéries extracellulaires et les champignons.

2 Les facteurs de risque

2.1 La chimiothérapie anticancéreuse

Prédispose, de façon très générale, aux infections par diminution de la bactéricidie, de la phagocytose et du chimiotactisme des PN (neutropénie induite par la chimiothérapie), et provoque l'inflammation de l'ensemble des muqueuses (des gencives jusqu'à l'anus), favorisant l'entrée dans la circulation de bactéries et de levures présentes dans le tube digestif.

La présence d'un cathéter central nécessaire à l'administration de la chimiothérapie représente un risque par la surinfection de ce dernier.

2.2 Greffe de cellules-souches hématopoïétiques

Les risques infectieux sont liés à la neutropénie profonde $< 100/\text{mm}^3$, et prolongée (20 jours), à l'expression de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH).

2.3 Immunosuppression associée induite

Les corticoïdes sont à l'origine d'une atteinte de la fonction phagocytaire, qui constitue la première ligne de défense antifongique, et d'une immunodépression cellulaire. Ils sont un facteur de risque majeur de pneumocystose et, à fortes doses, exposent à la survenue d'aspergillose. Les principaux Immunosuppresseurs mis en cause sont : cyclophosphamide ; méthotrexate, azathioprine ; ciclosporine.

3 Spécificités de l'infection selon le type d'atteinte microbiologique

3.1 Infections bactériennes

Les infections à bactéries Gram négatives

Les infections à bactérie GN ont surtout pour origine les urines, la bile, le tube digestif ou les poumons, plus rarement les cathéters. Le tube digestif est le principal pourvoyeur chez l'aplasique, par translocation bactérienne.

Parmi les entérobactéries, *Escherichia coli* (*E .coli*) et *Klebsiella* sp sont les plus fréquemment retrouvées, l'importance de *Klebsiella*, *Enterobacter* ou *Serratia*, étant croissante.

Les bactéries GN non fermentaires sont représentées par *Pseudomonas aeruginosa*(*P.aeruginosa*), deuxième cause d'infection à bactérie GN, après colibacille.

Même si la fréquence des infections à bactérie GN a diminué, de façon relative, la mortalité attribuable reste en revanche élevée, jusqu'à 60 %, en particulier lorsque *P. aeruginosa* est en cause.

La réduction des infections à bactérie GN s'explique en partie par l'utilisation d'alimentations stériles, ou l'usage extensif des fluoroquinolones en prophylaxie.

Les principaux sites anatomiques des infections à bactéries GN sont :

Le tractus digestif, le tractus respiratoire (poumons, sinus), la peau (cathéters) et le sang [69].

Les bactéries à Gram positif

Staphylococcus aureus (*S.aureus*) est surtout responsable d'infections de site opératoires, de cathéters ou pulmonaires [70].

Longtemps prédominant, *S. aureus*, s'il reste à l'origine d'infections sévères, fait néanmoins place, en particulier chez le neutropénique, au staphylocoque à coagulase négative ou au streptocoque du groupe viridans.

La place prépondérante des staphylocoques à coagulase négative s'explique en partie par la fréquence des cathéters intra vasculaires en oncohématologie. *S. epidermidis* représente aussi la grande majorité des isolats [71]

3.2 Infections fongiques

Les atteintes fongiques sont principalement liées à une neutropénie profonde et/ou prolongée. Les autres facteurs de risque sont l'âge élevé, un index de performance abaissé, une dissémination viscérale.

Le risque aspergillaire apparaît surtout après la première semaine d'aplasie. La corticothérapie à forte dose est également responsable d'aspergilloses invasives [72].

Infections à « Candida »

L'infection à *Candida* est la plus fréquente des infections fongiques si on considère l'ensemble des malades d'oncohématologie, avec en tête de liste les patients atteints de LA.

La persistance d'hémocultures positives au-delà de 2 jours, l'absence de sortie d'aplasie, l'atteinte disséminée, ont une valeur pronostique péjorative.

L'espèce *Candida albicans* (*C. albicans*) est dépassée dans le cas des LA par les atteintes, de plus en plus fréquentes, à *Candida non albicans* (*C. glabrata*, *C. krusei*) [73].

Les atteintes vont de la candidurie à la candidose disséminée, en passant par la candidémie isolée ou l'infection de cathéter. La candidose disséminée peut associer une atteinte hépatique, splénique ou rénale, où se forment d'authentiques abcès. Le diagnostic est basé sur l'isolement du champignon et éventuellement l'antigénémie.

Infections aspergillaire

L'aspergillose, est une cause majeure de mortalité, celle-ci ayant peu varié au cours des dernières années. Le pronostic est en particulier défavorable au cours des atteintes disséminées [74].

L'espèce prédominante est *Aspergillus fumigatus* (*A.fumigatus*). Les localisations sont en premier lieu pulmonaire et sinusienne, témoignant d'une contamination par voie aérienne. Les aspergilloses pulmonaires invasives s'associent fréquemment (30 %) à une atteinte cérébrale, justifiant la réalisation systématique d'une TDM cérébrale. Les fongémies à *Aspergillus* sont exceptionnelles. Le diagnostic est basé sur l'isolement du champignon et l'antigénémie aspergillaire.

4 Généralités sur le traitement anti-infectieux en oncohématologie

4.1 Traitement antibactérien

Tout malade neutropénique fébrile nécessite un traitement en urgence, immédiatement après réalisation des hémocultures, et des prélèvements au niveau d'un éventuel foyer clinique [75] [76].

L'antibiothérapie est à large spectre, dirigée contre les germes les plus dangereux et le plus fréquemment rencontrés dans ce contexte.

De ce fait, une bêta lactamine active sur les bactéries GN, et si possible sur streptocoques et *Pseudomonas*, est nécessaire. L'introduction d'un glycopeptide est proposée soit en cas de persistance de la fièvre à j3, soit en cas d'hémocultures positives à bactérie GP.

L'antibiothérapie est poursuivie pendant 4 à 7 jours après la sortie d'aplasie. Il est maintenu jusqu'à l'augmentation des PNN > 0.5 G/L [77].

4.2 Traitement antifongique

L'amphotéricine B (Fungizonet®) reste le traitement de référence. Tous les champignons sont sensibles, à l'exception de *Fusarium sp.* Résistant dans plus de 50 % des cas.

L'administration se fait sur une durée de 6 à 8 heures, dans du glucose à 5 %, en utilisant une demi-dose le premier jour, une dose pleine à partir de j2. Certains proposent une durée plus courte, de 2 à 4 heures [72].

La durée du traitement varie selon la nature du germe et la sévérité de l'infection.

Au cours des candidoses, 10 jours peuvent suffire lorsqu'il s'agit d'une fongémie transitoire (une seule hémoculture positive). 30 jours au moins sont nécessaires en cas d'atteinte profonde.

La durée du traitement d'une aspergillose est d'au moins 2 mois en cas de neutropénie, voire beaucoup plus long (jusqu'à 2 ans) chez les greffés de CSH. Le recours à la chirurgie peut être indiqué.

5 Prévention et traitement adapté des infections bactériennes, par l'environnement protégé et les mesures de décontamination

L'utilisation d'antibiotiques oraux adaptés à la carte des germes chez des sujets isolés en environnement protégé, installé de préférence dans une chambre à pression positive (air filtré) et recevant une alimentation stérile permet d'obtenir une stérilisation des selles dans 91% des cas (décontamination digestive). Parallèlement, une réduction trois fois la fréquence des infections bactériennes est obtenue chez ces sujets neutropéniques.

5.1 Soins locaux

- La désinfection des voies aéro-digestives supérieures a été tentée par l'administration d'aérosols contenant 4 milligramme /millilitre(mg/ml) de Lincomycine et 100 000 unités/ml de Colistine.
- Les soins de peau comprenaient une toilette complète avec une solution antiseptique ; les zones de macération badigeonnées toutes les 8 heures à l'aide d'une solution aqueuse de Polyvinylpyrrolidone iodée.

5.2 Vaccination

- Éviter les vaccins « vivants » tant que l'immunité ne s'est pas rétablie.
- Les vaccins non vivants peuvent être administrés sans danger, mais risquent d'entraîner une faible immunité.
- Le vaccin annuel contre la grippe peut être donné avant le début de la chimiothérapie ou entre deux cycles au moment où l'on juge que l'immunité est la meilleure.

5.3 Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF)

Les G-CSF et GM-CSF réduisent la durée de neutropénie, accroissent le chimiotactisme, la phagocytose et l'activité cytotoxique des cellules effectrices.

Après autogreffe, G-CSF et GM-CSF ont un intérêt équivalent ; après allogreffe ou induction de LAM, une étude retrouve une supériorité du GM-CSF sur le G-CSF, en termes de réduction des complications infectieuses et de mortalité [72].

L'indication la plus communément admise des facteurs de croissance est l'infection fongique (candidose, aspergillose) en aplasie. La récupération des polynucléaires est fondamentale.

Au cours de la candidose chronique disséminée, après échec de l'association antifongiques-GM-CSF, l'utilisation de l'interféron a été proposée avec succès [79].

Etude pratique

Chapitre I : **Patients, Matériels et Méthodes**

1 Rappel des objectifs

- **Objectif principal**

- Etude descriptive des infections bactériennes et fongiques chez les patients atteints de LA diagnostiqués au laboratoire d'hémobiochimie du CHU de Tizi-Ouzou, durant la période allant de juillet 2012 au 31 décembre 2015, et pris en charge et suivi au service d'Hématologie adulte de notre CHU.

- **Objectifs secondaires**

- Décrire le profil épidémiologique, clinique et biologique de la population d'étude pris en charge et suivi au service d'hématologie du CHT de Tizi-Ouzou de juillet 2012 au 31 décembre 2015.
- Déterminer les différents types de leucémies aiguës diagnostiquées chez la population d'étude.
- Décrire les différents types d'infections diagnostiquées ainsi que leurs localisations dans la population d'étude.
- Décrire la fréquence et le type des infections dans la population d'étude selon la phase du traitement antimitotique.
- Comparer les résultats de notre étude avec ceux de la littérature.
- Etude de la survie globale des patients avec infection prouvée et le lien avec les protocoles de la chimiothérapie.

2 Patients et type d'étude :

Dans cette étude rétrospective descriptive, monocentrique, nous avons inclus tous les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë *de novo*, ayant systématiquement bénéficiés d'un immunophénotypage de la population blastique par CMF au laboratoire d'hémobiochimie du CHU de Tizi-Ouzou, dans le cadre d'un bilan biologique de diagnostic d'une LA.

Ces patients ont été traités par les protocoles suivant :

LAM (Rubidomycine - Aracytine), LAL (GRAAL, GRAAPH, Linker) et ayant développés ou non des infections bactériennes et /ou fongiques.

Les traitements protocolaires comportaient en général : une cure d'induction, une consolidation N°1, deux autres cures de consolidation pour tous les patients non greffés et enfin une randomisation pour les patients en RC.

Le protocole recommandé en cas de fièvre chez un patient neutropénique est de débiter en urgence une antibiothérapie parentérale à large spectre actif en particulier sur

P.aérogina, associer à un traitement antifongique empirique couvrant l'*Aspergillus* à 72 heures de ce traitement si la fièvre persiste .

Un isolement des patients en chambre à traitement d'air était préconisé pour la phase d'induction et la consolidation, chose qui n'a pas été respecté au service d'hématologie par faute de moyens.

3 Période de l'étude :

L'étude a couvert la période de juillet 2012 au 31 décembre 2015 (**42 mois**).

4 Critères d'inclusion :

- Patients de sexe masculin et féminin, âgés de plus de 15ans et six mois ;
- Leucémies aiguës de *Novo* dont le diagnostic a été porté au laboratoire d'hémobiologie selon les critères FAB et EGIL ;
- Absence d'atteinte organique sévère indépendante de la LA ;
- Hospitalisés et suivis dans le service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou de juillet 2012 au 31 décembre 2015 ;
- Patients avec dossiers exploitables (renseignements clinico-biologiques disponibles).

5 Lieu de l'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 de *Novo* confirmé.
- Service d'hématologie adulte du CHU de Tizi-Ouzou : consultation des dossiers et fiches de consultations des patients sélectionnés pour compléments de renseignements clinico-biologique et thérapeutiques après autorisation du Chef de Service Pr Ait Ali.

6 Méthodologie de travail :

Les données ont été recueillies au laboratoire d'hémobiologie et à partir des dossiers des malades disponibles dans les archives du service d'hématologie que nous avons consultés de manière individuelle et anonyme.

Pour une optimisation de l'exploitation des dossiers et en vue de les standardiser nous avons utilisé deux types de fiches de renseignement (**Annexe VIII, IX**)

Les paramètres d'intérêt de notre étude :

- **L'aspect épidémiologique :** âge, sexe
- **Caractéristiques clinico-biologiques :** fièvre, toux, dyspnée, douleur thoracique,
- **Bilan hématologique :** les données de l'hémogramme, du myélogramme avec classement de la LA selon la classification FAB et EGIL.
- **Bilan cyto bactériologique :** très important dans notre étude avec examen direct et culture de différents prélèvements ; à savoir PG, prélèvement anal(PA), prélèvement vaginal (PV), lavage bronchoalvéolaire (LBA), prélèvement de pus et LCR.
- **Bilan radiologique :** Image thoracique de face – Echographie abdominale.
- **Traitement :** anti bactériens, anti fongiques et antimitotiques.
- **Le statut du patient :** décédé ou vivant à la date des dernières nouvelles et la cause de décès si disponible.

7 Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Microsoft Excel®.

Pour l'étude descriptive, les données qualitatives sont présentées en valeur absolue et pourcentage et les données quantitatives sont présentées en moyenne et extrêmes. Pour l'étude comparative.

L'analyse statistique de survie a été réalisée avec le logiciel « SPSS IBM 20 ».

Les taux de survie à 12 mois et 24 mois (intervalle de confiance à 95 % variance de Greenwood) ont été réalisés selon la méthode de Kaplan- Meier et la comparaison de survie entre les populations a été réalisée par un test du log rank. .

8 Considérations éthiques

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

Chapitre II :

Résultats et commentaires

Résultats

Notre étude a porté sur 116 patients adultes chez qui une leucémie aigüe est diagnostiquée. Ces patients ont été pris en charge et suivis au service d'hématologie du CHU de Tizi-Ouzou, durant la période allant de juillet 2012 au 31 décembre 2015 (3 ans et 6 mois).

Nous avons répertoriés 67 patients ayant présenté au moins une infection bactérienne ou fongique au cours du suivi, prouvée microbiologiquement.

1 Aspects épidémiologiques de la population d'étude

1.1 La distribution des cas de LA de la population d'étude par année du diagnostic

Durant la période d'étude, on note une fréquence élevée des cas de LA en 2014, soit un pourcentage de 38 %.

Le nombre de cas de LA en 2012 (18 cas) n'a pas été représenté dans ce graphe vu que la CMF n'a été introduite au laboratoire d'hémobiologie qu'à partir du mois de juillet 2012.

Tableau I : Distribution des cas de LA de la population d'étude par année du diagnostic

Année	2013	2014	2015	Total
Effectif	30	38	30	98
Pourcentage	31%	38%	31%	100%

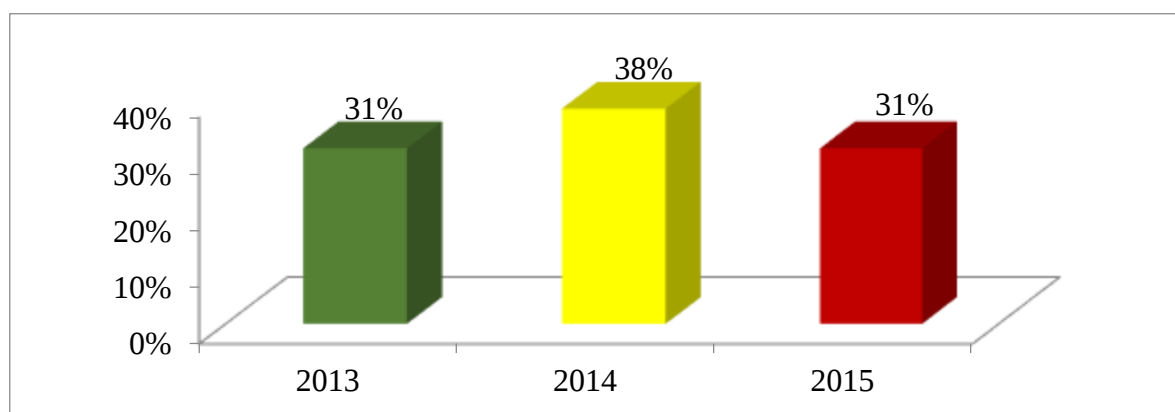


Figure 1 : Représentation graphique de la distribution des cas de LA par année du diagnostic.

1.2 La distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge

Notre population d'étude comprend 116 patients adultes dont l'âge moyen est de : **41 ans $\pm$ 16.78 (Moyenne $\pm$ Ecart type)** avec des âges extrêmes de **16 ans et 76 ans**.

Dans notre série d'étude plus de la moitié des patients atteints de LA avaient un âge qui varie entre [15-45] ans soit 63% de la population d'étude.

Tableau II : Distribution des patients de la population d'étude selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	LAL	LAM	Total
[15-25]	12(40%)	17(20%)	29(25%)
[26-35]	5(17%)	16(19%)	21(18%)
[36-45]	6(20%)	16(18%)	23(20%)
[46-55]	4(13%)	12(14%)	16(14%)
[56-65]	2(7%)	16(19%)	18(15%)
[66-75]	0(0%)	8(9%)	8(6%)
[76-85]	1(3%)	1(1%)	2(2%)
Total	30(100%)	85(100%)	116(100%)

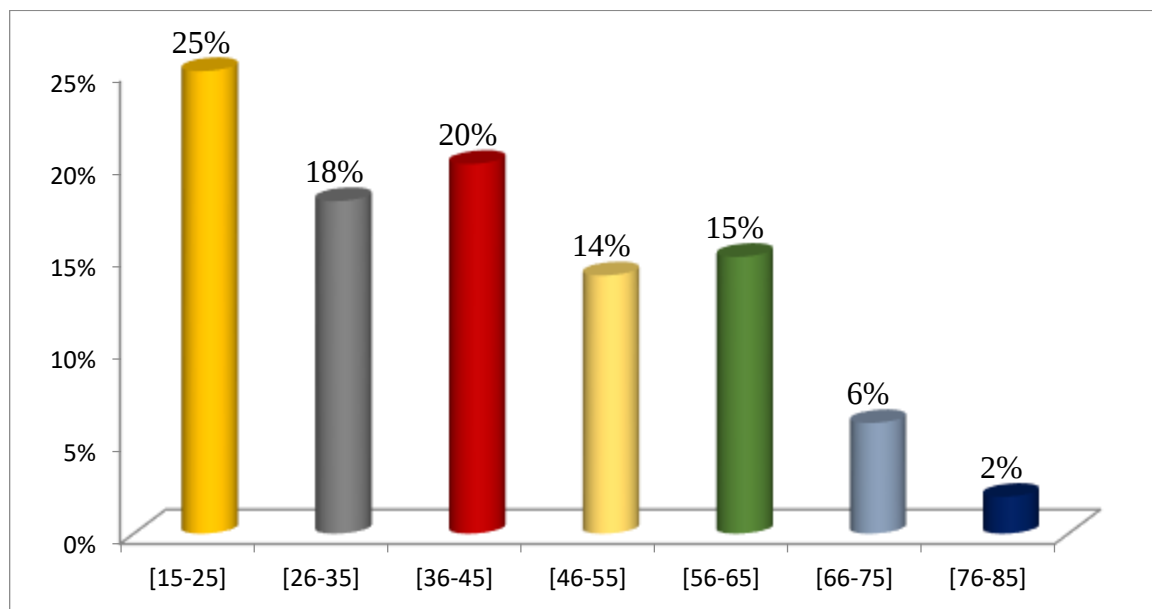


Figure 2 : Représentation graphique de la répartition des patients de la population d'étude selon les tranches d'âge.

1.3 La distribution des patients de la population d'étude selon le sexe

Sur les 116 patients de notre série d'étude, plus de la moitié étaient de sexe masculin soit 56 % de l'ensemble des cas

Le sex-ratio Homme (H) / Femme (F) : $H/F = 1.27$

Une légère prédominance masculine est constatée

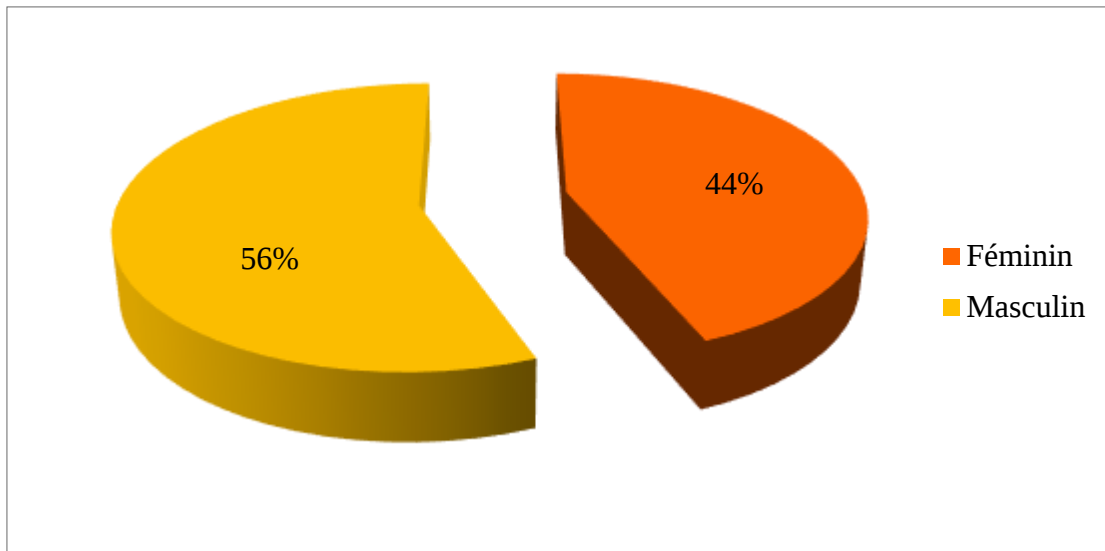


Figure 3 : Représentation graphique de la répartition des patients de la population d'étude selon le sexe .

1.4 Répartition des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe

On note une fréquence élevée des cas de LA chez les hommes à la tranche d'âge de [15-25]ans, alors que chez les femmes la fréquence la plus élevée est marquée à la tranche [36-45] ans.

Tableau III : Représentation des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.

Tranche d'âge	[15-25]	[26-35]	[36-45]	[46-55]	[56-65]	[66-75]	[76-85]	Total
Femme	9(18%)	10(20%)	11(22%)	7(14%)	9(18%)	4(8%)	1(2%)	51(100%)
Homme	20(31%)	11(17%)	11(17%)	9(14%)	9(14%)	4(6%)	1(2%)	65(100%)

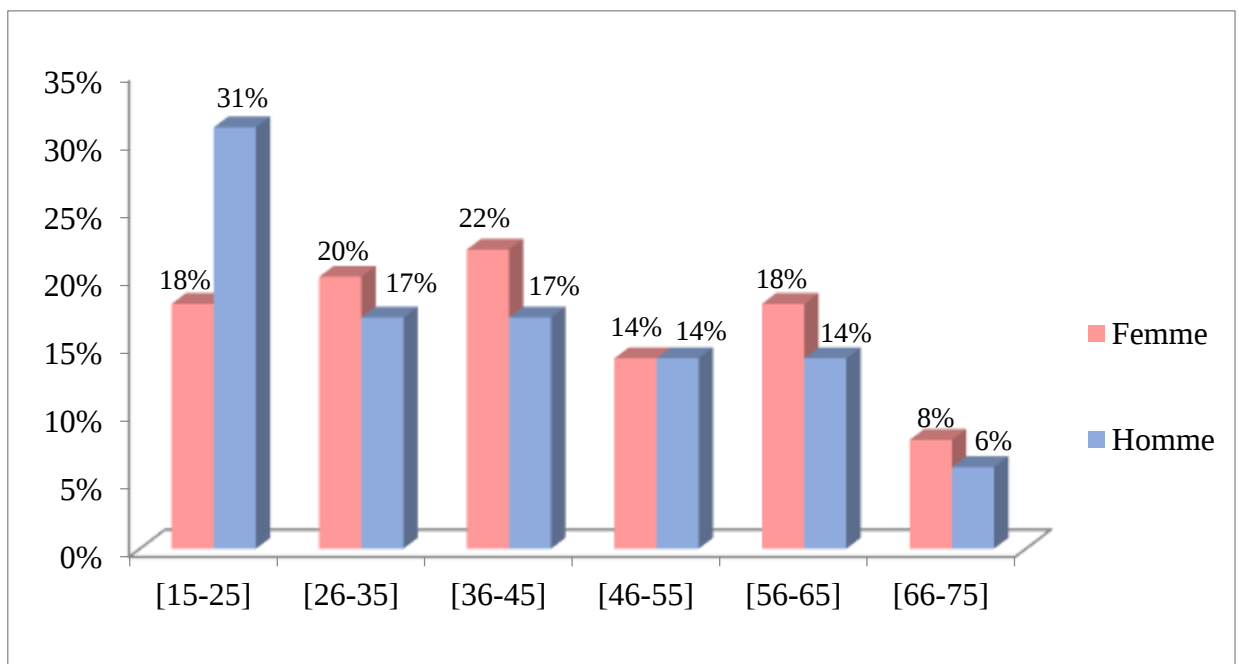


Figure 4 : Représentation graphique des cas de LA de notre population d'étude selon l'âge et le sexe.

1.5 Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA

Plus de la moitié des patients de notre population d'étude (67/116 cas soit 58%) ont été infectés. On observe une augmentation des cas d'infection au cours des 4 années où le taux passe de 50% en 2012 à 67% en 2015.

Tableau IV : Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA

Année	2012	2013	2014	2015
Non infecté	9(50%)	15(50%)	15(39%)	10(33%)
Infecté	9(50%)	15(50%)	23(61%)	20(67%)
Total	18(100%)	30(100%)	38(100%)	30(100%)

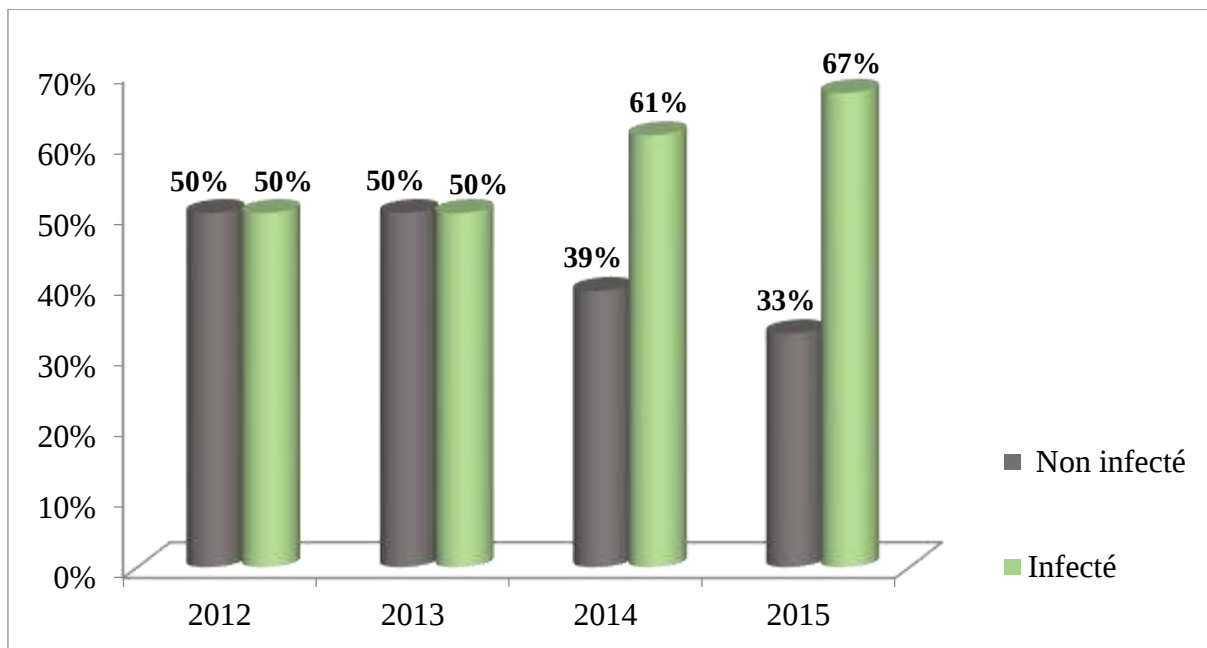


Figure 5 : Représentation graphique de la Distribution des patients infectés et non infectés de la population d'étude en fonction de l'année du diagnostic de la LA .

2 Analyse des données biologiques au diagnostic de la LA

2.1 Le taux d'hémoglobine au diagnostic de la LA

Au diagnostic de la LA, les taux d'hémoglobine ont varié **entre 4,5 g/dl et 15,5 g/dl** avec une **moyenne de 7,9 g/dl $\pm$ 1.9**.

Plus de la moitié des patients de la population étudiée ont présenté une anémie qui reste modérée avec un taux d'Hb variant de 7-11 g/dl au moment du diagnostic.

Cependant, le taux de patients avec anémie sévère et nécessitant des transfusions est non négligeable : 32 %.

Tableau V : Distribution de la population d'étude en fonction du taux d'HB .

Taux d'HB	Effectif	pourcentage
< 5 g/dl	5	4%
[5-7] g/dl	32	28%
[7-11] g/dl	75	65%
>11 g/dl	4	3%

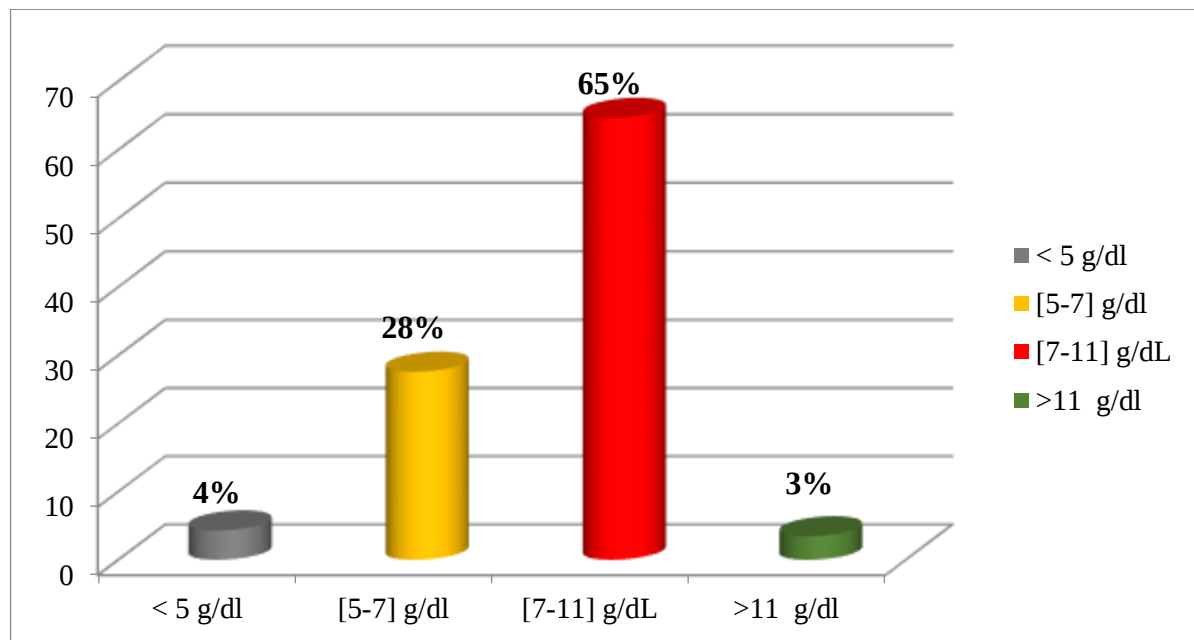


Figure 6 : Représentation graphique de la Distribution de la population d'étude en fonction du taux d'HB

2.2 Taux de globules blancs (GB) au diagnostic de la LA

Le taux de GB a varié entre 0,3 G/L et 288 G/L ; avec une moyenne de $53,4 \pm 66,7$ G/L.

Tableau VI : Distribution de la population d'étude en fonction du taux des GB.

Taux de GB	Effectif	Pourcentage
< 4 G/L	19	16%
[4-10] G/L	14	12%
[10-50] G/L	48	41%
> 50 G/L	35	30%

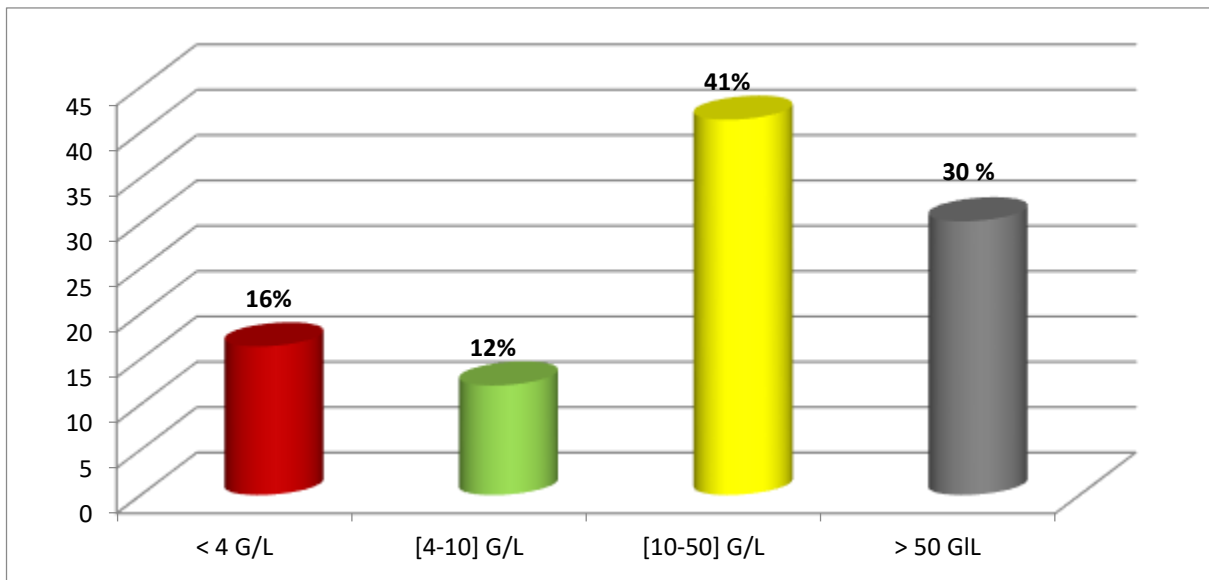


Figure 7 : Représentation graphique de la Distribution de la population d'étude en fonction du taux de GB

2.3 Taux de plaquettes au diagnostic de la LA

Le taux de plaquettes a varié de 1 à 363 G/L, avec une moyenne de 52,7 G/L $\pm$ 55,1

Une thrombopénie sévère ayant nécessité des transfusions des plaquettes a été observé chez 1 /4 des patients.

Tableau VII : Distribution de la population d'étude en fonction du taux de plaquettes

Taux de plaquette	Effectif	Pourcentage
<20 G/L	31	27%
[20-50] G/L	44	38%
[50-150]	35	30%
> 150 G/L	6	5%

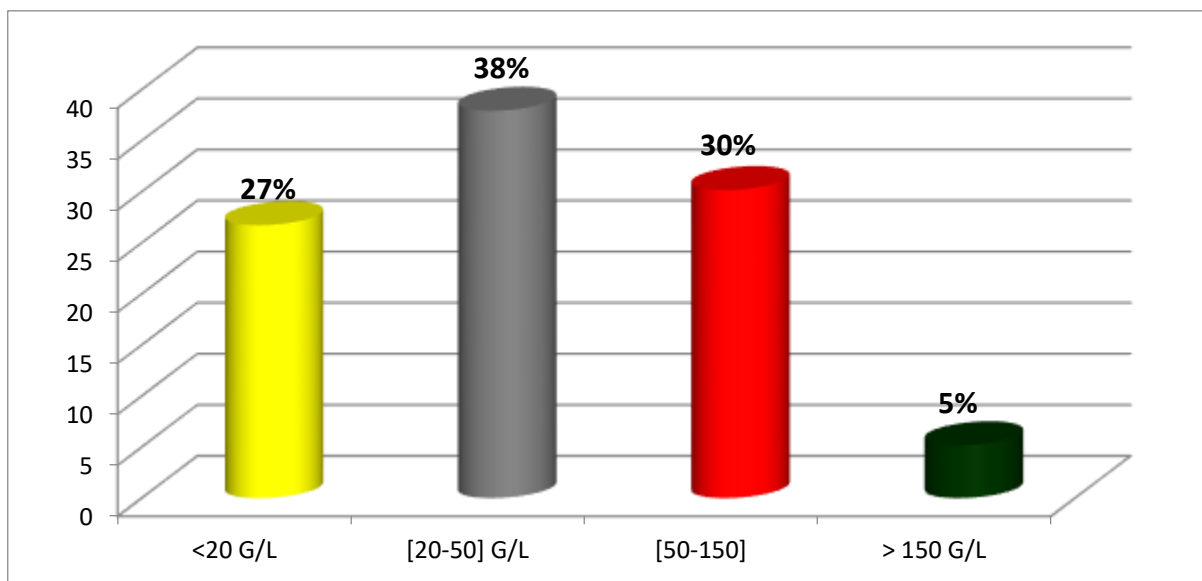


Figure 8 : Représentation graphique de la répartition de la population d'étude selon le taux de plaquettes au diagnostic

2.4 Classification cytomorphologique « FAB » des cas de LA

On constate une nette prédominance des LAM avec un taux de 75% alors que LAL représentaient uniquement 10% de l'ensemble des cas

16% des cas éte difficile à classer selon FAB et ayant nécessité l'utilisation de la classification « EGIL » pour redresser le diagnostic.

Tableau VII : Classification FAB des cas de LA colligés au cours de notre étude

	Effectif	Pourcentage
LAM	87	75%
LA difficile à classer	18	16%
LAL2	9	8%
LAL1	2	2%
Total	116	100%

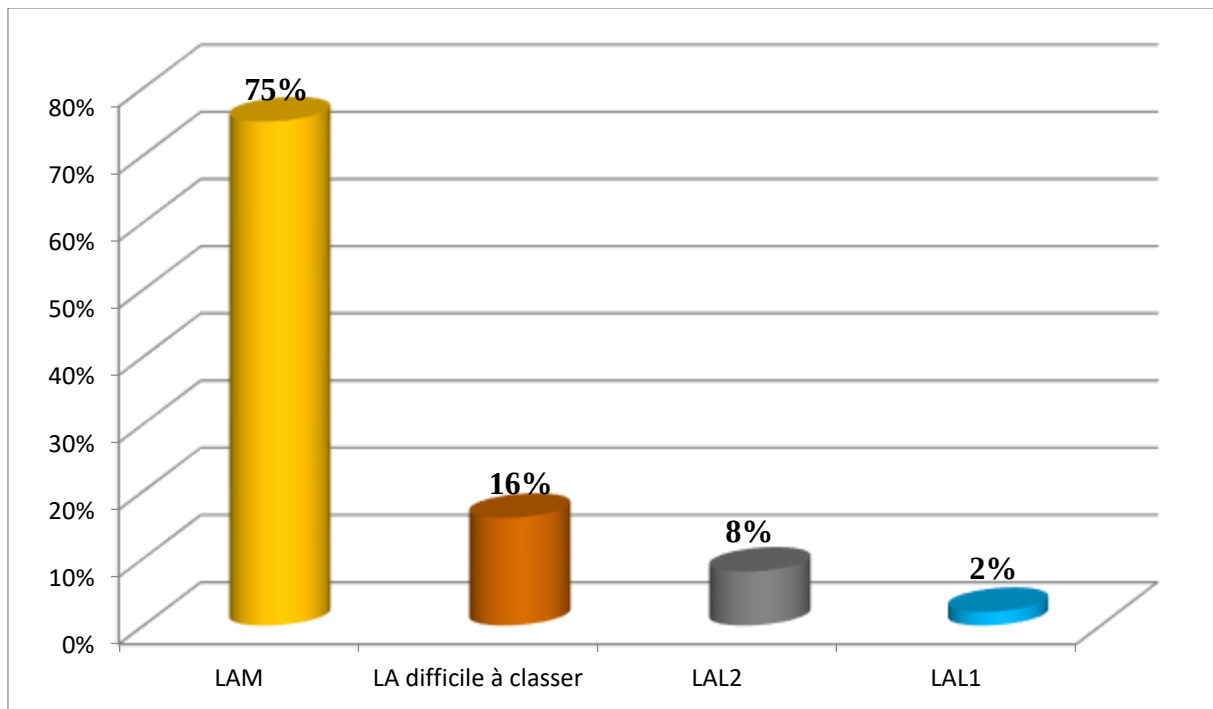


Figure 9 : Représentation graphique de la classification FAB des cas de LA colligés.

2.5 Classification immunophénotypique des LA colligés dans notre étude selon « EGIL »

Un antigène membranaire est considéré comme un marqueur positif pour sa lignée spécifique quand il est exprimé au-delà de 20 % des cellules, pour les antigènes cytoplasmiques le seuil est fixé à 10 %.

La classification EGIL confirme la prédominance des **LAM** avec un taux de **74%** contre 26 % des **LAL**.

Tableau IX : Classification EGIL des LA colligées au sein de notre population d'étude

	Effectif	Pourcentage
LAL	30	26%
LAM	86	74%
Total	116	100%

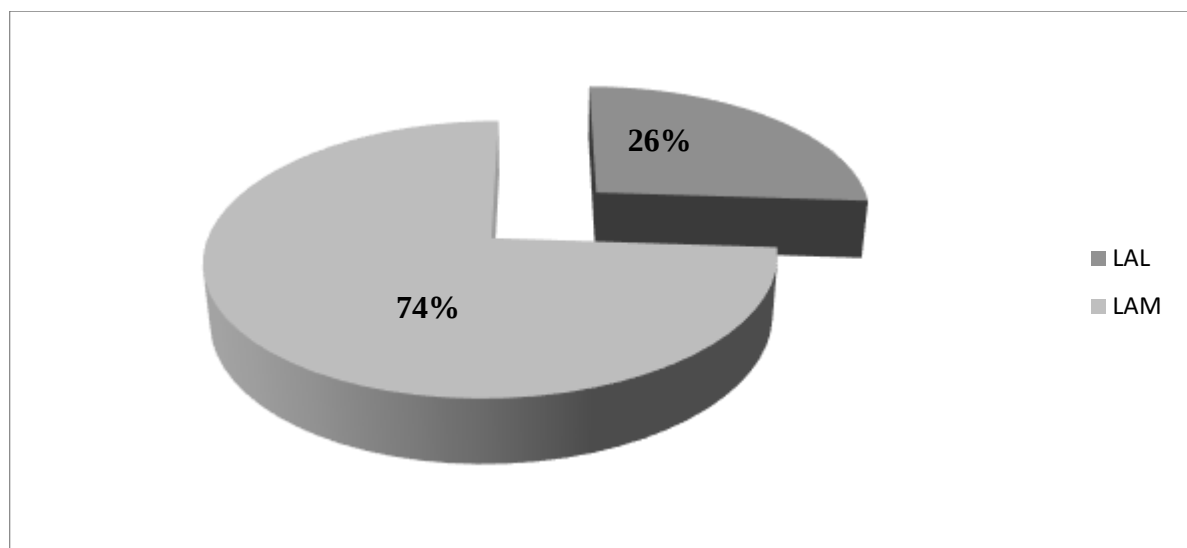


Figure 10 : Classification EGIL des LA colligées au sein de notre population d'étude

2.6 Le sous typage des cas de LAL selon les critères « EGIL »

Plus de la moitié des cas de notre population d'étude sont des LAL B soit 67 %.

Tableau X : Typage des LAL selon les critères EGIL

	Effectif	POURCENTAGE
LAL T	10	33%
LALB	20	67%
Total	30	100%

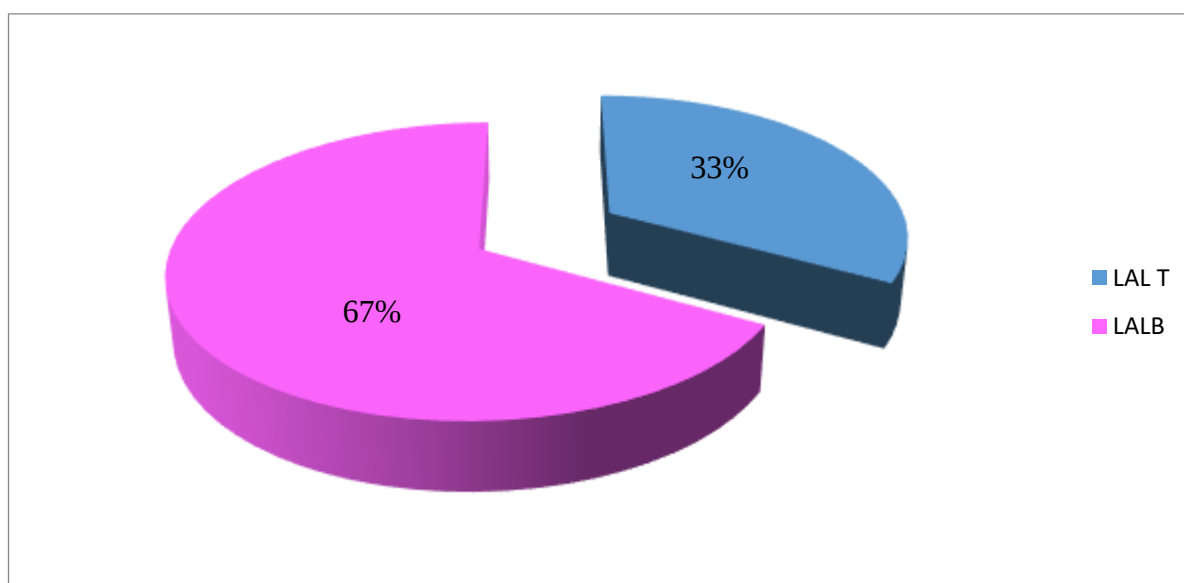


Figure 11 : Représentation de la répartition des types de LAL selon EGIL

2.7 Sous-classification des cas de LAM selon les critères « EGIL »

Sur les 86 cas de LAM soit 74% (86/116) de notre population d'étude, on objective une prédominance des LAM2 suivi de LAM3 puis de LAM5 avec respectivement 28%, 24% et 19% des cas.

Tableau XI : Sous-classification des cas de LAM selon les critères « EGIL »

	Effectif	Pourcentage
LAM 0	2	2%
LAM1	10	12%
LAM2	24	28%
LAM3	21	24%
LAM4	12	14%
LAM5	16	19%
LAM7	1	1%
Total	86	100%

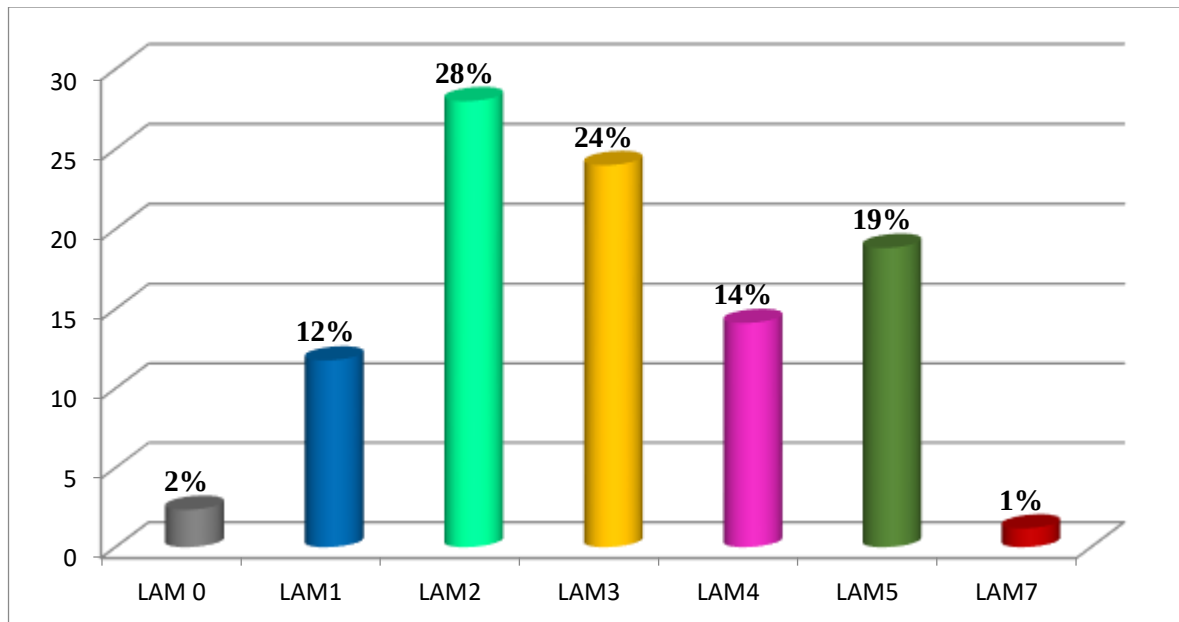


Figure 12 : Représentation graphique de la répartition des sous classes des cas de LAM selon « EGIL »

2.8 Sous-classification des cas de LAL B et T selon les critères « EGIL »

Les LAL B commune sont nettement majoritaires par rapport aux autres sous-groupes de LAL B avec un pourcentage de 63%, et les prés T représente la moitié des LALT.

Tableau XII : Sous-classification des LAL B et T selon les critères EGIL.

	Sous classes	Effectif	Pourcentage
LAL B	Pro B	0	0%
	Commune	12	63%
	Pré B	6	32%
	Mature	1	5%
LAL T	Pro T	2	25%
	Pré T	4	50%
	Corticale	0	0%
	Mature	2	25%

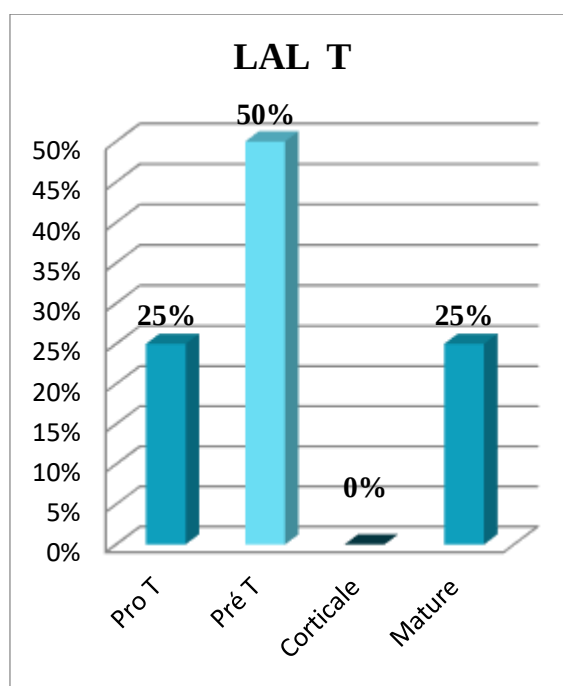
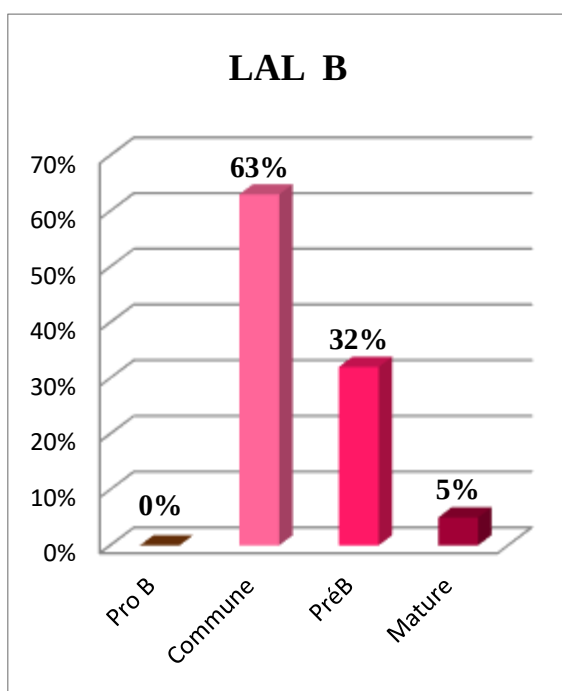


Figure 13 : Représentation graphique de la répartition des sous-groupes de LAL B et T selon les critères « EGIL ».

3 Etude descriptive des cas d'infections bactériennes et /ou fongiques chez les patients atteints de LA au cours de leur suivi thérapeutique

3.1 Fréquence des infections dans la population de notre série d'étude au cours de leur suivi thérapeutique

Sur les 116 patients de notre série, 67 patients ont présenté au moins une infection, soit 58% (Plus de la moitié des patients).

Tableau XIII : Fréquence des infections dans la population de notre série d'étude

	Effectif	Pourcentage
Non infecté	49	42%
Infecté	67	58%
Total	116	100%

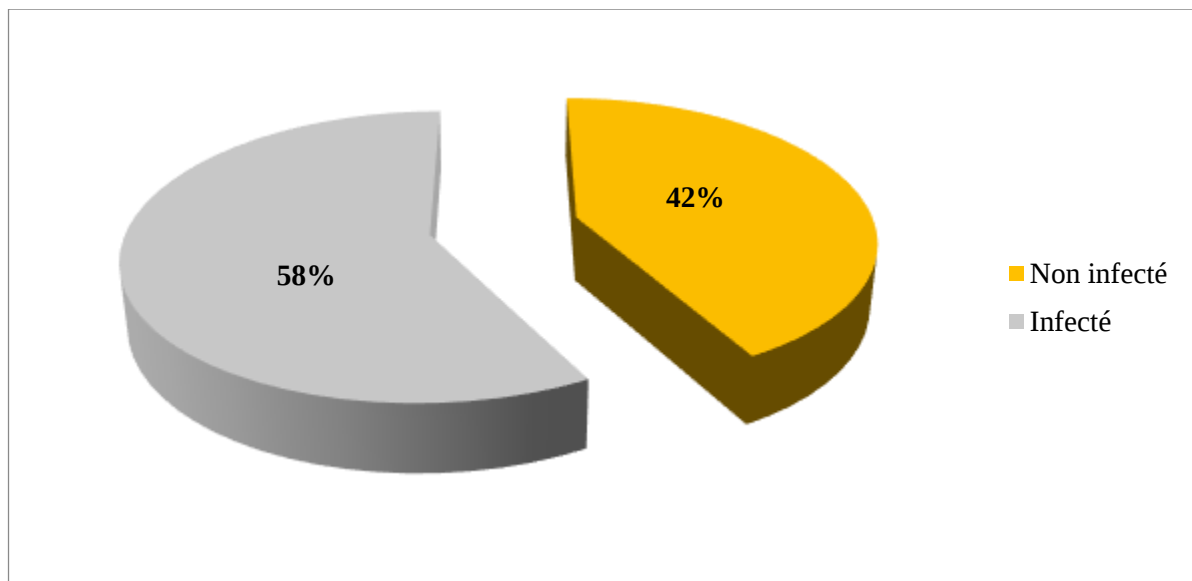


Figure 14 : représentation graphique de la fréquence des infections dans la population de notre série d'étude.

3.2 Analyse des données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique

52 patients étaient fébriles au diagnostic de l'infection bactérienne ou fongique

La localisation pulmonaire était la plus fréquente : les signes cliniques associés étaient les suivants : toux ($n = 12$), douleur thoracique ($n = 10$), dyspnée ($n = 30$).

Tableau XIV : Données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique

	Effectif	Pourcentage
Toux	12	18%
Dyspnée	30	45%
Douleur thoracique	10	15%
Fièvre	52	78%

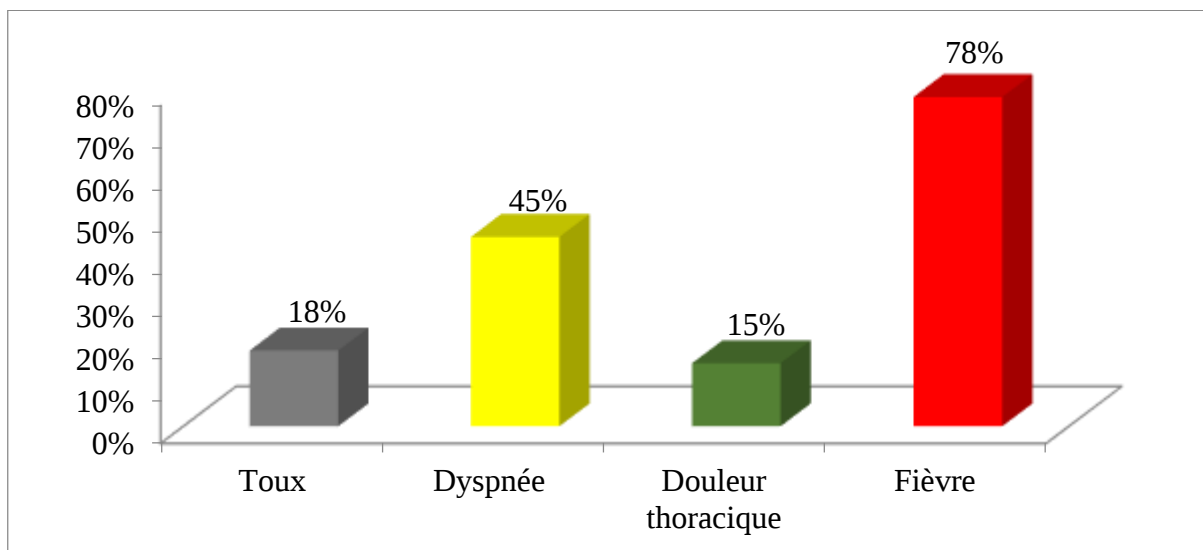


Figure 15 : Représentation graphique des données cliniques des patients ayant présenté au moins une infection fongique et /ou bactérienne prouvée au cours de leur suivi thérapeutique .

3.2.1 Fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et /ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée au cours de leur suivi thérapeutique

104/237 infections ont été associées à un épisode fébrile. Cependant, **52/67** patients infectés soit 78 % ont présentés des infections avec épisodes fébriles.

Tableau XV : Fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et/ ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée

	Effectif	Pourcentage
Infections avec épisodes fébriles	104	44%
Infections sans fièvres	84	35%
Non précisé	49	21%
Total	237	100%

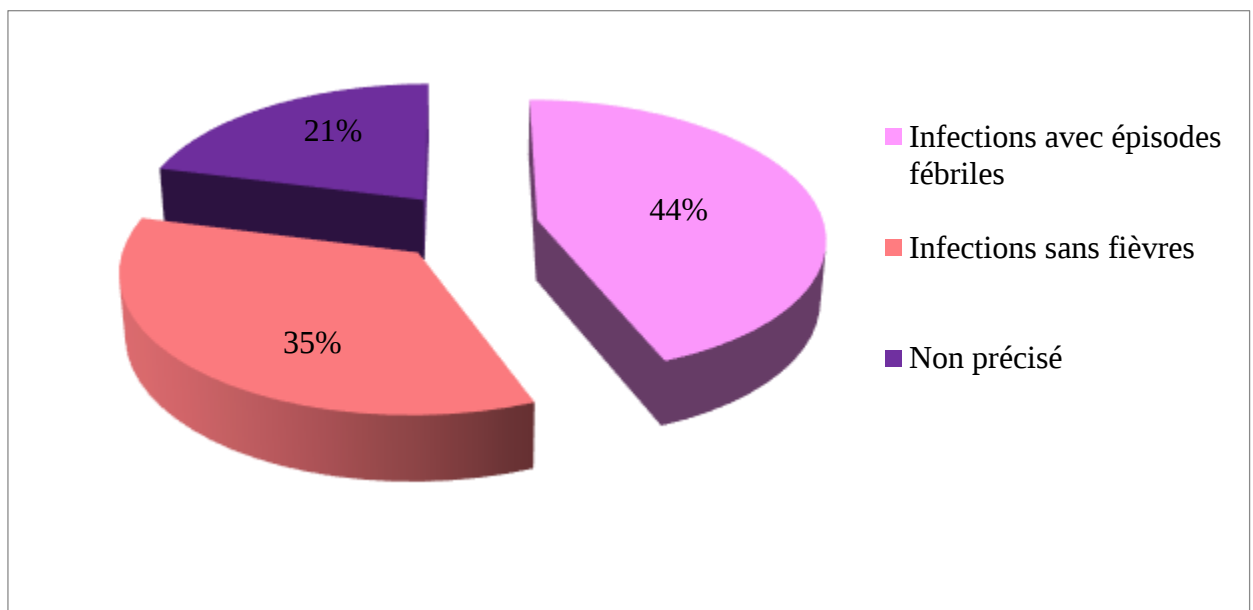


Figure 16 : Représentation graphique de la distribution de la fréquence des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection fongique et/ ou bactérienne chez les patients ayant présentés au moins une infection prouvée.

3.2.2. Distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique

La localisation pulmonaire était la plus fréquente (125 infections / 254) soit 49 % du total des infections, suivi de 23 % (58 cas / 254) de cas de septicémie.

Tableau XVI : Distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique

	Effectif	Pourcentage
Pulmonaire	125	49%
Gastro-intestinal	52	21%
Sang	58	23%
Peau et tissus mous	11	4%
Génito-urinaire	6	2%
Gingival	2	1%

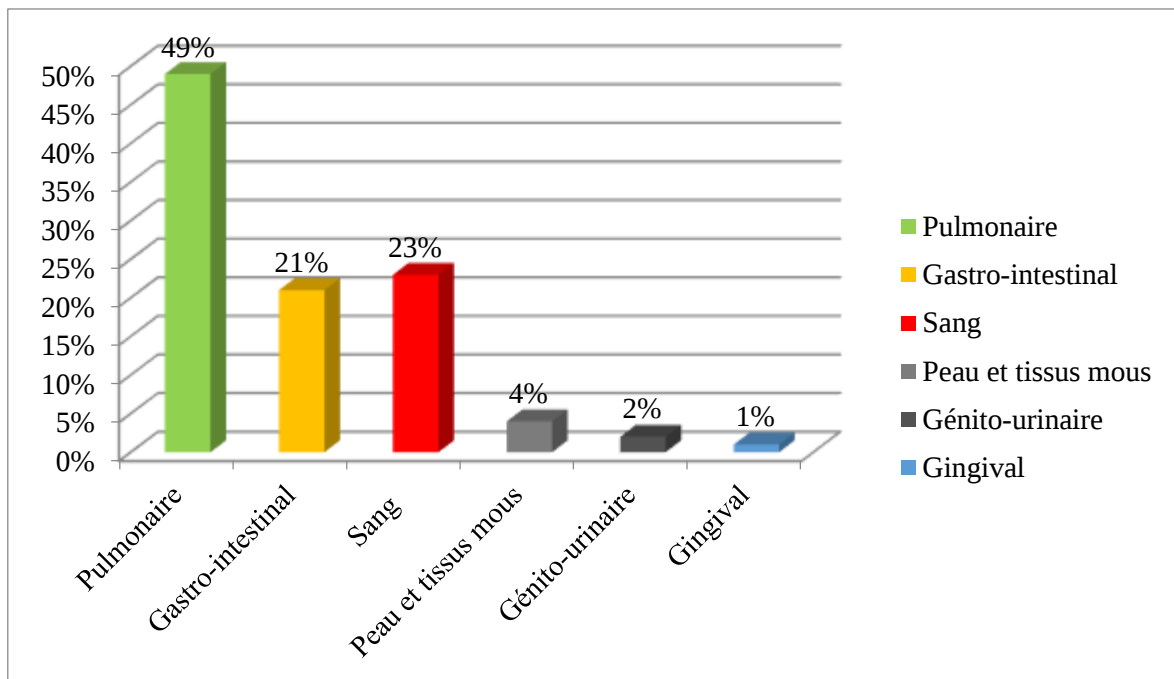


Figure 17 : Représentation graphique de la distribution des infections selon leur localisation au cours de leur suivi thérapeutique

3.3 Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés :

Nous avons dénombré 376 **infections**, dont 313 infections bactériennes **soit 83% et 63** infections fongiques soit **17%**. Une prédominance des infections bactériennes est constatée.

Tableau 1 : Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés

	Effectif	Pourcentage
Infections bactériennes	313	83 %
Infections fongiques	63	17 %
Total	376	100 %

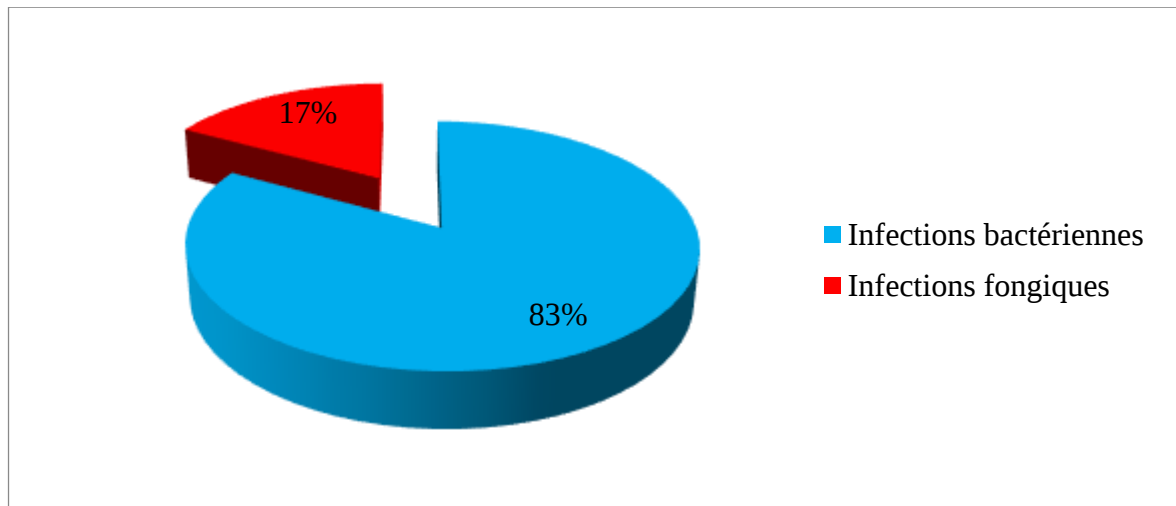


Figure XVII : Fréquence de la distribution des infections fongiques et bactériennes au cours du suivi thérapeutique des patients infectés .

3.4 Distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique

Nous avons dénombré 376 **infections** prouvées et retrouvées au cours du suivi thérapeutique des patients infectés.

83 % sont des infections bactériennes avec une prédominance des Bacilles Gram Négatives « BGN » dont essentiellement : *Klebsiella sp* (15%), *Escherichia coli* (15%) et 37 % des infections sont à Cocci Gram Positives « CGP » : *Streptococcus sp* (16%), tandis que les infections fongiques ont présentées 17 % (63 cas) de l'ensemble des infections diagnostiquées et dominées par les infections à *Candida* (60 cas) 16 % .

Tableau XVIII : Distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique

			Effectif	Pourcentage
Bactéries 313(83%)	Bacille gram - 183 (49%)	Klebsiella	57	15%
		Escherichia coli	56	15%
		Pseudomonas aeruginosa	30	8%
		Entérobacter	20	5%
		Proteus	6	2%
		Citrobacter	5	1%
		Serratia	3	1%
		Yersinia	1	0%
	Cocci gram + 117(37%)	Streptocoque	59	16%
		Staphylocoque	35	9%
		Entérocoque	23	6%
	Bacille gram +	Acinetobacter boumannii	13	3%
Infections Fongiques 63 (17%)	Candida		60	16%
	Aspergillus		1	0%
	Géothrichum		1	0%
	Levures		1	0%

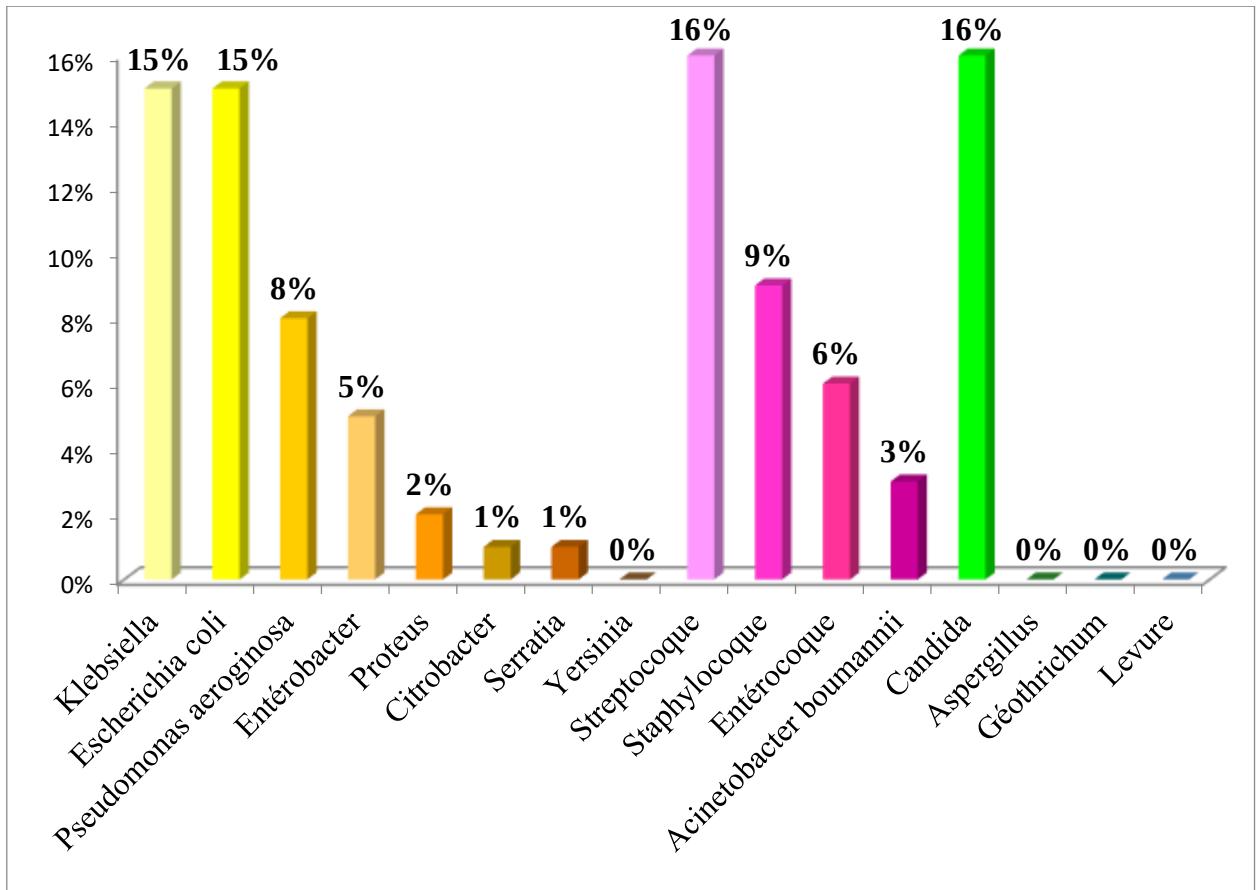


Figure 18 : Représentation graphique de la distribution des infections selon le type de germes isolés sur des cultures positives au cours du suivi thérapeutique

3.5 Distribution des infections bactériennes à Gram positives et à Gram négatives :

Sur les 313 infections bactériennes diagnostiquées une prédominance des infections à BGN est constatée soit 58%.

Tableau XIX : Répartition des infections à Gram positives et à Gram négatives

	Effectif	Pourcentage
BGN	183	58%
CGP	117	37%
BGP	13	4%
Total	313	100%

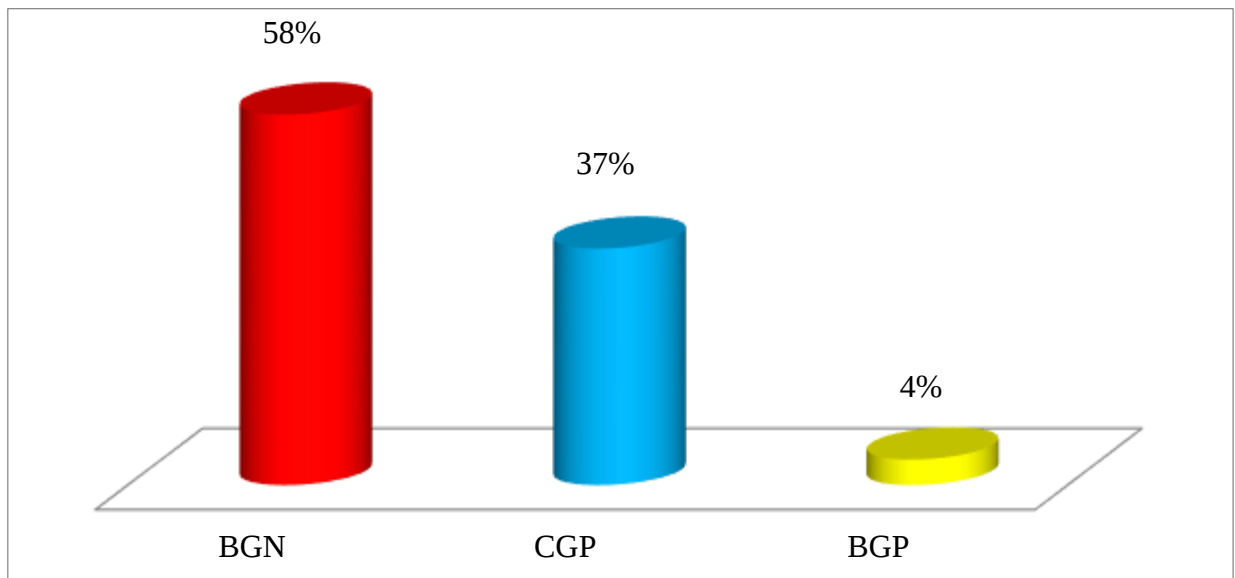


Figure 19 : Représentation graphique des infections à Gram positives et à Gram négatives

☞ Distribution des infections à *Klebsiella* :

L'espèce *Klebsiella pneumoniae* domine les infections à *Klebsiella* avec un taux de 95%.

Tableau XX : Distribution des infections à *Klebsiella*

	Effectif	Pourcentage
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	54	95%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	5%
Total	57	100%

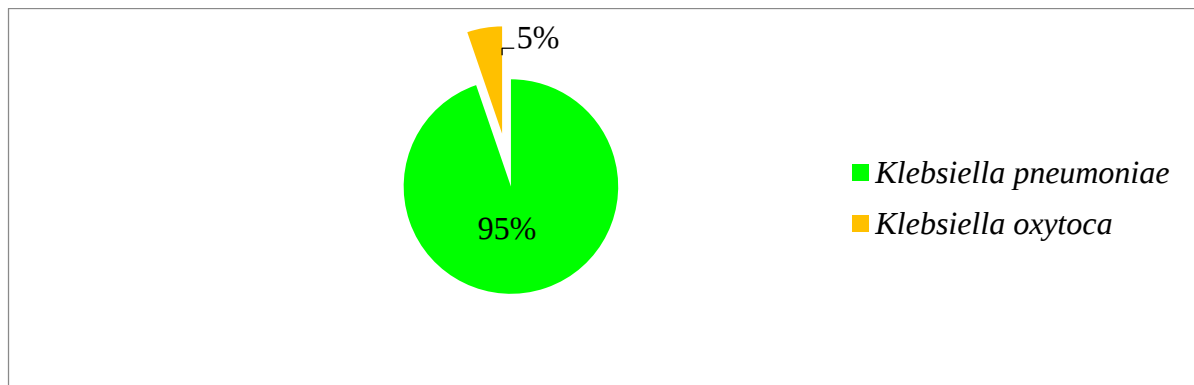


Figure 20 : Représentation graphique de la distribution des infections à *Klebsiella*

☞ Distribution des infections à *Enterobacter* :

Les infections à espèce *Enterobacter cloacae* et *Enterobacter amnigence* ont présentées 35% et 10% respectivement des infections à *Enterobacter*

Tableau XXI : Répartition des infections à *Enterobacter*

	Effectif	Pourcentage
<i>Enterobacter sp</i>	11	55%
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	35%
<i>Enterobacter amigence</i>	2	10%
Total	20	100%

☞ **Distribution des infections à Proteus :**

Sur les 6 infections à *Proteus*, 2 cas sont à *Proteus vulgaris* et 4 cas à *Proteus mirabilis*.

Tableau XXII : Distribution des infections à Proteus

	Effectif	Pourcentage
<i>Proteus vulgaris</i>	2	33%
<i>Proteus mirabilis</i>	4	67%
Total	6	100%

☞ **Distribution des infections à Citrobacter :**

Sur les 313 infections bactériennes 5 infections uniquement à *Citrobacter* ont été diagnostiquées avec 3 à *Citrobacter sp* et 2 à *Citrobacter freundii*.

Tableau XXIII : Distribution des infections à Citrobacter

	Effectif	Pourcentage
<i>Citrobacter sp</i>	3	60%
<i>Citrobacter freundii</i>	2	40%
Total	5	100%

☞ **Distribution des infections à Streptocoque :**

Parmi les infections à CGP, on note 4 cas à *Streptocoque beta hémolytique* soit 7% des infections à *Streptocoque*.

Tableau XXIV: Distribution des infections à Streptocoque

	Effectif	Pourcentage
<i>Streptococcus sp</i>	52	88%
<i>Streptococcus beta hémolytique</i>	4	7%
Streptocoque groupe D	2	3%
Streptocoque groupe C	1	2%
Total	59	100%

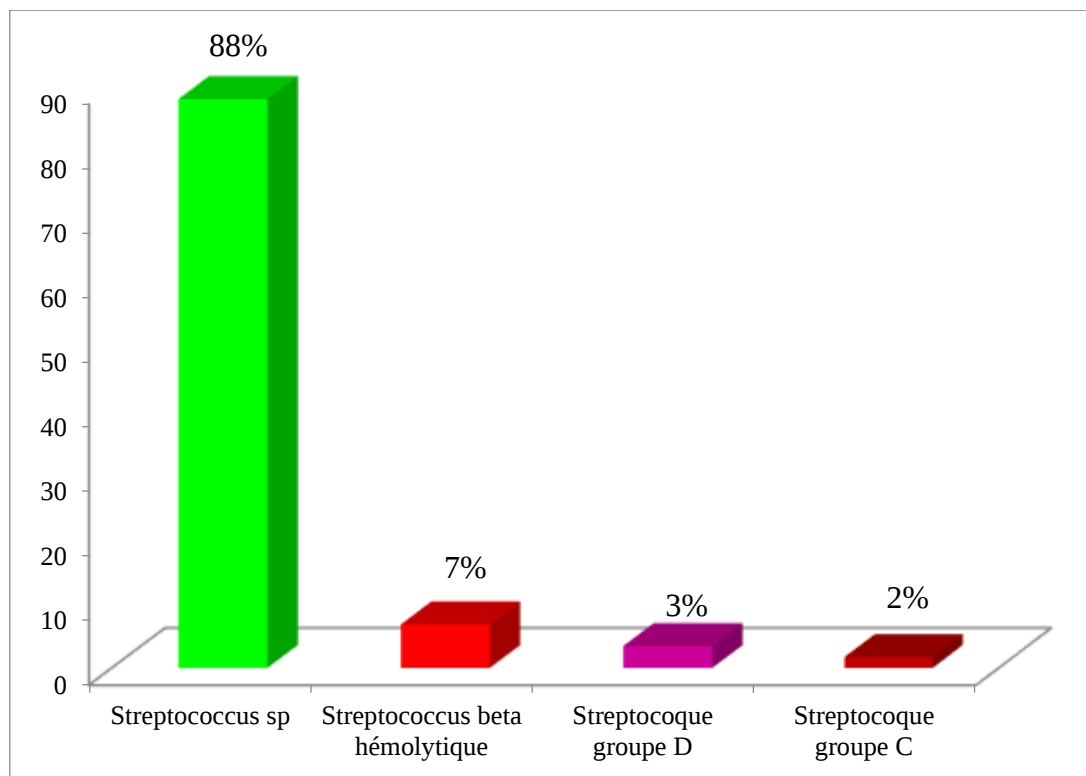


Figure 21 : Représentation graphique de la distribution des infections à *Streptocoque*

☞ **Distribution des infections à Staphylocoque :**

L'infection à *Staphylococcus aureus* a été retrouvée dans 8 cas soit 23 %. Cette infection a mis en jeu le pronostic vital de tous ces patients.

Tableau XXV : Distribution des infections à *Staphylocoque*

	Effectif	Pourcentage
<i>Staphylococcus coagulase négative</i>	14	40 %
<i>Staphylococcus sp</i>	13	37 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	23 %
Total	35	100 %

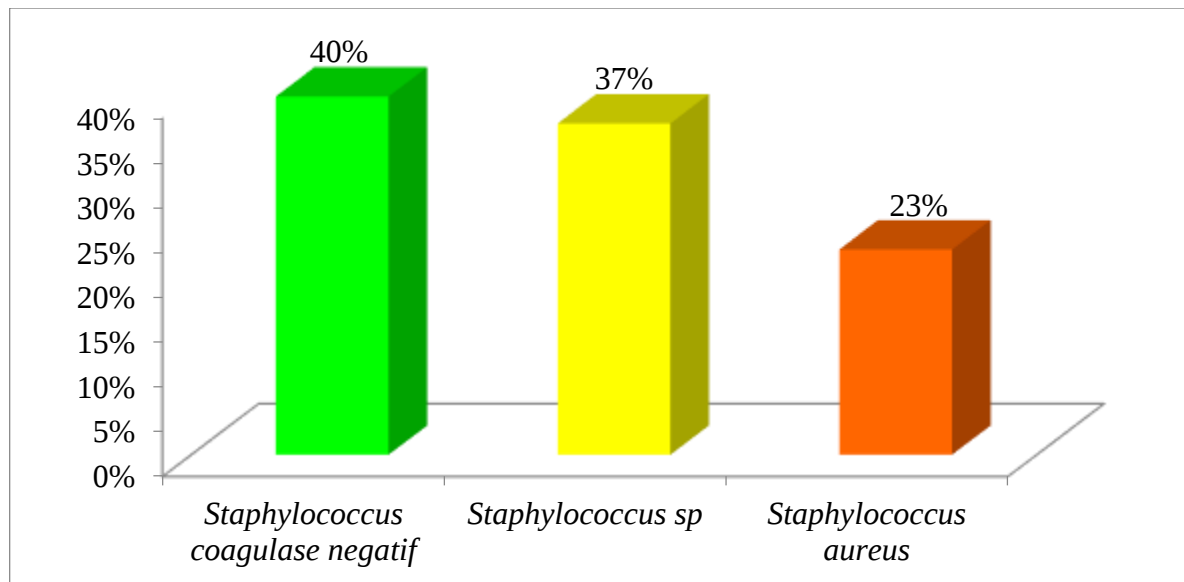


Figure 22 : Représentation graphique de la distribution des infections à *staphylocoque*.

☞ **Distribution des infections à *Entérocoque* :**

On note une prédominance d'infection à *Enterococcus sp* (16 cas soit 70 %).

Tableau XXVI : Distribution des infections à *Enterocoque*

	Effectif	Pourcentage
<i>Enterococcus sp</i>	16	70%
<i>Enterococcus faecium</i>	6	26%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	4%
Total	23	100%

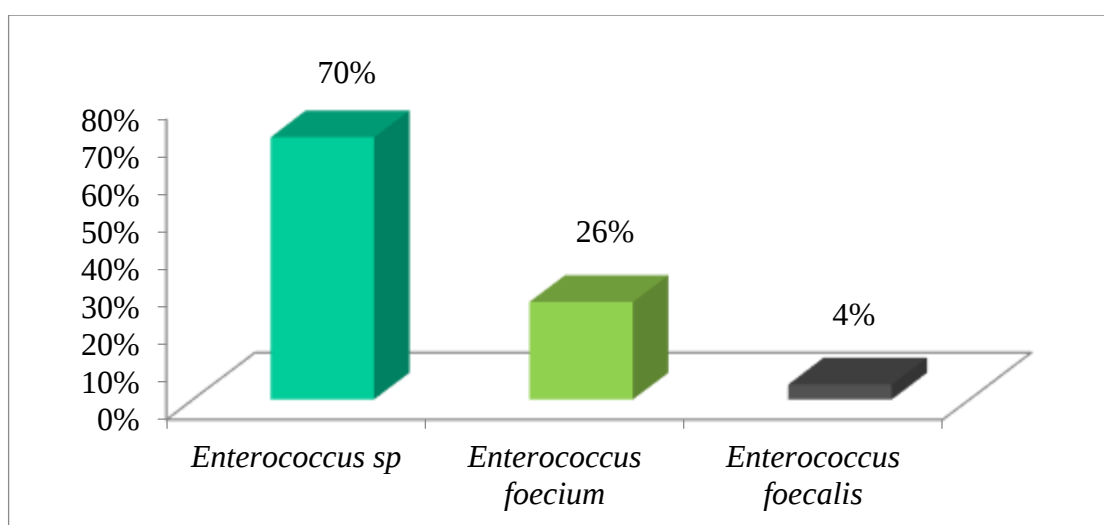


Figure 23 : Représentation graphique des infections à Entérocoque

☞ **Distribution des infections fongiques à *Candida* :**

Prédominance de l'infection fongique à *Candida sp* 38 cas (soit 63 %)

TableauXXVII : Distribution des infections fongiques à *Candida*

	Effectif	Pourcentage
Candida sp	38	63%
Candida albicans	22	37%
Total	60	100%

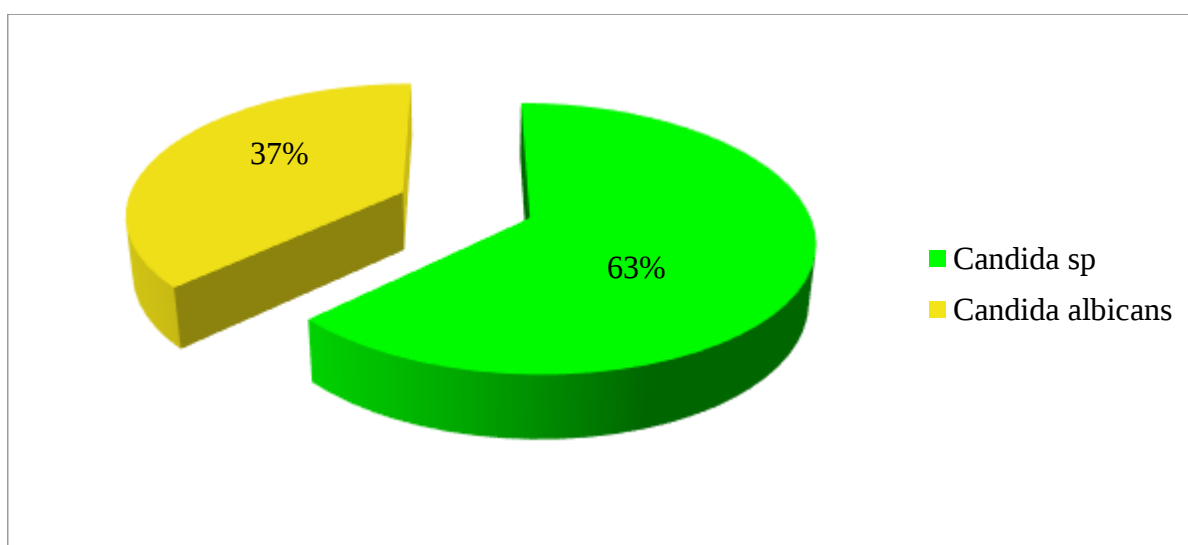


Figure 24 : Représentation graphique de la répartition des infections à *Candida*

4 Distribution des cas de Bactériémie et de Fongémie avec hémoculture positive

65 germes ont été isolés dans les hémocultures. La bactériémie représente 80 % des infections, avec une prédominance des GN soit 57 % des cas. La fongémie représente uniquement 20% des cas.

Escherichia coli prédomine la bactériémie avec un taux de 18%.

La Candidémie à *Candida* sp prédomine les infections fongiques invasives sanguines (fongémie).

Tableau XXVIII : Distribution des germes isolés par hémoculture positive

			Effectif	Pourcentage
Bactéries 52 (80%)	Bacille gram - 37 (57%)	Escherichia coli	12	18%
		Klebsiella pneumoniae	8	12%
		Pseudomonas aeruginosa	8	12%
		Entérobacter sp	3	5%
		Entérobacter cloacae	2	3%
		Citrobacter freundii	1	2%
		Yersinia	1	2%
	Cocci gram + 13 (20%)	Staphylococcus aureus	5	8%
		Staphylocoque coagulase -	3	5%
		Staphylococcus sp	2	3%
		Streptococcus sp	2	3%
		Streptocoque beta hémolytique	1	2%
	Cocci gram -	Acinetobacter baumannii	2	3%
Infections fongiques 13 (20%)	Candida		11	17%
	Geotrichum		1	2%
	Levure		1	2%

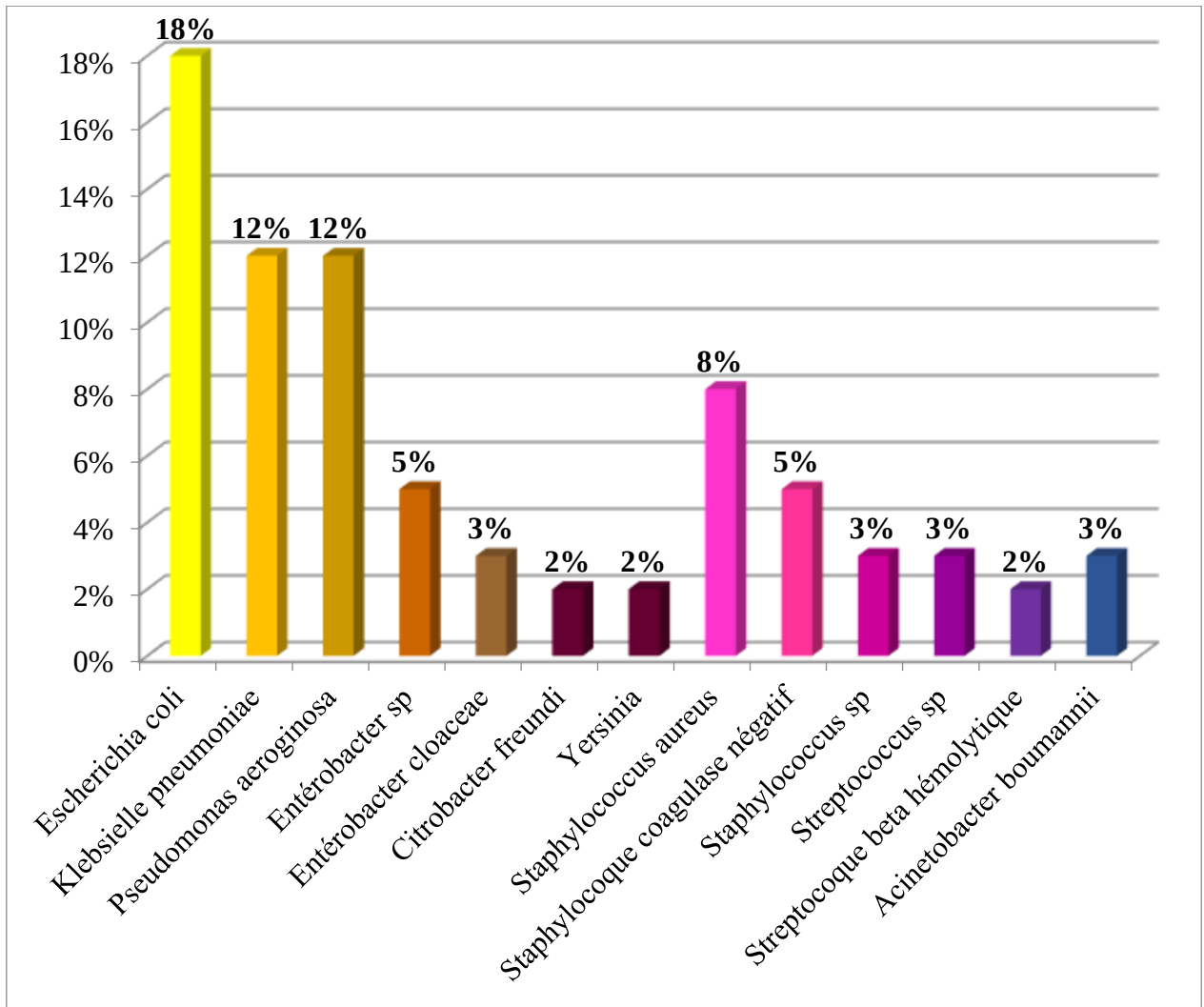


Figure 25 : Représentation graphique de la distribution des différents types de bactéries isolés sur hémoculture positive

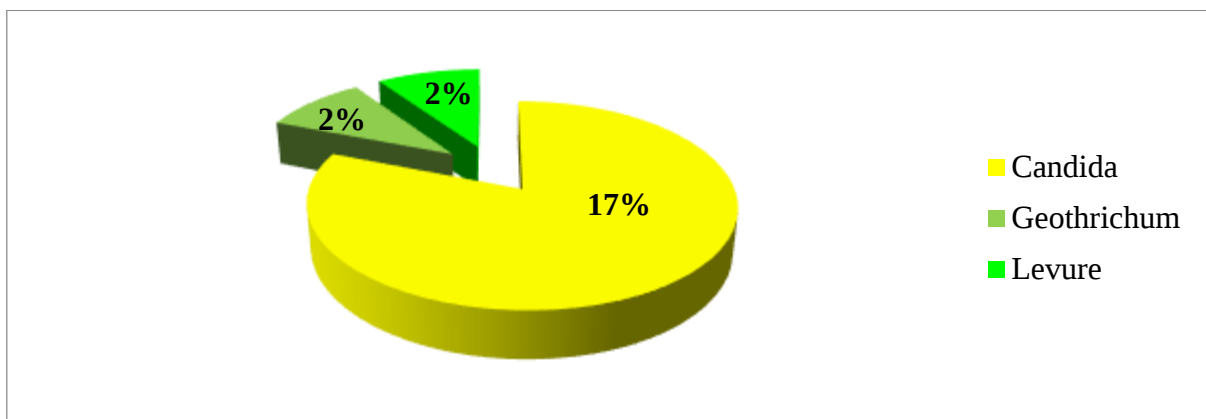


Figure 26 : Représentation graphique de la distribution des infections fongiques isolées sur hémoculture

5 Fréquence des infections selon les protocoles de la chimiothérapie

On constate une nette prédominance des infections au cours du traitement par le protocole Rubidomycine –**Aracytine** avec un taux de 85%.

Pour les 4 protocoles de la chimiothérapie anticancéreuse les infections diagnostiquées sont dominées par les infections bactériennes par rapport aux infections fongiques.

Les infections bactériennes à GN (182 cas) ont une fréquence élevée par rapport à celle du GP (129 cas).

Tableau XXIX : Fréquence des infections selon les protocoles de la chimiothérapie

Protocole	Infections bactériennes		Infections fongiques	Total des infections	Pourcentage
	Gram +	Gram-			
Rubidomycine /Aracytine	106	156	56	318	85%
Linker	7	9	3	19	5%
GRAAL	13	13	3	29	8%
GRAAPH	3	4	1	8	2%
Total	129	182	63	374	100%

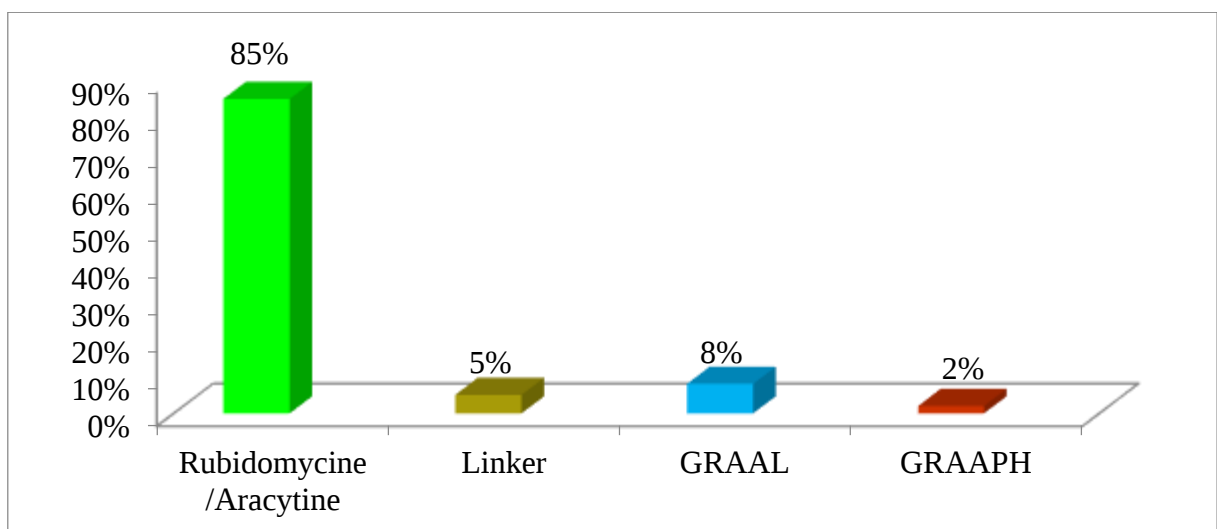


Figure 27 : Représentation graphique de la fréquence des infections selon les protocoles de chimiothérapie

6 Répartition des infections selon les phases du traitement de la chimiothérapie

376 infections recensées au cours du suivi des patients infectés, 175 ont été diagnostiquées durant la phase d'induction et 81 durant la phase de consolidation soit respectivement 47%, 22%.

Durant toutes les phases du traitement antimitotique, la fréquence des infections bactériennes est élevée par rapport à celle des infections fongiques.

Tableau XXX : Distribution des infections au cours des différentes phases du traitement antimitotique

		Infections bactériennes		Infections fongiques	Total	Pourcentage
		Gram-	Gram+			
Avant chimiothérapie		13	10	5	28	7%
Au cours de chimiothérapie	Induction	82	68	25	175	47%
	Consolidation	45	16	20	81	22%
	Autres phases	46	33	13	92	24%
Total		186	127	63	376	100%

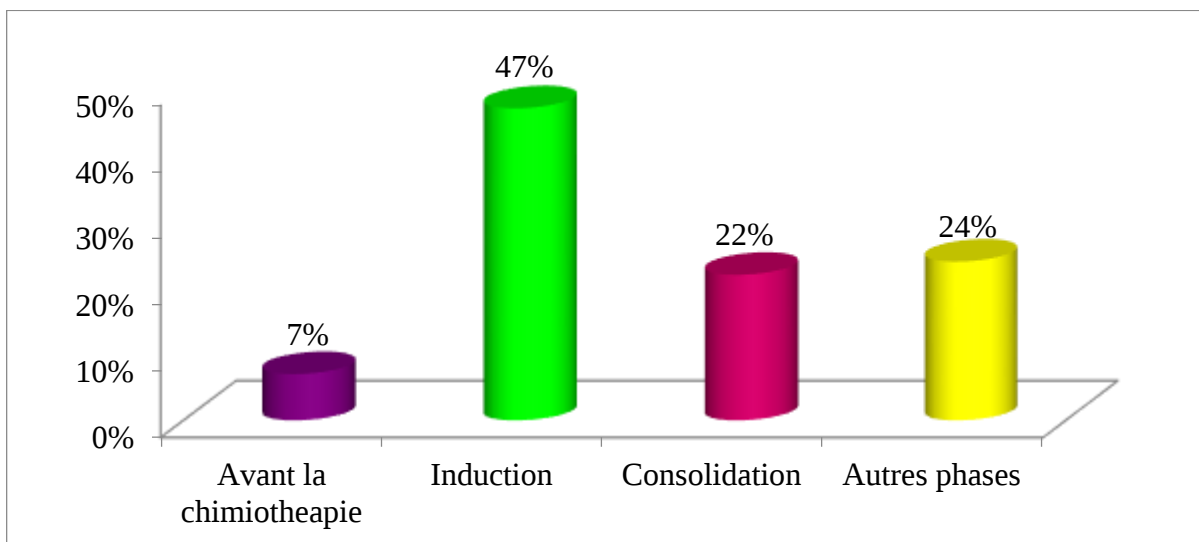


Figure 28 : Représentation graphique de la distribution des infections au cours de différentes phases du traitement antimitotique

7 Distribution des infections selon leur localisation et la phase du traitement :

On note **128** infections prouvées au cours de la phase **d'induction** et **63** au cours de la phase de **consolidation**.

Les infections des **voies pulmonaires** ont été prédominantes au cours de la phase **d'induction** et de **consolidation** soit **41%** pour chaque phase.

Tableau XXXI : Distribution des infections selon leur site et la phase du traitement

	Induction	Consolidation
Pulmonaire	52(41%)	26(41%)
Gastro-intestinal	38(30%)	15(24%)
Sang	23(18%)	18(29%)
Peau et tissus mous	10(8%)	2(3%)
Génito-urinaire	3(2%)	2(3%)
Gingival	2(2%)	0(0%)
Total	128(100%)	63(100%)

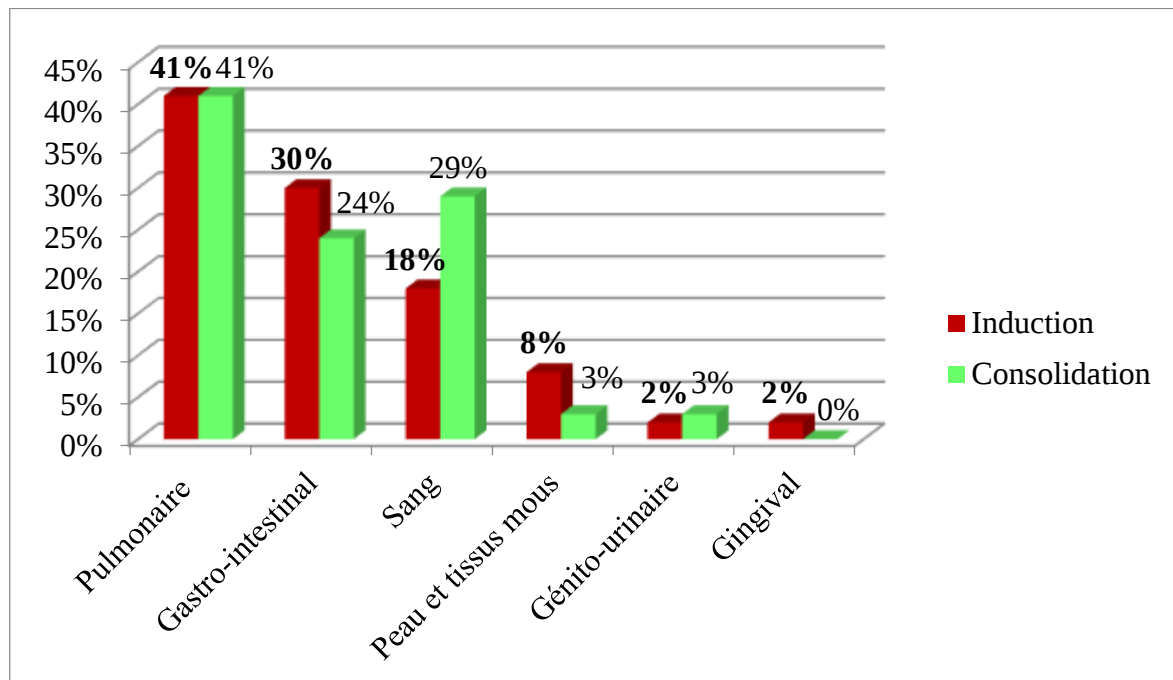


Figure 29 : Représentation graphique de la distribution des infections selon leur localisation et la phase du traitement antimitotique.

8 Etude du statut de la population d'étude à la date des dernières nouvelles

Parmi les 116 patients de la population d'étude 70% sont décédés, 38% des patients décédés ont présenté des infections au cours de leur suivi et uniquement 9 patients ont été vivants au moment de la récolte de nos données soit 8% de la population générale.

Les principales causes de décès des patients ayant au moins une infection prouvée sont essentiellement dues au choc septique (6cas) et à l'hémorragie interne (4 cas).

Tableau XXXII : Le statut des patients de la population générale

	Décédé	Vivant	Perdu de vue
Infecté	44 (38%)	7 (6%)	16 (14%)
Non infecté	37 (32%)	2 (2%)	10 (9%)

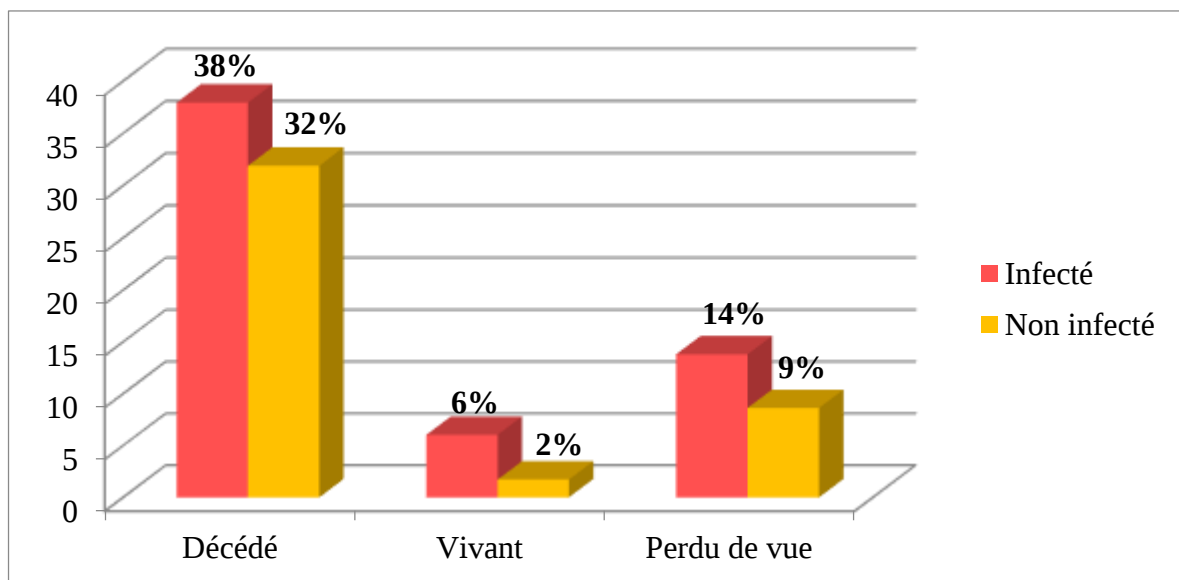


Figure 30 : Représentation graphique du statut des patients de la population d'étude à la date des dernières nouvelles

Chapitre III : Discussion

1 Biais et limites de l'étude

Les données analysées ont été recrutées rétrospectivement à partir des fiches et des dossiers médicaux ce qui nous a posé des difficultés lors de leurs exploration :

- Certains dossiers de patients n'ont pas été complètement renseignés ;
- Perte de dossiers vue les mauvaises conditions d'archivage ;
- Manque de données relatives au suivi des patients ;
- Le nombre élevé des patients perdu de vue ;
- Des analyses biologiques non faite pour l'ensemble des patients : CRP et le taux de PNN.

2 Comparaison des principaux résultats

2.1 Analyse des aspects épidémiologiques

- **L'âge des patients**

L'âge moyen de nos patients quel que soit le sexe et le type de LA est de 41 ans ± 16.78 avec des âges extrêmes de 16 ans et 76 ans ce qui correspond aux données de l'étude de **Michael et Viola au USA** [80], qui retrouve que l'âge des patients variait de 16 à 80 ans avec une moyenne de 50 ans .

La LA touche préférentiellement la tranche d'âge [15-25] soit 25% avec un pic à 16 ans (5%), un taux similaire a été observé dans l'étude **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik en Inde**[81] qui a rapporter un pourcentage de 25 % des patients ayant un âge compris entre [15-25] néanmoins dans cette étude la tranche d'âge la plus touché était [26-35] avec un l'âge médian d'apparition de LA était de 28 ans .

D'après notre étude la fréquence de LA chez les hommes était élevé à la tranche d'âge de [15-25] ans, alors que chez les femmes la tranche d'âge [36-45] ans était la plus touchée.

Dans notre étude l'âge médian d'apparition de la LAL est de 34,4 ans alors que celui de LAM est de 34,2 ans, ces résultats ne rejoindre pas la littérature ou on trouve que l'âge médian d'apparition de LAM est de 63 ans et celui des LAL est de 20 ans et cela peut être expliquer par l'influence des mauvaises habitudes alimentaires des sujets jeunes contrairement au sujets plus âgés ainsi que le type de profession.

- **Sexe des patients**

Nous avons colligé 65 patients de sexe masculin et 51 patients de sexe féminin, soit respectivement 56 % et 44 % de l'ensemble des cas.

Le sex-ratio Homme (H) / Femme (F) : $H/F = 1,27$, ceci est en accord avec plusieurs auteurs qui évoquent une légère prédominance des hommes par rapport aux femmes, comme le montre l'étude **Michael et Viola, au USA** [80] qui a rapporté un sexe ratio de 1.6, alors que l'étude de **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik en Inde** [81] a montré que la LA est beaucoup plus fréquente chez les hommes (75,9%) que les femmes (24,2%) avec une sex-ratio de 3,1.

- **Distribution de la fréquence des cas de patients infectés ou non en fonction de l'année du diagnostic de la LA**

Sur les 116 patients de notre population d'étude, 67 ont été infectés soit 58% (plus de la moitié). On note une augmentation des infections au cours des 4 années, où le pourcentage passe de 50% en 2012 à 67% en 2015 et cela peut être expliqué par le : manque d'hygiène éventuellement faute de salles de bain ou douches, le comportement du personnel hospitalier qui parfois sous-estime le risque ou le comprend mal, ou encore la mobilité des patients (fréquemment transférés d'un établissement ou service à l'autre).

2.2 L'Analyse des données biologiques au diagnostic de LA

- **Analyse des données de l'hémogramme à l'admission :**

Le taux moyen d'hémoglobine chez nos patients était de avec une moyenne de 7,9 g/dl $\pm 1,9$ et varie entre 4,5 g/dl et 15,5 g/dl.

Dans notre série d'étude, 97% de nos patients avaient un taux d'hémoglobine < 11 g/dl, dont 4% des cas ont eu une anémie très profonde ($Hb < 5$ g/dl). Ceci n'est pas en accord avec l'étude de **Benjelloun S au Maroc en 2011**[82] qui retrouve un taux moyen de 6,2 g/dl avec une variation entre : 3 et 11 g/dl. Tous leurs malades étaient anémiques, dont 36% ont eu une anémie très profonde (inférieur à 5g/dl)

La non superposition des résultats peut être due à la différence de la taille des échantillons ou bien le délai de consultation.

L'hyper leucocytose variant de 10 à 50 G/L représente la forme majoritaire au diagnostic de la LA chez l'enfant, 48 cas soit 41%,

En comparant nos résultats à ceux de **l'étude de Benjelloun S au Maroc en 2011[82]** on perçoit une superposition avec prédominance de la forme hyperleucocytaire variant de 10 à 50 G/L (40%).

▪ Analyse des données du myélogramme

Dans notre étude, la LAM était la plus fréquente avec **75%** que la LAL avec **10%**, ces résultats rejoignent les données de la littérature et ont été confirmés par l'étude **Michael et Viola[80]** qui a démontré que **53%** des 78 patients de cette étude étaient des LAM et **20%** étaient des LAL.

16 % des cas étaient difficiles à classer selon FAB et ayant nécessité l'utilisation de la classification EGIL pour redresser le diagnostic.

▪ Analyse des données de l'immunophénotypage :

L'immunophénotypage est le seul examen permettant d'affirmer le caractère lymphoïde ou myéloïde et donc de diagnostiquer une LAL et certaines LAM très peu différenciées ou rare.

La classification EGIL confirme la prédominance des LAM avec un pourcentage de **74%** contre 26% des LAL. Sur les 86 cas de LAM de notre population d'étude, on a objectivé une prédominance des LAM2 suivi de LAM3 puis de LAM5 avec des pourcentages de 28%, 24% et 19% respectivement.

Sur les 30 patients atteints de LAL, **67%** sont de type LAL B et **33%** sont de type LAL T. L'étude de **Dr.OUKIDE à Blida [83]** a trouvée **48,3%** de LALB et **51,7%** de LALT chez l'adulte.

Parmi les cas de LAL B, le sous type LALB commune est majoritaire **63 %** des cas, **un** patient a présenté des blastes de types B matures. D'autre part, nous n'avons **pas** enregistré des cas de LAL Pro-B, cette entité est très rare et présente le pronostic le plus défavorable des LAL B, l'étude de **Dr.OUKIDE à Blida [83]** a retrouvée : **19.7%** pré B, **15%** B commune, **6.2%** B mature et **2.6%** pro B.

Dans notre étude les LAL T ont été réparties comme suit : LAL pré T 50%, LALT pro T 25%, LALT mature 25%.

2.3 Les infections au cours de LA

La neutropénie est défini comme un nombre de neutrophiles inférieur à 500 / L.

La fièvre chez le neutropéniques est définie comme une seule température orale $\geq 38,3$ °C, ou une température $\geq 38,0$ °C pendant ≥ 1 heure.

Le terme d'infection microbiologiquement définie est utilisé si un agent pathogène significatif est identifié à partir d'un site normalement stérile, ou d'un site affecté, par culture ou biopsie.

Sur les 116 patients de notre série, 67 cas ont présenté au moins une infection, soit 58%. (Plus de la moitié des cas).

▪ Données cliniques des patients infectés

Au total, 104 épisodes fébriles sont associées à une infection prouvée microbiologiquement 52 patients soit 78% du total des patients infectés.

Le nombre des épisodes fébriles associées à une infection documentés microbiologiquement dans l'étude de **Cannas G et al 2012** [84] ont été 6 fois plus élevées (608 épisodes). Dans l'étude de **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik**[82] 112 patients présentant des signes d'infection avaient des épisodes fébriles soit 93%.

▪ La localisation des infections

Nous avons dénombré 60 patients sur 67 qui ont présenté au moins une seule localisation d'infection.

NB : Pour une localisation d'infection on isole un ou plusieurs microorganisme(s).

Sur les 67 patients développant des infections avant et au cours de la chimiothérapie on note 254 infections répartie sur 6 localisations différentes, dont 125 infections touchent les voies respiratoires (pulmonaires) soit 49% suivi de 58 septicémie (23%), 52 gastro-intestinales (21%), 11 de la peau et des tissus mous (4%), 6 des voies génito-urinaires (2%) et 2 infections gingival (1%) par ordre de fréquence décroissante, ces résultats sont superposables à l'étude **Cannas G et al** [84] où les infections étaient

principalement des infections respiratoire (26%), les infections sanguines se sont produites dans 314 des 1054 infections documentées (30%), de la peau (19%), les infections gastro-intestinales (11%) et les infections dentaires (16%).alors que l'étude de **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik[82]** a montré que les L'infection des voies respiratoires ont représenté 32,6% du total des infection alors que les infection gastro-intestinal ont représenté (18,0%), et celles des voies génito-urinaires (6,4%), de celle de la peau et des tissus mous (3,5%), par ordre de fréquence décroissante .

▪ Les infections fongiques et bactériennes

Nous avons dénombré **376 infections**, dont 313 infections bactériennes soit **83% et** 63 infections fongiques soit **17%**. Une prédominance des infections bactériennes est constatée.

Tous les 67 patients ont présentés des infections bactériennes alors qu'uniquement 34 patients ont présentés des infections fongiques.

Les infections fongiques ont présentée 17%(63) de l'ensemble des infections diagnostiquées.

La majorité des infections fongiques sont à candida (60 /63), 35% ont été à *Candida albicans*, on note également un cas d'aspergillose pulmonaire.

Dans l'étude de **Jin-Hong Yoo et al [85]** ont diagnostiqué 72 cas d'infections fongique.

Nous avons identifié 376 germe (63 germes ont étaient isolés par hémoculture et 318 provenant d'autres sites), dont 313 infections bactériennes soit 83% avec une dominance des BGN: *Klebsiella*(15%) et *Escherichia coli* (15%) suivi de *Pseudomonas aeruginosa* (8%) puis d'*Enterobacter* (5%) . les infections à CGP ont constituées 37% du total des infection :*Streptocoque*(16%) suivi de *Staphylocoque*(9%) et *enterocoque*(6%) tendit que les Sur les 57 infections à *Klebsiella*, on note une nette prédominance de l'espèce *Klebsiella pneumoniae* (95%). Un patient uniquement a présenté une infection aux 2 espèces : *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*.

Sur les 6 infections à *Proteus*, 2 cas ont été à *Proteus vulgaris* et 4 cas à *Proteus mirabilis*.

Staphylococcus aureus et *Staphylocoque* à coagulase négative ont présenté 23%,40% respectivement des infections à *Staphylocoque*.

Parmi les infections à CGP, on note 4 cas à *Streptocoque* beta hémolytique.

Ces résultats se concordent avec ceux retrouvées dans l'étude de **Michael et Viola, MD**[80] faite sur 78 patients atteints de LA dont 65 (83%) présentant des infections, on la comparant à notre étude on constate que le nombre des infections bactériennes reporter et 3 fois plus élevée que l'étude **Michael et Viola** [80].

▪ Bactériémie et de Fongémie

La bactériémie a présentée **80%** des septicémies alors que la fongémie représente uniquement **20%**.

Candida était le champignon qui domine les fongémies .

Parmi les **65** germes isolés des hémocultures, **23%** étaient des Gram positifs et **57%** Gram négatifs, alors qu'on rapporter **13(20%)** infections fongiques , contribuant à **17%** de toutes les infections microbiologiquement prouvées, ceci n'est pas en accord avec les études de **Cannas G et al** [84] et **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik**[82] qui ont montré que les infections à gram positifs prédominent celles à gram négatifs avec **39%** infections à gram négatifs contre **52%** à gram positifs dans l'étude de **Cannas G et al** et **38,3%** étaient des Gram-positifs et **27,7%** Gram négatifs dans l'étude de **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik** , alors qu'il y avait 4 fongémies

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* étaient les Gram négatifs fréquemment isolés, alors que *Staphylococcus aureus* et le *staphylocoque* coagulase-négatif étaient les Gram positif isolés, ces résultats est en conforme avec ceux de l'étude **Sasmita Biswal et Chaitali Godnaik** qui a montré que *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* étaient les importants bacilles Gram négatifs isolés, alors que *Staphylococcus aureus* et les *staphylocoques* coagulase-négatifs étaient les bacilles Gram positifs communs isolés ainsi que dans l'étude de **Michael et Viola**, a retrouvée 35 épisodes de bactériémies pour 30 patients les microorganismes les plus fréquent sont *Escherichia coli*(14) et

Staphylococcus aureus(9), contrairement à l'étude de **Cannas G et al** dont *Staphylocoque* à coagulase négative représentait l'organisme le plus souvent isolé de sang (73/246, 30%), suivi de *Pseudomonas aeruginosa* (28/246, 11%), *Escherichia coli* (23/246, 9%) et *Staphylococcus aureus* (12/246, 5%).

- **Les infections et les protocoles de la chimiothérapie**

Les protocoles de la chimiothérapie utilisés sont : GRAAL, GRAAPH, Linker et le Rubidomycine-Aracytine .

Sur un total de **376** infections microbiologiquement documentées **374** sont réparti suivant le Protocol de la chimiothérapie cette différence s'explique par la présence dans notre étude d'un patient décédé avant le début de la chimiothérapie et de 6 patients avec Protocol non précisé.

Un total de **318** infections ont été prouvé microbiologiquement chez **46 (69%)** patients traité par le Protocol **Rubidomycine- Aracytine** avec une prédominance nette des infections bactériennes soit un effectif de **262 sur 56** infections fongiques. Les 9 patients infectés traité par le Protocol **GRAAL** ont présentés **26** infections bactériennes et uniquement **3** infections fongiques isolées sur des cultures positives. **19** infections ont été diagnostiquées au cours de traitement par le protocole **Linker** dont **16** étaient des infections bactériennes.

La fréquence élevée des infections au cours du traitement par le protocole **Rubidomycine –Aracytine** s'explique par le fait qu'il est le protocole destiné pour la prise en charge des patients atteint de LAM et cette dernière représente la quasi-totalité des LA de l'adulte dans notre série d'étude.

- **Les infections et les phases du traitement de la chimiothérapie**

Sur les **376** infections recensées au cours de notre étude, **175** ont été diagnostiquées durant la phase d'induction (**47%**) dont **150** infections bactériennes avec une prédominance du gram négatif (**82GN/68GP**) et **25** infections fongiques.

Durant la phase de consolidation **81** infections ont été rapportées microbiologiquement (**22%**) avec un rapport de **61/20** infections bactériennes par rapport aux infections fongiques. Sur les **67** patients leucémiques infectés, **12** sont infectés avant le début de la chimiothérapie avec **28** infections documentées soit **7%**

du total des infections dont **23** bactériennes et 5 fongiques, on note **13** infections à gram négatives et **10** à gram positives.

La fréquence élevée des infections au cours de la phase l'induction est due à la neutropénie profonde voire l'aplasie induite par la chimiothérapie intensive ce qui favorise la prolifération bactérienne et fongique endogène (saprophyte) et l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre élimine la bactérie anaérobie protectrice surtout au niveau digestif et donc favorise les infections à BGN.

▪ **Distribution des infections selon leur localisation et la phase de traitement :**

On note **128** infections prouvées microbiologiquement au cours de la phase d'**induction** et **63** au cours de la phase de **consolidation**.

Les infections des voies respiratoires (pulmonaire) ont été prédominantes au cours de la phase d'induction et de consolidation soit **41%** pour chaque phase.

Au cours de la phase d'**induction** l'infection des voies respiratoires (pulmonaire) est suivi par les infections gastro-intestinal avec 30%, septicémies (18%), peau et tissus mous (8%), génito-urinaires (2%) et enfin infection gingival (2%).

Au cours de la phase de **consolidation** l'infection de voies respiratoires (pulmonaires) est suivi par les septicémies avec **29%**, gastro-intestinales (24%), les infections de peau et tissus mous ont présentées uniquement 3% ainsi que les infections génito-urinaires, ceci est en accord avec l'étude de **Cannas G et al en 2012**[84].

▪ **Statut de la population d'étude à la date des dernières nouvelles**

Parmi les 116 patients de la population d'étude 70% ont été décédés, 38% des patients décédés ont présenté des infections et uniquement 9 patients ont été vivants au moment de la récolte de notre données soit 8% de la population générale, ces résultats ne concordent pas avec ceux de l'étude de **Jin-Hong Yoo et al**[85] qui a retrouvé que uniquement 10,9% ont été décédés . Parmi les 284 patients de cette étude 10,9% sont décédés 90,3% sont morts à la suite d'une infection la pneumonie et la septicémie était la cause de décès la plus fréquente.

Conclusion et recommandation

Conclusion

Nous avons effectuées une étude rétrospective monocentrique et descriptive des infections bactériennes et fongiques au cours du suivi des LA de l'adulte.

116 patients adultes pris en charge dans le service d'hématologie du CHU de Tizi Ouzou pour LA de novo ont été colligés, et pour lesquels une étude cytomorphologique et immunophénotypique des cellules blastiques a été réalisée au laboratoire d'hémobiologie, sur une période allant de Juillet 2012 à décembre 2015 (3 ans et 6 mois).

Nous rapportons les particularités suivantes :

- L'âge moyen de la population d'étude est de : 41 ans $\pm$ 16.78.
- Plus de la moitié des patients de la série d'étude ont présentés une ou plusieurs infections bactériennes et ou fongiques durant le suivi de ces patients, (67/116 soit 58%).
- La prédominance des LAM (75%) avec une composante majoritaire de LAM2 (28%).
- La majorité des patients infectés ont présenté des épisodes fébriles au diagnostic de l'infection soit 78% des patients.
- Prédominance des infections bactériennes (83%) avec une composante majoritaire des infections à BGN (58.5 %), alors que les infections fongiques représentent 17% et prédominée par les candidoses essentiellement la candidémie.
- Une différence statistiquement non significative a été constatée entre les patients infectés et non infectés concernant la survie globale, ceci peut être expliqué par la mauvaise prise en charge thérapeutique de l'hémopathie et de l'infection.

Les pathologies infectieuses compliquant l'évolution d'une LA sont de mieux en mieux connues. Cependant, l'utilisation de traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie) toujours plus « agressifs » repousse sans cesse les limites de la prise en charge et étend le champ des complications infectieuses possibles. En matière de traitement, l'utilisation d'antibiotiques et d'antifongiques, permet un espoir raisonnable de guérison d'infections. Le perfectionnement des stratégies de prévention doit permettre de limiter la survenue de telles complications, au pronostic encore souvent sombre.

Recommandations

Les infections chez les patients atteints de LA sont une urgence diagnostique et thérapeutique, pour cela nous proposons les recommandations suivantes :

- Evaluer le taux de PNN au diagnostic et au cours de suivi de LA en raison que la neutropénie est un facteur de risque d'infection qui impose un traitement empirique immédiat ;
- Intensifier les examens cytbactériologiques de fait d'apparition des pathologies infectieuses bactériennes et fongiques plus sévères émergentes suite à l'intensification et des nouvelles indications des protocoles de chimiothérapie ;
- Une bonne observance des traitements anti infectieux (antifongiques et antibiotiques) permet d'avoir une bonne efficacité ;
- Le respect des règles d'hygiènes par l'équipe médical pour minimiser la contamination des patients ;
- Assurer une asepsie totale de l'environnement de patient au cours de la période d'aplasie suite à la chimiothérapie intensive ;
- La prise en charge thérapeutique s'inscrit en complément du perfectionnement des stratégies de prévention, comme la décontamination digestive, en vue de limiter la fréquence et la gravité des complications infectieuses ;
- Les progrès effectués en matière de stratégie antibiotique, ainsi que la mise sur le marché de nouvelles molécules antifongiques doivent permettre d'améliorer le pronostic des infections graves ;
- La prise en charge des infections graves des malades immunodéprimés doit s'envisager en milieu spécialisé, en collaboration avec les équipes d'hématologie et de réanimation habituées à la gestion de ce type de situation.

Bibliographie

1. Airlie House, Virginia World Health Organization Classification of neoplastic disease of haematopoietic and lymphoid tissues : Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. November1997. J Clin Oncol 1999 ; 17 : 3835-3849
2. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, SorrellTC. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or poststem cell transplant. Br J Haematol 2010;149:263—72.
3. Michel G. Mycoses invasives au cours du traitement desmaladies malignes de l'enfant. Arch Pediatr 2011;18(Suppl.1):S3—7.
4. Gangneux JP, Drogoul AS. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. Hematologie2008;14:5—11.
5. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasivefungal infections in pediatric oncology. Pediatr Blood Cancer2011;56:1092—7.
6. Sung L. Invasive fungal infections in children with cancer. JPediatr 2010;156:S68—73.
7. Ebmt.org [site internet]. ECIL 4 - pediatric group considerationsfor fungal diseases and antifungal treatment in children. Onhttp ://www.ebmt.org/.
8. C.Debru, P.Triadou.histoire de la medecine et des sciences Les leucemies aigues : une vue historique des classification medecine / sciences 1996 ;12 :491-5
9. <http://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-History.aspx>
10. French-American-British (FAB)cooperative group.Proposals for the classifications of acute leukaemias.britjHaemat 1976;33:451-458
11. Merle-Beral H .le garff-tavernier M . immunophenotypage des hemopathies malignes par cytometrie de flux .EMC (Elsevier masson SAS, Paris) , 2008. 13-000-L10
12. 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.
13. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladie/avant-propos.html>
14. N.Boudjerra ; Revue algerienne d'hematologie,N°1 Sept2009, approche epidemiologique en algerie :leucemie aigue lymphoide
15. <https://leucemie.ooreka.fr/comprendre/statistiques-leucemie>
16. Monnereau A, Troussard X, Belot A, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. Int J Cancer 2013 ; 132(10):2378-87.

17. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119(1):34-43.
18. M.Benakli ; Revue algerienne d'hematologie,N°00 Mars 2009,approche epidemiologique en algerie : leucemie aigue myeloide
19. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, et al. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Cote d'Or (Burgundy,France). *Haematologica*2011;96(1):55-61.
20. Parkin, D.M., P. Pisani, and J. Ferlay, Estimates of the worldwide frequency of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer*, 1993. 54: p. 594-606.
21. Perillat F,*Cancer Causes Control*2001; 12: 935-41.
22. Delphine C. Christine C, Jacqueline C, Dominique D, Eugénia G do Esperito Santo, Claire G, Dominique L, Céline L .Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallan (Essonne) Rapport d'investigation – Mai 2003 - Résumé du rapport.
23. R. Zittoun,B.Varet ;leucemie aigue ;facteurs etiologique dans les leucemieexperimentale
24. Richard L.G., Forester J., Lukens J., Paraskevov F., Greer JP., Rodgers G., Vintrobe's *Clinical Hematology*, vol. 2, 10th Ed, 1998.
25. Institut de Veille Sanitaire « Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies dans la région de Gaillon», rapport d'étude, avril 2001.
26. International Agency for Research on Cancer PRESS RELEASE N° 136. 27/06/2001 <http://www.iarc.fr>.
27. Club de réflexion en hématologie, Dombret H. Utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques: guide pratique. Paris: J. LibbeyEurotext; 1996.
28. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007, 446: 758-64.
29. Stevens A, Lowe JS. *Human histology*. 2. ed. London: Mosby; 1997. 408 p.
30. 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
31. Silva M, Grillo 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
32. 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 .

33. 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, 1996.
34. Akashi K, Traver D, Miyamoto T, *et al.*: A clonogenic common myeloid progenitor that gives rise to all myeloid lineages. *Nature* 404:193-197, 2000
35. Dahl R, Simon MC: The importance of PU.1 concentration in hematopoietic lineage commitment and maturation. *Blood Cells Mol Dis* 31:229-233, 2003
36. 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.
37. Ehebauer, M., Hayward, P. & Martinez-Arias, A. Notch signaling pathway. *Sci STKE* 2006, cm7 (2006).
38. Wiernik PH. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott 2000:1809-1835
39. Liesner RJ, Goldstone AH. ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. *Br Med J* 2001; 314: 733-743
40. Poplack DG. Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, Furie B and Cohen HJ Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. Hematology basic principles and practice. New York : Churchill Livingstone 1999 : 776-784
41. Campus National d'Hématologie TICEM – UMVF Leucémie aiguë Société Française d'Hématologie MAJ : 22/03/2006
42. Porcu P., Cripe L.D., Ng E.W., Bhatia S., Danielson C.M., Orazi A. et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leuk Lymphoma* 2000 Sep ; 39 (1-2) : 1-18.
43. http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/3_2.html.
44. Michèle Imbert, Orianne Wagner-Ballon Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS. *Revue francophone des laboratoires* - avril 2015 - n°471.
45. Swerdlow SH., Campo E, Harris NL, et al., World Health Organization (WHO) tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon IARC Press, 2008.
46. 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.

47. Wagner-Ballon O, Imbert M. Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasique : description – démarche diagnostique. *Rev Fr Lab* 2009;413:1-9.
48. AURORE 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.
49. 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.
50. Francine Mugnereta, Christiane Charrinb. Cytogénétique conventionnelle et moléculaire des leucémies aiguës .*Revue Française des Laboratoires*. Volume 2002, Issue 344, June 2002, Pages 31-40.
51. 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.
52. G. Leverger, G. Shaison. Leucémies aiguës myéloblastiques. *Hématologie pédiatrique*. Flammarion. Edition 1995.p :330-336.
53. Michèle Imbert a, place du biologiste dans le diagnostic et le suivi des leucémies
54. aiguës *Revue Française des Laboratoires*, juin 2002, N ° 344.

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.
55. 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.
56. JW. Vardiman, NL. Harris, RD. Brunning. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–2302.
57. Benett JM, Catovsky D, Daniel MT And al (1980) The French-American-British (FAB) Cooperative Group. Correspondence; a variant form of hypergranularpromyelocytic leukemia (M3). *Br J Haematol* 44: 169-70
58. Bene Mc, Lees O, Faure G & LE GEIL - Immunophénotypage Des Leucémies : Recommandations. *Revue Française Des Laboratoires*, 1996, 267, 47-52.
59. Huh YO, Ibrahim S. Immunophenotypes in adult acute lymphocytic leukemia: Role of flow cytometry in diagnosis and monitoring of disease. *Hematology / Oncology Clinics of North America* 2000; 14(6):1251–1265.

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. Albano F, Mestice A, Pannunzio A, And al. The biological characteristics of CD34+ CD2+ adult acute promyelocytic leukemia and the CD34 CD2 hypergranular (M3) and microgranular (M3v) phenotypes. *Haematologica*. 2006; 91:311–6.
62. 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
63. Maynadié M, Campos L, Moskovtchenko P, And al. Heterogenous expression of CD15 in acute lymphoblastic leukemia: a study of ten anti-CD15 monoclonal antibodies in 158 patients. *Leuk Lymphoma*. 1997; 25:135–43.
64. Bonnes pratiques communes à tous les cancers HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé / Novembre 2011
65. HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades / INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé / Novembre 2011 / Informations complémentaires sur le site de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) : <http://www.sfgm-tc.com/>
66. Hiddemann W, Spiekermann K, Buske C, Feuring-Buske M, Braess J, Haferlach T, et al. Towards a pathogenesis-oriented therapy of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:235–45.
67. Linenberger ML. CD33-directed therapy with gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: progress in understanding cytotoxicity and potential mechanisms of drug resistance. *Leukemia* 2005;19:176–82
68. Blot F, Leclercq B et Nitenberg G. Infections graves chez l'immunodéprimé en oncohématologie . *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Anesthésie-Réanimation, 36-983-F-10, Hématologie, 13-057-A-10, 2001, 25 p.
69. Kibbler CC, Prentice HG. Pathogen “shift” in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999 ; 12 : 351-354.
70. Leclercq B, Bussy C, Blot F. Infections nosocomiales en onco-hématologie .In:Avril JL,CarletJeds.Lesinfections nosocomiales et leur prévention. Paris : Ellipses, 1998 : 323-345.
71. Thuler LC, Velasco E, Martins CA, De Faria LM, Da Fonseca NP, Dias LM et al. An outbreak of *Bacillus* species in a cancer hospital. *Infect Control HospEpidemiol* 1998 ; 19 : 856-858.

72. Klastersky J. Infection in the neutropenic and stem cell transplant patient. *Curr Opin Infect Dis*1999;12:355-358.
73. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam P et al. Candidemia in cancer patients: a prospective multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). The Invasive Fungal Infection Group of the EORTC. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1071-1079
74. Ribaud P, Chastang C, Latgé JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis*1999;28:322-330
75. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al. 1997 guide lines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis*1997;25:551-573
76. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*1993;328: 1323-1332
77. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) international antimicrobial therapy cooperative group and the national cancer, institute of canada clinical trials group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis*1991;163:951-958
78. Schlemmer B, Leleu G, Azoulay E, Soufir L, Alberti C, Le Gall JR. Infections fongiques : du risque au traitement. In : Société de réanimation de langue française. Perspectives en réanimation. Réanimation onco-hématologie. Paris: Elsevier, 1998:109-119
79. Poynton CH, Barnes RA, Rees J. Interferon γ and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the treatment of hepatosplenic candidosis in patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998 ; 26 : 239-240
80. Acute leukemia and infection ; Viola, Michael V; JAMA .2011;305:923-926.
81. Incidence and management of infection in patient with acute leukemia following chemotherapy in general wards; Biswal, Sasmita et al, *Indian J Cancer* 2012;48:7.
82. BENJELLOUN SALMA LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DES LEUCEMIES AIGUES (A propos de 53 cas) Rabat. 26/10/2011
83. Profil phénotypique des Leucémies Aigues Lymphoblastiques (LAL) dans la région de Blida S. Oukid, S. Taoussi, F. Lamraoui, N. Hendaoui, K.M. Benlabiod, N. Rekab, Y.M. Bouchakor, H. Brahimi, C. Boucherit, M. Mezroud, C. Guezlane, M.T. Abad. Service Hématologie, EHS ELCC CAC Blida. Université de Blida I, Algérie.
84. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial; Cannase et al; *Leukemia* 2012;26:1068-1076.
85. Factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea;

Annexes

Annexe I



Alfred Armand Louis Marie Velpeau



John Hughes Bennett



Rudolf L.K. Virchow



Otto Naegeli

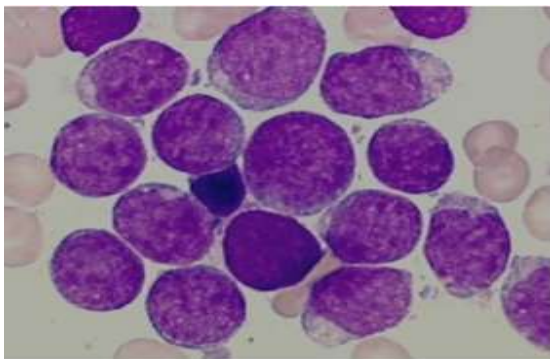
Annexe II

Classification FAB des LAM

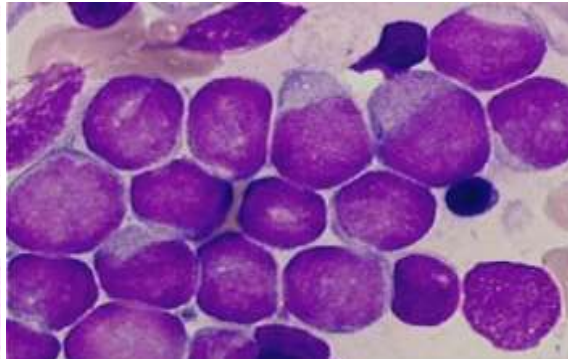
Type FAB	Nom Commun	% LAM	% de blastes MO	Caractéristiques cytologiques	MPO	Particularités
M0	LAM sans différenciation	2%	>90%	Myéloblastes indifférenciés	-	
M1	LAM peu différenciée	20%	>90%	Myéloblastes peu différenciés Quelques granulations azurophiles	+	
M2	LAM avec différenciation	30%	20-90%	Myéloblastes granuleux Corps d'Auer	++	t(8 ;21) :40%
M3	LA promyélocytaire	10%	>20%	Promyélocytes anormaux, hyper-granuleux avec corps d'Auer en fuseaux	+++	t(15 ;17) :98%
M4	LA myélo-monocytaire	15%	20-80%	Monocytose sanguine >5G/L ou médullaire >20% LAM4eo : excès médullaire d'éosinophiles anormaux	+	inv(16) ou t(16 ;16) :80%
M5	LA monoblastique	15%	>20%	Cellules monocytaires >80% dans la moelle - LAM 5a : monoblastes - LAM 5b : promonocyte	+/-	11q23 :20%
M6	LA érythroblastique	5%	>20%	>50% d'érythroblastes	+	
M7	LA mégacaryocytaire	2%	>20%	Mégacaryocytes plus ou moins différenciés	-	

Annexe III

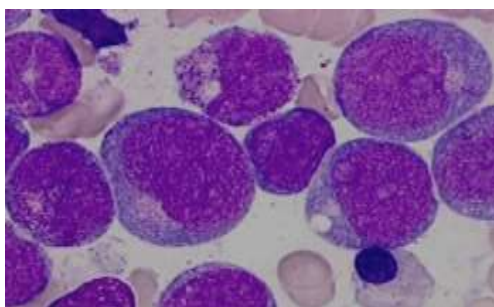
Aspect cytomorphologique d'une :



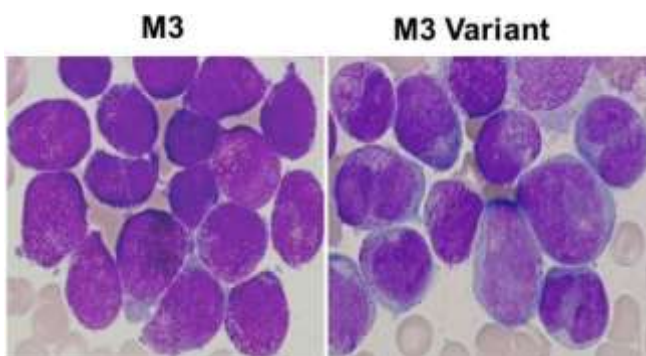
LAM0



LAM1



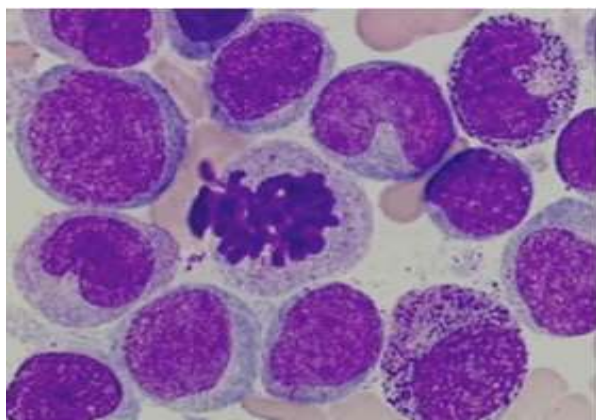
LAM2



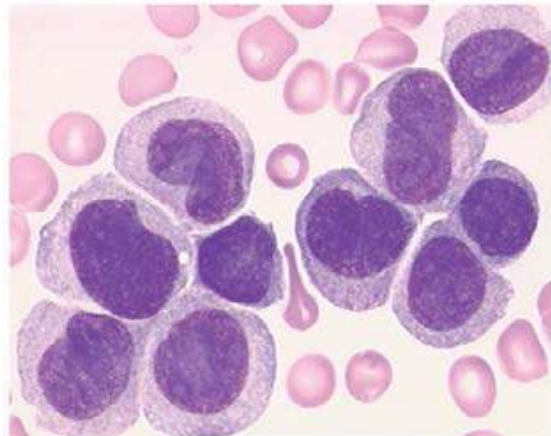
M3

M3 Variant

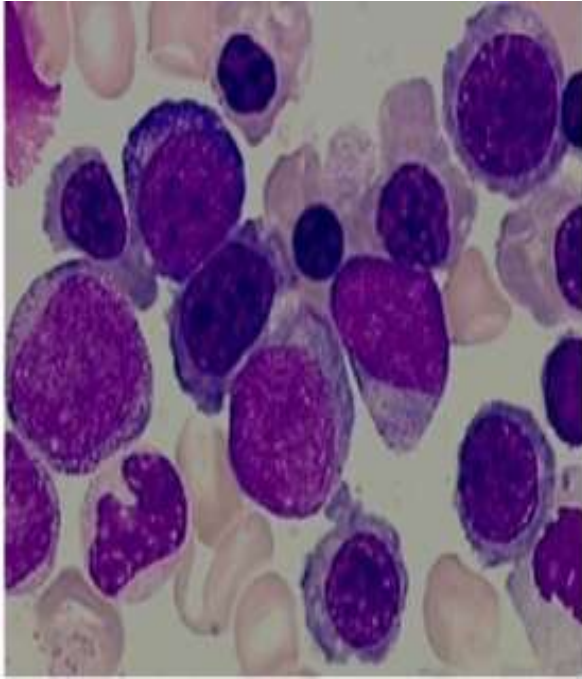
LAM3



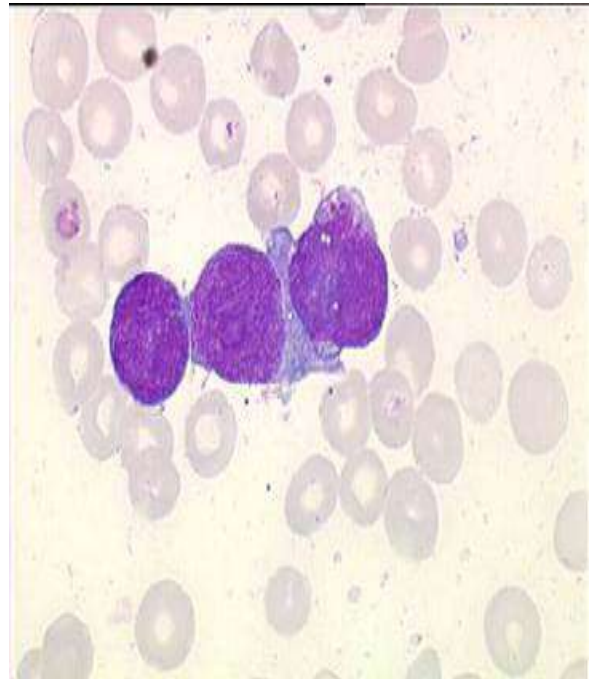
LAM4



LAM5



LAM6



LAM7

Annexe IV

Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës

TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transferase, c: intracytoplasmique ; s: surface

Score	Marqueurs B	Marqueurs T	Marqueurs myéloïdes
2	CD79ac cIgM cCD22	CD3c/s TCR	MPO c (lysozyme)
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD1a CD7	CD14 CD15 CD64

Annexe V

Description cytomorphologique des LAL selon FAB

Critères morphologiques des LAL :

	Score
N/C > 0,9 dans 75% cellules	+
N/C < 0,8 dans 25% cellules	-
Nucléole absent (ou 1 petit) dans 75% cellules	+
Nucléole net : 1 ou plusieurs dans 25% cellules	-
Contour nucléaire irrégulier dans 25% cellules	-
Grande taille >50% cellules (2 LC = 15 microns)	-

LAL 1 : Score 0 à +2

LAL2 : Score négatif

	LAL1	LAL2	LAL3
taille cellulaire	petit (12-15µ) (homogène)	moyenne à grande (hétérogène)	grande (hétérogène)
N/C	>0,9	<0,8	0,8 - 0,9
chromatine	homogène (réticulée)	fine ou mottée	homogène (finement condensée)
forme noyau	régulière	irrégulière, souvent encochée	régulière
nucléole	rare, petit	presque toujours, grands	nombreux
basophile cytoplasme	modérée	moyenne	très intense
vacuole cytoplasmique	rare	rare	très fréquent >5/cellules

Annexe VI

Classification immunophénotypique des LAL B et LALT selon EGIL

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres 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-(κ ou λ)
B-III	Pré B		TdT+ CD10+ cIgM+ sIg-(κ ou λ)
B-IV	B mature		TdT- CD10+/- cIgM+ sIg+ (κ ou λ)

EGIL	Autres classifications	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T-I	Pro T	cCD3+, CD7+, TdT+, DR+	Aucun
T-II	Pré T		CD2+ CD5+/- sCD3- CD1a-
T-III	Cortical		CD2+ CD5+ CD4+ CD8+ CD1a+ sCD3-
T-IV	T mature		T-IVa : CD2+ CD5+ sCD3+ TCR $\alpha\beta$ + CD4+ ou CD8+ . T-IVb : CD5+ sCD3+ TCR γ/δ + CD2- CD4- CD8-

Annexe VII

Classification OMS 2008 ; leucémie aiguë de phénotype mixte

Critères pour assigner une population blastique à plus d'une lignée :

✚ Lignée myéloïde :

- **Myéloperoxydase** (cytochimie, cytométrie en flux, immunohistochimie)
- ou **différenciation monocyttaire** (au moins deux des critères suivants : estérases non-spécifiques, CD11c, CD14, CD64, lysozyme).

✚ Lignée lymphoïde T :

- **CD3 cytoplasmique**
- ou **CD3 de surface** (rare dans les LA de phénotype mixte).

✚ Lignée lymphoïde B :

- **CD19 fort avec au moins une** des molécules suivantes exprimée fortement : CD79a, CD22cy, CD10.
- ou **CD19 faible avec au moins deux** des molécules suivantes exprimées fortement : CD79a, CD22cy, CD10.

Annexe VIII

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Fiche de Renseignements Clinique Demande de Cytométrie en Flux pour le Diagnostic de Leucémies Aiguës de « Novo »	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Clinique - LA 2013- 001

1. IDENTIFICATION DU PATIENT

Date d'hospitalisation :

N° du patient :

N° Fiche Consultation :

N° du dossier à l'hospitalisation :

Service demandeur:

Médecin demandeur:

Noms :

Prénom:

Date de naissance :

Age :

Lieu de naissance:

Code postal : I _ I _ I _ I

Sexe :

Adresse régulière au moment du diagnostic :

Origine:

N° de téléphone:

2. MODE DE VIE DU PATIENT

Environnement

☐ En milieu rural (moins de 2000 habitants)

☐ En milieu semi-urbain (2000-50 000 habitants)

☐ En milieu urbain (plus de 50 000 habitants)

Habitudes toxiques

☐ Tabac

☐ Alcool

☐ Autres (préciser)

Situation familiale actuelle

☐ Marié ☐ Célibataire

☐ Enfants ☐ Nombre:

☐ Fratrie ☐ Nombre:

Statut professionnel actuel

☐ En activité ☐ En retraite

Niveau scolaire:

☐ Jamais scolarisé ☐ Primaire

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Fiche de Renseignements Clinique Demande de Cytométrie en Flux pour le Diagnostic de Leucémies Aiguës de « Novo »	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Clinique - LA 2013- 001

☐ Secondaire ☐ Universitaire

Fréquence :

3. ANTECEDENTS PERSONNELS

Pathologies malignes antérieure

☐ Tumeur solide Date du diagnostic

☐ Pathologie hématologique Date du diagnostic

☐ Non

☐ Non précisé

Autres antécédents (maladie chronique)

☐ Oui Préciser :

☐ Non

☐ Non précisé

Affection génétique, de novo ou non

☐ Non ☐ Oui Préciser :

☐ Non précisé

4. ANTECEDENTS FAMILIAUX

☐ Oui

☐ 1er degré ☐ Tumeur solide ☐ Pathologie hématologique

Nombre

☐ 2ème degré ☐ Tumeur solide ☐ Pathologie hématologique

Nombre

☐ 3ème degré ☐ Tumeur solide ☐ Pathologie hématologique Nombre

☐ Non ☐ Non précisé

5. PROFESSION

☐ Type de profession :

☐ Pas d'exposition ☐ Expo à des radiations (UV, radioactivité...)

☐ Expo aux solvants

☐ Expo à d'autres toxiques ☐ Non précisé

☐ Expo à des pesticides

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Fiche de Renseignements Clinique Demande de Cytométrie en Flux pour le Diagnostic de Leucémies Aiguës de « Novo »	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Clinique - LA 2013- 001

☐Exposition à des médicaments alkylants : ☐Non ☐Non précisé
☐Oui Lesquels :

6. DIAGNOSTIC

Date du diagnostic de certitude : I _ I _ I _ I _ I _ I

Il s'agit d'une LA primaire « de Novo » ☐

LA secondaire ☐

☐SMD
☐SMP
☐Autres (préciser)

Circonstances de découverte

☐Symptômes Cliniques Date des 1ers symptômes I _ I _ I _ I _ I _ I

☐Fortuite

☐Numération de contrôle GB : Hb : Plq :

☐Autres

☐Non précisé

Examen clinique

ECOG ☐0 ☐1 ☐2 ☐3 ☐4

Poids T° : TA :

Pâleur cutanéomuqueuse ☐Absente ☐Discrète ☐Modérée ☐Franche

Fièvre ☐Oui ☐Non

Syndrome (Sd) hémorragique ☐Cutané ☐Muqueux
☐Modéré ☐Sévère

Infection ☐Oui ☐Non Préciser.....

Sd tumoral SPMG ☐Oui ☐Non DS.....

HPMG ☐Oui ☐Non FH.....

Adénopathies superficielles ☐Oui ☐Non

Taille : deà Sièges

Localisation médiastinale ☐Oui ☐Non

Localisation testiculaire ☐Oui ☐Non

Signes neurologiques ☐Oui ☐Non

Préciser : ☐Atteinte neurologique

CHU Tizi-Ouzou Service Hémodiagnostic	Fiche de Renseignements Clinique Demande de Cytométrie en Flux pour le Diagnostic de Leucémies Aiguës de « Novo »	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Clinique - LA 2013- 001

☐ Atteinte méningée

Autres localisations :

Atteinte cutanée ☐ Non ☐ Oui

Atteinte gingivale ☐ Non ☐ Oui

7. NATURE DE PRELEVEMENT

☐ Sang périphérique ☐ Moelle osseuse

☐ LCR ☐ Autre (préciser).....

8. EXAMEN DEMANDE

☐ Immunophénotypage de LA au diagnostic

☐ De novo

☐ Secondaire

☐ Maladie résiduelle

☐ LALB

☐ LALT

☐ LAM

☐ Numération des cellules CD 34 circulants (hors contexte de greffe de moelle osseuse)

☐ Phénotype MDR (Multi Drug Resistance)

CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT

Moelle : 1 à 2 ml dans un tube EDTA

Sang : 5 ml dans un tube EDTA

Autres liquides biologiques (LCR...) : dans un flacon stérile, éventuellement hépariné
(stockage 10° à 20°C et acheminement au laboratoire le plus rapidement possible)

Des lames de frottis médullaires sont à joindre systématiquement aux prélèvements

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Feuille de travail pour le diagnostic biologique des leucémies aiguës	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Biologique - LA 2013- 001

1. Identification du patient

N° demande au laboratoire :

N° dossier :

Nom :

Service demandeur :

Nom de jeune fille :

Date de prélèvement : I_ I_ I_ I

Prénom :

Date de réalisation : I_ I_ I_ I

Date de naissance :

Sexe : ☐F ☐M

2. Nature du prélèvement

☐Sang

☐Moelle

☐Autre (préciser)

3. Les bilans du diagnostic

▪ Hémogramme

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 :

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Feuille de travail pour le diagnostic biologique des leucémies aiguës	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

CHU Tizi-Ouzou. Service Hémobiologie
Unité de Cytologie Sanguine

Page 1 sur 4

FR Biologique - LA 2013- 001

▪ **Frottis médullaire**

Taux de réticulocytes : G/L

Frottis médullaire : nombre de lames (.....)

Richesse en mégacaryocytes : (nombre)

Lignée granuleuse : % Lignée érythroblastique : %

Série neutrophile Pro érythroblastes :

Cellules indifférenciées :

Erythro.basophiles :

Promyélocyte :

Erythro.polychromatophiles :

Myélocytes :

Erythro.acidophiles :

Métamyélocytes :

Poly. Neutrophiles :

Lignée non myéloïde : %

Série éosinophile : %

Lymphocyte :

Myélocytes :

Monocyte:

Métamyélocytes :

Plasmocyte :

Poly. Eosinophiles :

Série basophile : %

Noyaux nus: présents

Lignée mégacaryocytaire :

Cellules difficile à classer:

Phagocytes :

▪ **Colorations Cyto chimique et Cyto enzymatique**

Noir soudan :

Estérases :

Perls :

▪ **Type de LA**

▪ **Commentaire**

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Feuille de travail pour le diagnostic biologique des leucémies aiguës	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

Unité de Cytologie Sanguine

Page 2 sur 4

FR Biologique - LA 2013- 001

4. Résultats de CMF au diagnostic :**Marquage membranaire**

FITC	PE	ECD	PC5.5
CD13 =	CD15 =	CD45	CD117 =
CD36 =	CD14 =	CD45	CD64 =
CD42b=	CD41a=	CD45	/
CD71 =	CD61=	CD45	/
CD65=	Glyco A =	CD45	/
HLADR=	CD13 =	CD45	CD34 =
CD19=	CD10 =	CD45	CD20 =
CD33=	CD7=	CD45	CD2 =
CD3=	CD8=	CD45	CD4 =
CD4=	CD16=	CD45	CD56 =
CD58 =	CD1a=	CD45	CD5 =
Tdt =	TCR α/β =	CD45	/
Igs=	CD38=	CD45	CD20=
CD19=	CD22=	CD45	CD117=
CD81=	CD38=	CD45	CD34=
Marquage intra cytoplasmique			
CD3cyt=	MPO cyt =	CD45	CD79a cyt=
Ch M cyt=	CD22cyt =	CD45	/

S : surface : Cyt : cytoplasmique

(Si Ig S+ à rechercher la monotypie Kappa et ou lambda)

(Si LAL T à rechercher la positivité ou non du TCR Gamma/Delta)

- **Type de LA :**
- **Marqueurs phénotypique aberrants :**

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Feuille de travail pour le diagnostic biologique des leucémies aiguës	Unité de Cytologie Sanguine
--	--	--

FR Biologique- LA 2013- 001

▪ Caryotype

LAL B :

Ph1 Positif :

Ph1 Négatif :

Autres anomalies :

LAM :

▪ Biologie moléculaire :

BCR/ABL :

Autres :

5. Bilan pré thérapeutique :

5.1. Bilan biologique :

Groupe sanguin :

Phénotype RH /Kell :

Ac urique :

Urée :

Créatinine : LDH :

Na⁺ :K⁺ :

Calcémie :

Alb :

Glycémie :

Phosphorémie :

TP :

TCA :

Fg :

Complexes PDF :

Solubles :

BT:

BD:

TGO:

TGP:

PAL:

Sérologies

HIV :

AC anti HCV: Ag HBS :

Virales :

5.2. Ecographie cardiaque:

5.3. Radiologie du thorax:

5.4. Autres examens :

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Fiche d'évaluation thérapeutique	Unité de Cytologie Sanguine
--	---	--

FR Thérapeutique- LA 2013- 001

1. Identification du patient

N° dossier :

Date de naissance :

Sexe : ☐F ☐M

Nom :

N° demande

Nom de jeune fille :

Service demandeur

Prénom :

2. Traitement symptomatique

Date de début de traitement : I __I__ I ____ I

Zyloric ☐Oui ☐Non

Transfusion ☐Oui ☐Non

Nbre CG : Nbre Plaq : Nbre PFC : Nbre CUP :

Antibiotiques : ☐Oui ☐Non

3. Traitement spécifique

Type de protocole

3.1. Traitement par corticoïdes

Corticoïdes ☐Oui ☐Non

Réponse aux Corticoïdes : ☐Oui ☐Non

3.2. Traitement d'induction

Date J1 d'induction : I __I__ I ____ I

Nombre de jours :

* Evaluation (date) : I __I__ I ____ I Jours : J..... Phase :

Sang :% Blastés

Moelle : % Blastés

* RC1 : ☐Oui ☐Non Date de la RC après induction : I _I_ I _I

*Echec : ☐Oui ☐Non

CHU Tizi-Ouzou Service Hémobiologie	Fiche d'évaluation thérapeutique	Unité de Cytologie Sanguine
--	---	--

CHU Tizi-Ouzou. Service Hémobiologie
Unité de Cytologie Sanguine

Page 1 sur 2

FR Thérapeutique- LA 2013- 001

Complications : ☐ CIVD ☐ Syndrome de lyse tumoral ☐ Infection

☐ Hémorragies

***Décès en induction** ☐ Non ☐ Oui Date : I __ I __ I ____ I

Causes :

3.3. Consolidation: ☐ Oui ☐ Non

3.4. Intensification : ☐ Oui ☐ Non

3.5. Rechute : ☐ Oui ☐ Non Date de la rechute : I __ I __ I ____ I **Type de rechute**

☐ Médullaire

☐ Neuroméningée

☐ Autres localisations

3.6. Traitement de relais : ☐ Oui ☐ Non Type :

RC2 : ☐ Oui ☐ Non Date : I __ I __ I ____ I

3.7. Greffe de moelle osseuse (GMO) : ☐ Oui ☐ Non Date : I __ I __ I ____ I

En ☐ RC1 (fin d'induction) ☐ RC2 (après intensification)

4. Statut à la date des dernières nouvelles

***Rechute :** ☐ Médullaire ☐ Neuroméningée ☐ Autres

***Décédé :** ☐ Oui ☐ Non Date du décès : I __ I __ I ____ I

Causes du décès :

* ☐ Perdu de vue Date dernière nouvelle : I __ I __ I ____ I

* ☐ Vivant RC1 ☐ Vivant RC2 ☐ Vivant GMO ☐ Vivant Echec

Sexe :

[illegible]

Résumé

Les infections bactériennes et fongiques sont des complications sévères chez les adultes atteints de la LA traités dans les services d'hématologie. La fréquence de ces complications est particulièrement élevée chez les adultes traités pour une leucémie aiguë. Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons inclus tous les adultes ayant développé une ou plusieurs infection bactérienne et/ou fongique lors du traitement par chimiothérapie de juillet 2012 à décembre 2015 afin d'en décrire leurs particularités. Parmi les 116 patients colligés l'âge moyen était de 41 ans $\pm$ 16.78. La répartition des différents types de LA était: LA myéloïde (LAM) (74%), LA lymphoïde (LAL) (26%).

Plus de la moitié des patients de la série d'étude ont été infectés durant leur suivi (58%) surtout pendant les phases intensives de la chimiothérapie (induction et consolidation). Les signes cliniques étaient principalement présentés par la fièvre (78%), toux (18%), douleurs thoraciques (15%) et dyspnée (45%). La localisation pulmonaire des infections était la plus fréquente (49%). Les infections bactériennes (83%) avaient une composante majoritaire à BGN (58.5 %) et les infections fongiques (17%) à candidoses essentiellement la candidémie. Au terme de cette étude nous avons constaté que la prise en charge des infections chez les patients atteints de LA, impose l'implication d'une équipe spécialisée multidisciplinaire afin d'assurer une meilleure prise en charge et de perfectionner les directives de prévention des infections chez cette catégorie de patients

Abstract

Bacterial and fungal infections are severe complications in adults with LA treated in hematology departments. The frequency of these complications is particularly high in adults treated for acute leukemia. In this retrospective monocentric study; we included all adults who developed one or more bacterial and /or fungal infections during the chemotherapy treatment from July 2012 to December 2015 in order to describe their particularities. Of the 116 patients the average age was 41 $\pm$ 16.78. The distribution of the different types of LA was: LA myeloid (LAM) (74%), LA lymphoid (LAL) (26%).

More than half of the patients in the study series were infected during their follow-up (58%), especially during the intensive phases of chemotherapy (induction and consolidation). Clinical signs were mainly fever (78%), cough (18%), chest pain (15%) and dyspnea (45%). Pulmonary localization of infections was the most frequent (49%). Bacterial infections (83%) had a BGN major component (58.5%) and fungal infections (17%) had mainly candidiasis. At the end of this study, we found that the management of infections in LA patients requires the involvement of a multidisciplinary specialist team to ensure better management and refinement of infection control guidelines in this category of patients.